

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

292 996

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1998 - 1744**

(22) Přihlášeno: **07.02.1997**

(30) Právo přednosti:
08.02.1996 JP 1996/045647

(40) Zveřejněno: **12.08.1998**

(Věstník č. 8/1998)

(47) Uděleno: **19.11.2003**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/JP97/00319**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/029082**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 255/43

C 07 C 253/34

//(C 07 M 7:00)

(73) Majitel patentu:

NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA, Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:

Miyazawa Yoshinobu, Saitama, JP;

Koshigoe Taichi, Saitama, JP;

Ohkawa Kouichi, Chiba, JP;

Sekine Jouji, Saitama, JP;

Saeki Shinichiro, Tokyo, JP;

(74) Zástupce:

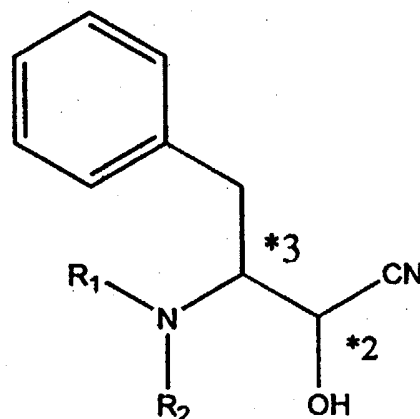
**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy opticky aktivního kyanhydrinu

(57) Anotace:

Způsob přípravy opticky aktivního kyanhydrinu obecného vzorce I, kde R_1 a R_2 je vodík nebo chránicí skupina pro aminy a konfigurace uhlíkových atomů v pozici *2 a v pozici *3 je následující: v případě, kdy uhlíkový atom v pozici *2 má konfiguraci R, tak uhlíkový atom v pozici *3 má konfiguraci S a v případě, kdy uhlíkový atom v pozici *2 má konfiguraci S, tak uhlíkový atom v pozici *3 má konfiguraci R, zpracováním směsi diastereomerů opticky aktivního kyanhydrinu v přítomnosti aminu a organického rozpouštědla, přičemž dojde ke změně konfigurace, vztahující se k atomu uhlíku v pozici 2 takto vyvolanou izomerací.



(I)

Způsob přípravy opticky aktivního kyanhydrinu

Oblast techniky

- 5 Předkládaný vynález se zabývá způsobem přípravy opticky aktivního kyanhydrinu, zvláště opticky aktivního N-chráněný-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu (níže zmiňovaný v případech jako „opticky aktivní AHPBN“), efektivně ve vysokém výtěžku.
- 10 Opticky aktivní AHPBN podle předkládaného vynálezu je důležitou látkou jako intermediát pro bestatin (protirakovinný lék), inhibitor reninu (lék na hypotenzi), antiHIV lék atd.

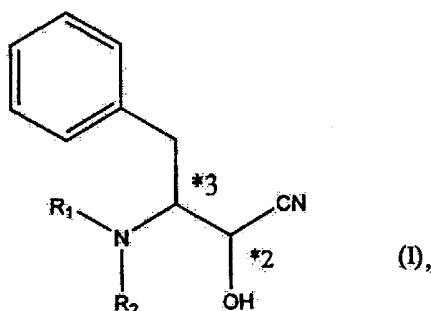
Dosavadní stav techniky

- 15 Způsob selektivní syntézy opticky aktivní AHPBN byl popsán v Tetrahedron Letters, roč. 29, stránka 3 295, 1988.
- 20 Tento způsob, bohužel, je nevýhodný, protože selektivní syntéza opticky aktivního AHPBN vyžaduje drahá činidla a reakční podmínky při nízkých teplotách, teplota 20 °C nebo nižší. Tento způsob tedy není průmyslově vhodný. Na druhé straně, způsob obsahující reakci N-chráněný-L-fenylalinalu s hydrogensířičitanem sodným a kyanidem draselným (EP-A-211 580) může být prováděn při běžných teplotách. Avšak tento způsob je málo selektivní pro opticky aktivní produkt reakce a neřeší průmyslově jednoduchou separaci pouze této známé látky. Tedy,
- 25 poskytuje opticky aktivní produkt reakce pouze v nízkém výtěžku a získávání opticky aktivního produktu reakce je neodstranitelně drahé.

