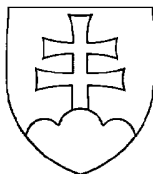


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 439-91
(22) Dátum podania: 20.02.91
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 90 02098
(32) Dátum priority: 21.02.90
(33) Krajina priority: FR
(40) Dátum zverejnenia: 15.09.91
(45) Dátum oznámenia o udelení vo Vestníku: 06.11.96
(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

278331

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

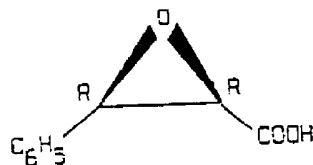
C 07D 303/48

(73) Majiteľ patentu: RHONE-POULENC RORER S.A, Antony, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Duchesne Jean-Pierre, Lyon, FR;
Mulhauser Michel, Ecully, FR;

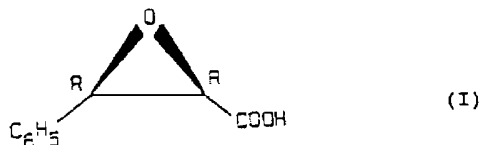
(54) Názov vynálezu: **Spôsob prípravy (2R,3R)-cis-β-fenylglycidovej kyseliny**

(57) Anotácia:
Spôsob prípravy (2R,3R)-β-fenylglycidovej kyseliny, prípadne vo forme soli alebo esteru, zrážaním soli (2R,3R)-β-fenylglycidovej kyseliny s (R)(+)-α-metylbenzylamínom v roztoku zmesi cis a trans solí β-fenylglycidových kyselín s (R)(+)-α-metylbenzylamínom.



Oblasť techniky

Vynález sa týka nového spôsobu prípravy /2R,3R/cis-β-fenylglycidovej kyseliny vzorca (I)



prípadne vo forme soli alebo esteru.

Produkty všeobecného vzorca (I) sa môžu použiť na prípravu taxolu pri podmienkach opísaných v J.N. Denis a kol., J. Org. Chem., 51, 46 - 50, (1986), J. Am. Chem. Soc., 110, 5917 - 9519, (1988), alebo derivátov taxolu, ktoré sú opísané v EP 253 738.

Doterajší stav techniky

Je známa, predovšetkým z J.N. Denis a kol., J. Org. Chem., 51, 46 - 50, (1986), príprava produktov všeobecného vzorca (I) asymetrickou epoxidáciou cis-cinnamylalkoholu, katalyzovanou titánom (T. Katsuki a K. B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc., 102, 5974 - 5976 (1980), J.G. Hill a kol., J. Org. Chem., 48, 3607 (1983)) s nasledujúcou oxidáciou a esterifikáciou získaného epoxyalkoholu. Výťažky však nie sú uspokojivé, prebytky enantiomérov sú zvyčajne nižšie ako 80 % a postup je pomerne dlhý.

Podľa K. Haradyho, J. Org. Chem., 31, 1407 - 1410 (1966) je známe oddeľovanie izomérov trans-β-fenylglycidovej kyseliny zrážaním soli s opticky aktívnym α-metylbenzylamínom. Podľa K. Haradyho a Y. Nakajimyo, Bull. Chem. Soc. Japan, 47(11), 2911 - 2912, (1974), je známe oddeľovanie izomérov cis-β-fenylglycidovej kyseliny zrážaním soli s opticky aktívnym e-fedrínom.

Ale na uskutočnenie týchto postupov je potrebné vopred oddeliť cis a trans izoméry β-fenylglycidovej kyseliny.

Podstata vynálezu

Teraz sa zistilo, že kyselina (2R,3R)- β-fenylglycidová sa dá získať zo zmesi cis a trans izomérov.

Spôsob podľa vynálezu spočíva v tom, že sa z vhodného rozpúšťadla kryštalizuje soľ (2R,3R)- β-fenylglycidovej kyseliny s (R)(+)- α-metylbenzylamínom, obsiahnutá v zmesi soli (R)(+)- α-metylbenzylamínu s (2R,3R)- β-fenylglycidovou, (2S,3S)- β-fenylglycidovou, (2R,3S)- β-fenylglycidovou a (2S,3R)- β-fenylglycidovou kyselinou.

Ako rozpúšťadlo sa môže používať voda alebo organické rozpúšťadlo, zvolené z alifatických alkoholov s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ako je metanol alebo etanol, éterov alebo ketónov, prípadne v zmesi s vodou.