Podstata vynálezu

- 30 Zkoumáním této problematiky byla zjištěna následující fakta. Zpracováním diastereomerů AHPBN v přítomnosti aminu a organického rozpouštědla může být změněna konfigurace uhlíkového atomu v pozici 2 izomerizací a izomerizace může pokračovat vylučováním opticky aktivní látky s nižší rozpustností, takže opticky aktivní látka s nižší rozpustností může být získána ve
- 35 vysokém výtěžku. Když opticky aktivní látka jako je (2R,3S) izomer AHPBN je vysrážena z jednoho z následujících rozpouštědel (a) a (b), které obsahuje diastereomery AHPBN, přičemž žádaný (2R,3S) izomer může být selektivně vysrážen ve vysokém výtěžku, kde je (a) etherové rozpouštědlo nebo směs etherového rozpouštědla a alifatického uhlovodíkového rozpouštědla, a
- 40 (b) směs aromatického uhlovodíkového rozpouštědla a alifatického uhlovodíkového rozpouštědla. Dále, opticky aktivní AHPBN může být získán ve vyšších výtěžcích kombinací výše zmíněných metod, než jejich jednotlivým uskutečňováním. Tedy, předkládaný vynález byl proveden.

Předkládaný vynález se týká způsobu přípravy opticky aktivního kyanhydrinu, následujícího obecného vzorce I



kde R_1 a R_2 je vodík, nebo chránicí skupina pro aminy a konfigurace uhlíkových atomů v pozici 2 a pozici 3 je následující: v případě, kdy uhlíkový atom v pozici 2 má konfiguraci R, tak uhlíkový atom 3 má konfiguraci S, a v případě, kdy uhlíkový atom v pozici 2 má konfiguraci S, tak uhlíkový atom v pozici 3 má konfiguraci R, vyznačující se tím, že se zpracovává směs diastereomerů N-chráněný-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu v přítomnosti aminu a organického rozpouštědla, přičemž ze směsi izomerů (2R,3S) a (2S,s) se získá (2R,3S) izomer a ze směsi izomerů (2S,3R) a (2R,3R) se získá (2S,3R) izomer.

Amin se použije v množství 0,1 až 10 % mol., vztaženo k molárnímu množství N-chráněný-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu a teplota zpracování je v rozmezí 0 °C až teplota refluxu.

Jako organické rozpouštědlo je použito samotné etherové rozpouštědlo, míchané rozpouštědlo etherového rozpouštědla a alifatického uhlovodíkového rozpouštědla, aromatické uhlovodíkové rozpouštědlo, míchané rozpouštědlo aromatického uhlovodíkového rozpouštědla a alifatického uhlovodíkového rozpouštědla.

Směšovací poměr etherového rozpouštědla k alifatickému uhlovodíkovému rozpouštědlu a směšovací poměr aromatického uhlovodíkového rozpouštědla k alifatickému uhlovodíkovému rozpouštědlu je 1 : 0 až 6.

Jako etherové rozpouštědlo je použit diizopropylether, jako alifatické uhlovodíkové rozpouštědlo je použit n-heptan a jako aromatické uhlovodíkové rozpouštědlo je použit toluen.

Jako amin je použit terciární amin nebo triethylamin.

Substituenty R_1 nebo R_2 v obecném vzorci I jsou buď substituovaná, nebo nesubstituovaná benzyloxykarbonylová skupina nebo vodíkový atom.

Způsob přípravy opticky aktivního kyanhydridu spočívá ve zpracování (2S,3S) – nebo (2R,3R)–N-(chráněný)-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitril v přítomnosti aminu a organického rozpouštědla pro získání odpovídajícího (2R,3S) nebo (2S,3R) izomeru.

Způsob přípravy (2R,3S)–N-(chráněný)-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu spočívá ve zpracování (2RS,3S)–N-(chráněný)-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu v přítomnosti aminu a míchaného rozpouštědla z alifatického uhlovodíkového rozpouštědla a aromatického uhlovodíkového rozpouštědla v směšovacím poměru 1 : 2 až 6.

Způsob přípravy (2R,3S)–N-(chráněný)-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu spočívá ve zpracování (2RS,3S)–N-(chráněný)-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu v přítomnosti aminu a organického rozpouštědla pro získání (2R,3S)–N-(chráněný)-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu, přičemž tato sloučenina je následně hydrolyzována. Hydrolyza je prováděna při teplotách 50 °C až teplota refluxu, použitím 3 až 20 objemových dílů 10 až 40 % vodného roztoku minerální kyseliny na jeden hmotnostní díl (2R,3S)–N-(chráněný)-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu.