Zrážanie soli (2R,3R)- β-fenylglycidovej kyseliny s (R)(+)- α-metylbenzylamínom sa vo všeobecnosti uskutočňuje tak, že sa k vodnému alebo alkoholovému roztoku, výhodne etanolovému, roztoku zmesi soli optických cis a trans izomérov β-fenylglycidových kyselín s (+)-α-metylbenzylamínom pridáva acetón.

Ak sa pracuje v organickom prostredí, je predovšetkým výhodné pridávať acetón k organickému roztoku pri teplote varu pod spätným chladičom, a potom nechať požadovanú soľ vyzrážať ochladením.

Ak sa pracuje vo vodnom prostredí, je predovšetkým výhodné pridávať acetón až do získania zmesi obsahujúcej 25 až 50 % vody a 75 až 50 % acetónu. Najlepšie výsledky sa získajú, keď kryštalizačný roztok obsahuje asi 35 % vody a 65 % acetónu.

Zmes soli optických cis a trans izomérov β-fenylglycidových kyselín s (R)(+)- α-metylbenzylamínom sa dá získať:

- pôsobením (R)(+)- α-metylbenzylamínu na zmes cis a trans izomérov β-fenylglycidovej kyseliny, pripravenú in situ, alebo

- pôsobením (R)(+)- α-metylbenzylamínu, ako je hydrochlorid, na zmes alkalických, napríklad draselných, soli cis a trans β-fenylglycidovej kyseliny.

Zmes alkalických soli cis a trans β-fenylglycidovej kyseliny sa dá získať zmydlením zodpovedajúcich esterov v prostredí minerálnej zásady. Predovšetkým výhodné je používať etanolový roztok hydroxidu draselného pri teplote okolo 20°C. Pred pôsobením zásady nie je potrebné estery vopred izolovať.

Zmes cis a trans β-fenylglycidovej kyseliny je možné získať in situ okyslením vodného roztoku zmesi zodpovedajúcich alkalických soli.

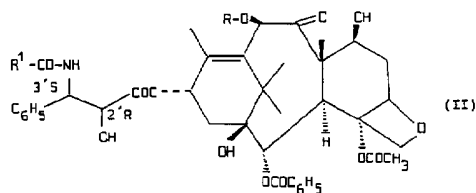
Zmes esterov cis a trans β-fenylglycidovej kyseliny je možné získať pôsobením alkyhalogénacetátu, ako je alkychlór alebo alkybromacetát, na benzaldehyd spôsobom, ktorý opísali F.W. Bachelier a R.K. Bansal, J. Org. Chem., 34(11), 3600 - 3604 (1969). Predovšetkým výhodné je použitie terc.butyl- chlóracetátu, ktorý umožňuje získať prakticky ekvimolárnu zmes cis a trans izoméru.

Ak sa nahradí terc.butylchlóracetát terc.butylbromacetátom, a ak sa pracuje prednostne pri teplote okolo 0°C, je možné získať zmes, v ktorej je pomer cis izoméru okolo 75 %.

Pôsobením minerálnej zásady, výhodne etanolového roztoku hydroxidu draselného, na ester, pripravený opísaným spôsobom in situ, je možné vyzrážať zmes alkalických (draselných) soli a trans izomérov β-fenylglycidovej kyseliny spolu s alkalickým halogenidom (chloridom alebo bromidom draselným), ktorý sa môže po izolácii podrobiť pôsobeniu vodného roztoku soli (R)(+)- α-metylbenzylamínu, ako je uvedené.

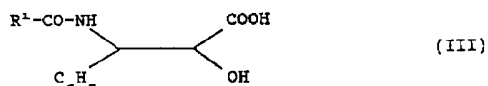
Nech už je postup použitý na prípravu zmesi esterov cis a trans kyseliny akýkoľvek, je možné získať zmes, obsahujúcu 80 % cis esteru a 20 % trans esteru, kryštalizáciou trans izoméru v cis izoméru, ktorý pôsobí ako rozpúšťadlo.