Způsob přípravy (2R,3S)–N-(chráněný)-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu spočívající v selektivním vysrážení (2R,3S) izomeru z rozpouštědla obsahujícího diastereomery N-(chráněný)-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu, toto rozpouštědlo je: (a) etherové rozpouštědlo nebo směs etherového rozpouštědla a alifatického uhlovodíkového rozpouštědla, a (b) směs aromatického uhlovodíkového rozpouštědla a alifatického uhlovodíkového rozpouštědla. Selektivní vysrážení (2R,3S)izomeru je následováno odfiltrováním krystalů a přidáním aminu k filtrátu pro další získání (2R,3S) formy z filtrátu.

Detailní popis předkládaného vynálezu:

Pro získání opticky aktivního kyanhydrinu obecného vzorce I, tj. threo forma (2R,3S) – nebo (2S,3R)–N–(chráněný)–3–amino–2–hydroxy–4–fenylbutyronitrilu ve vysokém výtěžku podle předloženého vynálezu je nutné, aby směs diastereomerů N–chráněný–3–amino–2–hydroxy–4–fenylbutyronitrilu (níže v některých případech míněn jako kyanohydrin) byla zpracována s aminem a organickým rozpouštědlem. Co se týče metody pro zpracování, jak je detailněji vysvětleno níže, směs diastereomerů je uvedena v kontakt, s výhodou v suspenzi, s aminem a rozpouštědlem. Krystaly opticky aktivního kyanhydrinu takto vysrážené jsou získány běžnou metodou, jako je filtrace.

Co se týče směsi diastereomerů kyanhydrinu použité v předkládaném vynálezu, může být použita jak (2RS,3R) forma, tak i (2RS,3S) forma, ačkoli (2RS,3S) forma je zvýhodněna. (RS,3R) forma a (2RS,3S) forma ve směsi diastereomerů může být získána z D–fenylalaninalu a respektive z L–fenylalaninalu způsobem níže popsáním. Co se týče poměru diastereomerů odpovídajících opticky aktivním látkám vstupujícím do reakce, jakýkoli poměr může být použit. Co se týče směsi diastereomerů, jakákoliv směs může být použita, byla-li získána běžným způsobem pro produkci kyanhydrinu. Ve směsi diastereomerů mohou být použity jak vlhké, tak i vysušené krystaly.

V některých případech, mohou být použity nejen výše zmíněné směsi, ale také čistá (2s,3S) nebo (2R,3R) forma. (2S,3S) nebo (2R,3R) forma může být připravena z L–fenylalaninalu, respektive z D–fenylalaninalu a jako důležitá látka extrahována.

Příklad způsobu přípravy směsi diastereomerů je popsán níže.

(D– nebo L)–N–(chráněný) fenylalaninal je rozpuštěn v halogenovém rozpouštědle (např. dichlormethan, chloroform, atd.) nebo esterovém rozpouštědle (např. ethylacetát atd.), následně je k tomuto roztoku přidán vodný roztok hydrogensířičitanu sodného. Výsledný roztok je ochlazen, a pak voda a kovová sůl kyanovodíku, jako je kyanid draselný, kyanid sodný, jsou přidány k reakční směsi, čímž je syntetizován odpovídající kyanohydrin při teplotě místnosti.

Po ukončení reakce je organická vrstva oddělena, promyta vodou a zakoncentrována. V tomto momentu je syntetizovaný kyanohydrin je vykrystalován. Jestliže krystalizace probíhá obtížně, je jí napomoženo naočkováním krystaly kyanohydrinu. Takto vykrystalovaný kyanohydrin je izolován filtrací. Krystaly kyanhydrinu mohou být použité vlhké, nebo mohou být použity po vysušení běžným postupem.

Ve výše uvedeném reakčním postupu je jak hydrogensířičitan sodný, tak i kovová sůl kyanovodíku obvykle použita v množství 1,0 1,2 mol na 1 mol výchozího (D nebo L) –N–(chráněný)–fenylalaninalu.

Výchozí fenylalaninal je připraven z fenylalaninanolu podle způsobu popsaného v Org.Syn.,69, 212–219 nebo Tetra.Lett., 33, 5 029, 1992.

V obecném vzorci I není volba chránicí skupiny pro aminy na R1 a R2 nijak omezena a mohou být použity všechny známé chránicí skupiny. Výhodné příklady chránicí skupiny pro aminy jsou acylové chránicí skupiny (včetně urethanových chránicích skupin), např.1), nižší alkylkarbonylové skupiny (mající 1 až 6 atomů uhlíku), které mohou být substituované jedním nebo více halogenovými atomy, jako je acetyl, trifluoracetyl, atd., 2) substituované arylkarbonylové skupiny (substituent: nitro, nižší alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku, halogen, atd.) nebo nesubstituované arylkarbonylové skupiny jako benzoyl, ftalyl, atd., 3), acylové chránicí skupiny mající 1 až 12 atomů uhlíku, substituované např. substituentem jako nitro, nižší mající 1 až 6 uhlíkových atomů, halogen, atd., nebo nesubstituovaný benzyloxykarbonyl, alkoxykarbonyl mající 1 až 6 atomů uhlíku, urethan tvořící acylové chránicí skupiny [např. cyklo(počet atomů

uhlíku:5 až 6)–alkanoyloxykarbonyl, atd.], a podobně. Jako příklad dalších chránících skupin mohou být předloženy benzyly, substituovaný [substituent: nitro, nižší alkyl mající 1 až 6 uhlíkových atomů, halogen, atd.] nebo nesubstituovaný arylsulfonyl, o–nitrobenzensulfonyl, trityl, atd. ještě výhodnější příklad chránící skupiny pro aminy jsou urethan tvořící chránící skupiny s jedním až osmi atomy uhlíku, jako je t–butyloxykarbonyl, atd. Částečně výhodné příklady této skupiny jsou substituované [substituent: nitro, nižší alkyl mající 1 až 6 uhlíkových atomů, halogen, atd.] a nesubstituované benzyloxykarbonyl skupiny.

Ačkoliv zpracování prováděné podle předloženého vynálezu může být v imerzi, suspenzi, atd., pokud toto provedení přivede výchozí směs diastereomerů kyanohydrinu v kontakt s organickým rozpouštědlem v přítomnosti aminu, suspenze je výhodnější. Ačkoliv doba zpracování není nijak omezena, je výhodné, je-li 30 minut a více, protože při příliš krátké době zpracování není dosaženo uspokojivé čistoty opticky aktivní látky. Výhodná doba zpracování je 1 až 10 hodin.

Co se týká teploty zpracování, zpracování obvykle probíhá od 0 °C k teplotě refluxu, výhodně od teploty místnosti k teplotě refluxu.

Co se týče množství použitého aminu, amin je přítomen v množství od 0,1 do 10 % mol, s výhodou od 0,5 do 8 % mol a ještě výhodněji od 1 do 5 % mol vztaženo na molární množství směsi diastereomerů kyanohydrinu.

Ačkoliv typ použitého aminu není nijak omezen, je výhodné použít mono–, di– nebo tri substituované aminy mající 1 až 3 nižší alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku. Specifické příklady aminu jsou primární aminy, jako methylamin, ethylamin, propylamin, butylamin, atd., sekundární aminy, jako dimethylamin, diethylamin, dipropylamin, diizopropylamin, atd., terciární aminy, jako trimethylamin, triethylamin, tripropylamin, tributylamin, atd. Terciární aminy substituované třemi alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je triethylamin atd., jsou obzvláště výhodné pro snadnou manipulaci s nimi.

Co se týče použitého organického rozpouštědla pro zpracování v předloženém vynálezu, etherové nebo aromatické uhlovodíkové rozpouštědlo může být použito jako takové, ačkoliv směs z těchto rozpouštědel a dalšího rozpouštědla je výhodnější. Co se týče druhého rozpouštědla do směsi, je výhodné použít alifatické uhlovodíkové rozpouštědlo.

Specificky výhodné příklady etherového rozpouštědla jsou nižší alkylethery (C_1 – C_4), takové, jako diizopropylether, diethylether, t–butylmethylether, atd. Zvláště výhodný je diizopropylether.

Alifatické uhlovodíkové rozpouštědlo zahrnuje C_5 – C_{10} alifatická uhlovodíková rozpouštědla, taková, jako n–heptan, n–oktan, atd., zvláště výhodný je n–heptan. Aromatické uhlovodíkové rozpouštědlo zahrnuje toluen, xylen, benzenové typy rozpouštědel (nesubstituovaný benzen nebo benzen substituovaný C_1 – C_6 nižším alkylem nebo halogenem), atd., a zvláště výhodný je toluen.