(2R,3R)- β-fenylglycidová kyselina, získaná spôsobom podľa vynálezu, je predovšetkým vhodná na prípravu derivátov taxánu všeobecného vzorca (II),



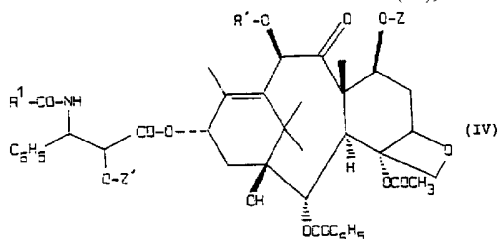
kde R predstavuje atóm vodíka alebo acetylový zvyšok a R¹ predstavuje fenylový zvyšok alebo terc. butoxy skupinu.

Pritom je možné (2R,3R)-β-fenylglycidovú kyselinu vzorca (I) previesť známymi spôsobmi na (2'R,3'S)-β-fenylizoserín vzorca (III),



kde R¹ má uvedený význam, prípadne vo forme soli alebo esteru.

(2'R,3'S)-β-fenylizoserín vzorca (III), ktorého hydroxyskupina je chránená, sa nechá kondenzovať s baccatinom III alebo s 10-desacetyl-baccatinom III, ktorého hydroxyskupina v polohe 7, resp. 10 je chránená, pri vzniku derivátu taxánu všeobecného vzorca (IV),



kde R' predstavuje acetylový zvyšok alebo chrániacu skupinu hydroxylovej skupiny, zvolenú zo súboru zahŕňajúceho silylované zvyšky a trichlór-2,2,2-etoxykarbonyl, Z predstavuje chrániacu skupinu hydroxylovej skupiny, zvolenú zo súboru zahŕňajúceho silylované, zvyšky a trichlór-2,2,2-etoxykarbonyl a Z' predstavuje chrániacu skupinu hydroxylovej skupiny, ako je 1-etoxyetylový zvyšok, ktorý po nahradení chrániacich skupín atómami vodíka poskytuje derivát taxánu všeobecného vzorca (II).

Príklady uskutočnenia vynálezu

Uvedené príklady osvetľujú praktické uskutočnenie vynálezu, ale neobmedzujú jeho rozsah.

Príklad 1

a) Do banky s objemom 2 l sa predloží 106 g (1mol) benzaldehydu, 150,7 g (1mol) terc. butylchlóracetátu a 450 ml terc. butanolu. Potom sa počas 2 hod. 40 min. pri teplote 18 až 24°C pridáva roztok 112,5 g (1mol) káliumterc. butylátu v 850 ml terc. butanolu. Po 18 hod. miešani pri teplote blízkej 20°C sa terc. butanol odparí pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa vytrepe do 1000 ml vody a extrahuje sa trikrát 300 ml metylénchloridu. Spojené organické fázy sa vysušia nad síranom horečnatým. Po prefiltrovaní a zahustení do sucha pri zníženom tlaku sa získa 210 g oleja s týmto molárnym zložením, stanovenom protónovou nukleárnou magnetickou rezonančnou spektroskopiou:

terc. butyl-cis-β-fenylglycidát	53 %
terc. butyl-trans-β-fenylglycidát	42 %
terc. butylchlóracetát	5 %

b) Rovnako ako v predchádzajúcom odseku, ale s použitím 195 g (1mol) terc. butylbromacetátu namiesto

terc. butylchlóracetátu sa získa 213 g oleja s týmto molárnym zložením, stanoveným protónovou nukleárnou magnetickou rezonančnou spektroskopiou:

terc. butyl-cis-β-fenylglycidát	63 %
terc. butyl-trans-β-fenylglycidát	32 %
terc. butylchlóracetát	5 %

Do reaktora sa predloží 800 ml etanolu a 298 g zmesi 80 % terc. butyl-cis-β-fenylglycidátu a terc. butyl-trans-β-fenylglycidátu, získané po niekoľkodennej kryštalizácii pri teplote 4°C a oddelení trans izoméru zo zmesi cis a trans izomérov, získaných v odseku a) alebo b).

Etanolvý roztok sa ochladí na teplotu blízku 0°C a potom sa naň pôsobí počas 3 hodín 134 g (2,03 mol) 85 % hydroxidu draselného v roztoku 600 ml etanolu. Po 18 hod. miešani sa reakčná zmes prefiltruje. Získaná pevná látka sa vytrepe 200 ml chladeného etanolu a potom sa vysuší do konštantnej hmotnosti. Takto sa získa 185 g bielej pevnej látky s týmto zložením, stanoveným protónovou nukleárnou magnetickou rezonančnou spektroskopiou:

kálium-cis-β-fenylglycidát	73 %
kálium-trans-β-fenylglycidát	42 %

Do reaktora sa predloží

185 g kálium-β-fenylglycidátu, získaného predchádzajúcim postupom,

625 ml zmesi ľadu a vody,

770 ml etyléteru.