Co se týče míchaného rozpouštědla, míchané rozpouštědlo z diizopropyletheru a n–heptanu je zvláště výhodné. Míchané rozpouštědlo z toluenu a n–heptanu je ještě výhodnější.

Směšovací poměr etherového rozpouštědla k alifatickému uhlovodíkovému rozpouštědlu je obvykle objemově 1 : 0 až 6, s výhodou objemově 1 : 1 až 2. Směšovací poměr aromatického uhlovodíkového rozpouštědla k alifatickému uhlovodíkovému rozpouštědlu je obvykle objemově 1 : 0 až 6, s výhodou objemově 1 : 1 až 2, ještě výhodněji objemově 1 : 4. Množství použitého etherového rozpouštědla jako takového, použitého míchaného rozpouštědla z tohoto rozpouštědla, aromatického uhlovodíkového rozpouštědla jako takového, použitého míchaného rozpouštědla z tohoto rozpouštědla je s výhodou 1 až 10 objemových částí na jednu hmotnostní část směsi diastereomerů kyanohydrinu.

V předkládaném vynálezu, může být opticky aktivní kyanhydrin vzorce I připraven bez aminu inkorporací směsi diastereomerů kyanohydrinu do výše zmíněného etherového rozpouštědla, míchaného rozpouštědla z etherového rozpouštědla a alifatického uhlovodíkového rozpouštědla, aromatického uhlovodíkového rozpouštědla nebo míchaného rozpouštědla z aromatického uhlovodíkového rozpouštědla a alifatického uhlovodíkového rozpouštědla, precipitací opticky aktivního kyanohydrinu, například selektivně (2R,3S) formy. Takový způsob může být praktikován tím samým způsobem, jako výše zmíněný způsob používající amin a organické rozpouštědlo.

Dále, následující je také možné: poté, co je opticky aktivní kyanhydrin získán precipitací se stejnou selektivitou jako při předchozím způsobu, je přidán k zbývajcímu filtrátu amin, po znovuzískání krystalického opticky aktivního kyanhydrinu je praktikován výše popsáný způsob a s jeho pomocí je získán další krystalický opticky aktivní kyanhydrin ze zbývajcího filtrátu.

Zpracováním podle předloženého vynálezu může být opticky aktivní látka mající nižší rozpustnost v organickém rozpouštědle, takovém jako je etherové rozpouštědlo, získána ve vyšší čistotě, než v které je odpovídající diastereomer ve výchozí směsi diastereomerů kyanhydrinu. Například, jestliže je výchozí izomer (2RS,3S), (2R,3S) izomer je získán z vysokou čistotou. (R2,3S) forma s vysokou čistotou 90 % nebo více, výhodněji 97 % nebo více, ještě výhodněji 99 % nebo více může být získána opakováním zpracování podle předloženého vynálezu tak, jak si žádají nároky.

Opticky aktivní threo- (2R,3S)- nebo (2S,3R)-3-(chráněná)amino-2-hydroxy-4-fenylbutanová kyselina může být syntetizována hydrolyzou opticky aktivního kyanhydrinu vzorce I, získaného způsobem výše popsáným, tj. threo (2R,3S) nebo (2S,3R), např. metodou objevenou v GB A-1 510 477, tj. metodou hydrolyzy opticky aktivního kyanhydrinu při teplotě místnosti až k teplotě refluxu, s výhodou 50 °C teplota refluxu, použitím 1 až 30 objemových částí, s výhodou 3 až 20 objemových částí vodného roztoku kyseliny, s výhodou vodného roztoku minerální kyseliny (např. chlorovodíková kyselina, kyselina sírová, atd.) jako takového, nebo ve směsi rozpouštědla s organickým rozpouštědlem (např. dioxan, tetrahydrofuran, atd.) na jednu hmotnostní část opticky aktivního kyanhydrinu. Obvykle koncentrace vodného roztoku kyseliny je mezi 5 až 50 %, s výhodou mezi 10 až 40 %.

Předložený vynález je konkrétně vyložen níže s odkazy k odkazovaným příkladům a příklady, které jej v žádném případě neomezuji.