Zmes sa ochladí na teplotu 0°C. Pri tejto teplote sa počas 2 hod. pridáva 185 ml kyseliny chlorovodíkovej s koncentráciou 1 mol/l. Potom sa dekantáciou oddeľí organická fáza od vodnej. Vodná fáza sa extrahuje dvakrát 100 ml éteru. Organická fáza sa suší nad síranom sodným. Po prefiltrovaní sa na organické fázy pri silnom miešani pôsobí 125 ml (0,95 mol) (R)(+)-α-metylbenzylamínu. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, vytrepe 200 ml vychladeného etyléteru a potom vysuší. Získa sa tak 194 g bieleho prášku, ktorého analýza protónovou nukleárnou magnetickou rezonančnou spektroskopiou ukazuje, že ho tvorí 81 % cis-β-fenylglycidátu (R)(+)-α-metylbenzylamínu a 19 % trans-β-fenylglycidátu (R)(+)-α-metylbenzylamínu.

Do reaktora sa predloží 193 g soli, získanej predchádzajúcim postupom, a 800 ml etanolu. Zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Takto sa získa homogénny bezfarebný roztok, na ktorý sa pôsobí pri teplote varu pod spätným chladičom 1600 ml acetónu. Homogénny roztok sa nechá vychladnúť na teplotu 45°C a potom sa pridá niekoľko kryštálov (2R,3R)-β-fenylglycidátu (R)(+)-α-metylbenzylamínu. Potom, keď teplota dosiahne 42°C, vytvára sa v hojnom množstve zrazenina. Dve hodiny po skončení prídavku acetónu je teplota blízka 25°C. Zrazenina sa odfiltruje, premyje acetónom a vysuší do konštantnej hmotnosti. Získa sa 36 g (0,126 mol) (2R,3R)-β-fenylglycidátu (R)(+)-metylbenzylamínu, prakticky čistého.

Prebytok enantioméru, meraný po prevedení na metylester analýzou chirálnou vysokoučinnou

kvapalinovou chromatografiou, je 97 %.

Príklad 2

Do reaktora sa predloží 28,53 g (0,1 mol) (2R,3R)- β -fenyglycidátu (R)(+)- α -metylbenzylamínu získaného rovnako ako v príklade 1, a 200 ml dichlórmetánu. K heterogénnej zmesi sa počas 20 minút pri teplote 22°C pridá 50 ml hydroxidu draselného s koncentráciou 2 mol/l. Potom sa obidve kvapalné fázy rozdelia dekantáciou. Organická fáza sa vytrepe vodou. Spojené vodné fázy sa zahustia do sucha. Získa sa tak 19,9 g (2R,3R)-kálium- β -fenyglycidátu s optickou otáčavosťou $[\alpha]_D = -2,8^\circ$ ($c = 7,4$, voda).

Príklad 3

Do banky s objemom 6 l sa predloží 523 ml (R)(+)- α -metylbenzylamínu (3,97 mol) a 760 ml etanolu. Reakčná zmes sa chladí zvonka zmesou ľadu a acetónu. Pri udržiavaní teploty pod 10°C sa pridá 143 ml kyseliny chlorovodíkovej s koncentráciou 2,78 mol/l. Reakčná zmes zostáva číra a bezfarebná.

Do banky s objemom 10 l sa predloží 3,8 l etanolu a 768 g produktu zloženia:

kálium-cis- β -fenyglycidát	80 %
kálium-trans- β -fenyglycidát	12 %
káliumchlóracetát	8 %

K takto získanej heterogénnej zmesi, zahriatej na teplotu 35 až 40°C, sa pridá roztok hydrochloridu (R)(+)- α -metylbenzylamínu, pripraveného uvedeným postupom. Reakčná zmes sa udržiava počas 2 hodín na teplote 50°C. Chlorid draselný, ktorý sa vyzráža, sa odfiltruje a premyje horúcim metanolom. Filtrát sa zahustí na hmotnosť 2445 g a potom sa ponechá 18 hod. pri laboratórnej teplote. Vytvorené kryštály sa odfiltrujú, premyjú šesťkrát s 200 ml etanolu a vysušia do konštantnej hmotnosti. Získa sa 530 g kryštálov, ktorých analýza protónovou nukleárnou magnetickou rezonančnou spektroskopiou ukazuje, že ich tvorí čistý cis- β -fenyglycidát (R)(+)- α -metylbenzylamín, ktorého enantiomérny prebytok je 7 %.