Příklady provedení vynálezu

Odkazovaný příklad 1

Syntéza benzyloxykarbonyl-fenylalaninalu

V 480 ml methylenchloridu bylo rozpuštěno 45,6 g (160 mmol) L-benzyloxykarbonyl-fenylalaninolu a 10 mg TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy, volný radikál) a k tomuto roztoku bylo přidáno 16,5 g bromidu sodného v 80 ml vody. Do vody bylo dáno 39,2 g hydrogenuhličitanu sodného a 100,64 g 12 % vodného roztoku chlornanu sodného pro úplné rozpuštění a vzniklý roztok byl přikapán do výše zmíněného vodného roztoku při teplotě 0 až 10 °C. Po jedné hodině, kdy reakce probíhala při 0 až 10 °C, byla reakční směs odstavena a organická vrstva byla oddělena, promyta 208 ml roztoku 1,33 g jodidu draselného v 10 % roztoku hydrogensíranu draselného, 107 ml 10 % roztoku thiosíranu sodného a 100 ml vody a pak byla zkoncentrována. Koncentrát může být použit v následující reakci, a nebo z něho mohou být získány krystaly krystalizací benzyloxykarbonyl-fenylalaninalu přidáním 500 ml n-hexanu ke koncentrátu.

Vysušené krystaly: 44,66 g Výtěžek: 92 %.

¹H NMR (CDCl₃) δ

3,15 (d,2H), 4,52 (q,1H), 5,12 (s,2H), 5,24 (d,1H), 7,12–7,35 (m,10H), 9,65 (s,1H).

5

Odkazovaný příklad 2

Syntéza směsi diastereomerů kyanhydrinu

10 V 520 ml ethylacetátu bylo rozpuštěno 41,71 g (147,2 mmol) L-benzyloxykarbonyl-fenylalaninalu. K tomuto roztoku byl přidán roztok 19,96 g hydrogensířičitanu sodného v 160 ml vody. Výsledný roztok byl ochlazen na teplotu 0 až 10 °C, k tomu roztoku byl přikapán roztok 9,08 g kyanidu sodného v 160 ml vody. Po přikapání byla reakční směs ohřáta na teplotu místnosti a reakce probíhala 6 až 8 hodin. Po skončení reakce byla organická vrstva oddělena a
15 promyta 150 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a sušena síranem sodným. Síran sodný byl odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován. Koncentrát může být použit v následné reakci. Přidáním 300 ml diizopropyletheru a 100 ml n-heptanu ke koncentrátu byl vykrystalován kyanhydrin. Krystaly byly získány filtrací a sušeny za sníženého tlaku při teplotě místnosti.

20 Vysušené krystaly: 41,35 g. Výtěžek na fenylalaninal: 90,5 %.

Podle HPLC analýzy, v získaných krystalech byla nalezena směs (2R,3S) formy (threo) a (2S,3S) formy (erythro) v poměru 65 : 35.

[α]_D²⁰ = -69,9 ° (C = 1, CH₃OH).

25

Odkazový příklad 3

Syntéza směsi diastereomerů kyanhydrinu

30

K roztoku 28,3 g N-benzyloxykarbonyl-fenylalaninal ve 100 ml ethylacetátu byl přidán roztok 11,4 g disiřičitanu sodného ve 100 ml vody při teplotě místnosti a roztok byl míchán 1 hodinu. Poté k tomuto roztoku byl přikapán roztok 4,9 g kyanidu sodného ve 40 ml vody a reakce byla
35 prováděna 2 hodiny při teplotě místnosti. Po skončení reakce byla organická vrstva oddělena a promyta 60 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a sušena síranem sodným. Po odfiltrování síranu sodného byl filtrát zkoncentrován za sníženého tlaku, a tak byla získána směs diastereomerů 3-benzyloxykarbonylamino-2-hydroxy-4-fenylbutylonitrilu, jako zbytek po zkoncentrování. Podle HPLC analýzy, v získaných krystalech byla nalezena směs (2R,3S) formy (threo) a (2S,3S) formy (erythro) v poměru 64 : 35.

40

Příklad 1

Syntéza (2R,3S) – opticky aktivního kyanhydrinu

45

i) K 37,2 g threo – erythro směsi (threo:erythro = 65 : 35), získané v odkazovaném příkladu 2, bylo přidáno 335 g diizopropyletheru a vzniklá suspenze byla zahřívána na 45 °C po dobu 5 hodin. Suspenze byla ochlazená na teplotu místnosti a precipitované krystaly byly odfiltrovány a promyty diizopropyletherem. Krystaly byly sušeny za sníženého tlaku při teplotě místnosti.

50

Vysušené krystaly: 22,4 g. Výtěžek: 55,0 %.