525 g takto získanej soli sa umiestni do reaktora, obsahujúceho 3,15 l etanolu. Zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom tak dlho, že je prakticky homogénna. Potom sa pridá 6,3 l vriaceho acetónu a niekoľko kryštálov (2R,3R)soli. Zmes sa nechá pomaly vychladnúť na laboratórnu teplotu. Vzniknuté kryštály sa odfiltrujú, premyjú šesťkrát s 200 ml acetónu a vysušia do konštantnej hmotnosti.

Získa sa tak 217 g (2R,3R)- β -fenyglycidátu (R)(+)- α -metylbenzylamínu, ktorého enantiomérny prebytok je 98,4 %.

Príklad 4

a) V reaktore z nehrdzavejúcej ocele s objemom 170 l sa v dusíkovej atmosfére pri teplote 30°C rozpustí 17,6 kg kálium terc.butylátu v zmesi 60 l terc.butanolu a 65 l tetrahydrofuránu. Získa sa 134 l roztoku A.

Do reaktora s objemom 250 l sa v dusíkovej atmosfére pri teplote 20°C predloží 28,720 kg terc.butylbrom acetátu a 16,2 kg benzaldehydu v 125 l terc.butanolu. Zmes sa ochladí na 0°C, potom sa počas 3 hod. pridáva roztok A, pričom sa teplota udržiava na 0°C. A na 0°C sa udržiava počas ďalších 2 až 3 hod.

K získanému roztoku, udržiavanému na teplote 0°C,

sa počas 1 hod. 20 min. pridáva roztok 12,480 kg granúl hydroxidu draselného v 50 l absolútneho etanolu. Zmes sa udržiava na teplote 20°C počas asi 20 hod. za stáleho silného miešania (150 ot/min). Potom sa pridá 24 l dismutovanej vody, zmes sa zahreje počas 1 hod. 30 min. na teplotu 50°C a na tejto teplote sa potom udržiava počas 10 minút. V priebehu 6 hod. sa ochladí na -10°C a potom sa prefiltruje pod tlakom dusíka 0,2 MPa. Filtračný koláč sa premyje trikrát 30 a potom 20 l zmesi 1 objemu metylterc.butyléteri a 1 objemu etanolu a suší sa pri zníženom tlaku 0,13 kPa pri teplote 30°C. Takto sa získa 45,58 g produktu, obsahujúceho podľa protónovej nukleárnej magnetickej rezonančnej spektroskopie 57 % hmotnostných zmesi 73 % cis a 27 % trans draselnej soli β -fenyglycidovej kyseliny a 43 % hmotnostných bromidu draselného.

b) Do reaktora s objemom 100 l sa v dusíkovej atmosfére predloží 31,86 kg (R)(+)- α -metylbenzylamínu a 12 kg ľadu. Zmes sa vonkajším chladením vychladí na teplotu -20°C a potom sa počas 2 hod. pridá 23,64 l kyseliny chlorovodíkovej s koncentráciou 10,9 mol/l, pričom sa teplota reakčnej zmesi udržiava medzi 20 a 25°C. Takto sa získa 65 l číreho bezfarebného roztoku.

Do reaktora s objemom 250 l sa v dusíkovej atmosfére predloží 87,3 kg zmesi cis a trans draselnej soli β -fenyglycidovej kyseliny a bromidu draselného, získanej pri opísaných podmienkach, v 200 l destilovanej vody. Zmes sa zahrieva pri teplote 45°C do rozpustenia a potom sa ochladí na 30°C. V priebehu 10 min. sa pridá 20 l roztoku hydrochloridu (R)(+)- α -metylbenzylamínu. Prídavkom 13 g (R,R)-cis soli sa vyvolá kryštalizácia. Kryštalizácia je okamžitá. Potom sa počas 15 min pridá zvyšok roztoku hydrochloridu (R)(+)- α -metylbenzylamínu.

Po 1 hod. chladiení pri teplote 22°C sa pridá 17,5 kg chloridu sodného a zmes sa mieša počas 3 hod. Teplota je 17°C. Zmes sa prefiltruje pod tlakom dusíka 0,2 MPa. Získa sa 263 l filtrátu a 60 l koláča. Koláč sa premyje dvakrát so 40 l vodného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 340 g/l a potom 25 l roztoku chloridu sodného. Získa sa 118 l premývacieho roztoku a 40 l koláča. Koláč sa na filtri 1 hod. premýva s 50 l vody s teplotou 0°C. Získa sa 55 l filtrátu a 45 l koláča, ktorý sa suší do konštantnej hmotnosti. Takto sa získa 34,1 kg soli cis- β -fenyglycidovej kyseliny s (R)(+)- α -metylbenzylamínom, ktorá je podľa kvapalinovej chromatografie v parnej fáze s deriváciou a protónovej nukleárnej magnetickej rezonančnej spektroskopie pri 200 MHz s potenciometrickým dávkovaním prakticky čistá.

Do smaltovaného reaktora s objemom 250 l sa predloží 51,2 kg vody a 36,4 acetónu a potom 33,7 kg soli cis- β -fenyglycidovej kyseliny s (R)(+)- α -metylbenzylamínom s titrom 95 %, obsahujúcej 53,2 %, t.j. 60,4 mol produktu 2R,3R.

Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom (63°C) a potom sa po vyvolaní kryštalizácie 58 g čistej soli 2R,3R pomaly ochladí.

Potom, ako sa zmes ponechá niekoľko hodín pri teplote blízkej 20°C, sa kryštály odfiltrujú, premyjú trikrát s 15 l zmesi 36 objemov vody a 64 objemov acetónu a potom trikrát s 15 l acetónu.

Vysušením na konštantnú hmotnosť pri tlaku 500 Pa a teplote 30°C sa získa 12,5 kg soli (2R,3R)-cis-β-fenylglycidovej kyseliny s (R)(+)-α-metylbenzylamínom, ktorá je podľa chirálnej vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie čistá.

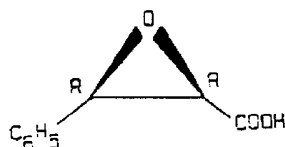
Výťažok je 72 %.

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Spôsob prípravy (2R,3R)-cis-β-fenylglycidovej kyseliny vzorca (I),



(I)

15

pripadne vo forme soli alebo esteru, **v y z n a č u - j ú c i s a t ý m**, že sa z roztoku zmesi soli (R)(+)-α-metylbenzylamínu s (2R,3R)-cis-β-fenylglycidovou kyselinou, (2S,3S)-β-fenylglycidovou kyselinou, (2R,3S)-β-fenylglycidovou kyselinou a (2S,3R)-β-fenylglycidovou kyselinou, získanou reakciou (R)(+)-α-metylbenzylamínu so zmesou cis a trans izomérov kyseliny β-fenylglycidovej pripravenej in situ alebo reakciou soli (R)(+)-α-metylbenzylamínu so zmesou soli alkalických kovov cis- a trans-β-fenylglycidovej kyseliny pripravenej pripadne in situ, v rozpúšťadle zvolenom z množiny zahŕňajúcej vodu a organické rozpúšťadlá, zahŕňajúce alifatické alkoholy obsahujúce 1 až 4 uhlíkové atómy, étery a ketóny, pripadne zmiešané s vodou, selektívne vykryštalizuje soľ (2R,3R)-cis-β-fenylglycidovej kyseliny s (R)(+)-α-metylbenzylamínom, a následne sa získaný produkt izoluje, a pripadne prevedie na soľ alkalického kovu alebo na ester.

20

25

30

35

2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa selektívna kryštalizácia uskutočňuje pridaním acetónu k organickému alebo vodno-organickému roztoku zmesi uvedených soli.

40

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u - j ú c i s a t ý m**, že sa ako zmes uvedených soli použije zmes tvorená 80 mol.% soli cis izoméru β-fenylglycidovej kyseliny s (R)(+)-α-etylbenzylamínom a 20 mol.% soli trans izoméru β-fenylglycidovej kyseliny s (R)(+)-α-metylbenzylamínom.

45

45

Koniec dokumentu