Podle HPLC analýzy, v získaných krystalech byla nalezena směs threo a erythro formy v poměru 98 : 2.

$[\alpha]_D^{20} = -80,5^\circ$ ($C = 1$, CH_3OH).

- ii) 0,09 g triethylaminu bylo přidáno k filtrátu a vzniklá směs byla míchána při 50°C po dobu 10 hodin, krystaly byly pomalu precipitovány. Po ochlazení směsi na teplotu místnosti, krystaly byly 5 odfiltrovány a promyty diizopropyletherem. Krystaly byly sušeny za sníženého tlaku při teplotě místnosti.

Vysušené krystaly: 7,85 g. Celkový výtěžek z i) a ii) : 76,0 %.

- 10 Podle HPLC analýzy, v získaných krystalech byla nalezena směs threo a erythro formy v poměru 93 : 7.

$[\alpha]_D^{20} = -79,8^\circ$ ($C = 1$, CH_3OH).

15 Příklad 2

Syntéza (2R,3S) – opticky aktivního kyanhydrinu

- K 13 g threo–erythro směsi (threo:erythro = 65 : 35), získané v odkazovém příkladu 2, bylo 20 přidáno 39 g diizopropyletheru a 0,11 g triethylaminu, vzniklá suspenze byla zahřívána na 50°C po dobu 5 hodin. Suspenze byla ochlazená na teplotu místnosti a precipitované krystaly byly odfiltrovány a promyty diizopropyletherem. Krystaly byly sušeny za sníženého tlaku při teplotě místnosti.

- 25 Vysušené krystaly: 10,58 g. Výtěžek: 76,8 %.

Podle HPLC analýzy, v získaných krystalech byla nalezena směs threo a erythro formy v poměru 98 : 2.

$[\alpha]_D^{20} = -80,6^\circ$ ($C = 1$, CH_3OH).

30

Příklad 3

Syntéza (2R,3S) – opticky aktivního kyanhydrinu

- 35 K 5 g threo–erythro směsi (threo:erythro = 65 : 35), získané v odkazovém příkladu 2, bylo přidáno 15 g diizopropyletheru, 15 g n–heptanu a 0,04 g triethylaminu, vzniklá suspenze byla míchána při 50°C po dobu 43 hodin. Suspenze byla ochlazená na teplotu místnosti a precipitované krystaly byly odfiltrovány a promyty diizopropyletherem. Krystaly byly sušeny za sníženého 40 tlaku při teplotě místnosti.

Vysušené krystaly: 4,34 g. Výtěžek: 86,8 %.

- 45 Podle HPLC analýzy, v získaných krystalech byla nalezena směs threo a erythro formy v poměru 99 : 1.

$[\alpha]_D^{20} = -81,0^\circ$ ($C = 1$, CH_3OH).

200 Mhz $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

3,01 (m,2H), 4,04 (b,1H), 4,49 (b,1H), 4,56 (b,1H), 5,06 (s,2H), 5,30 (d,1H), 7,16–7,35 (m,10H).

Příklad 4

Syntéza (2R,3S) – opticky aktivního kyanhydrinu

5 K směsi diastereomerů (threo:erythro = 64 : 36), získané v odkazovém příkladu 3, bylo přidáno 40 ml toluenu a pak 160 ml n-heptanu a směs byla míchána. K této směsi bylo přidáno 0,5 g triethylaminu a vzniklá směs byla za míchání zahřívána na 45 až 50 °C po dobu 2 hodin. Precipitované krystaly byly odfiltrovány a promyty n-heptanem a po sušení bylo získáno 27,9 g (výtěžek 90 %) žádané látky (2R,3S)-3-benzyloxykarbonylamino-2-hydroxy-4-fenylbutylo-

10 nitrilu jako bílé krystaly.

Podle HPLC analýzy, v získaných krystalech byla nalezena směs threo a erythro formy v poměru 95 : 5.

15 Teplota tání: 109 až 110 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -80,2^\circ$ (C = 1, CH₃OH).

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm)

3,01 (m,2H), 4,04 (b,1H), 4,49 (b,2H), 4,56 (b,1H), 5,06 (s,2H), 5,30 (d,1H), 7,16–7,35 (m,10H).

20 Jak je výše ukázáno, výsledky analýzy souhlasí s daty získanými v příkladu 3.

Příklad 5

25 Syntéza (2R,3S) –3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutanové kyseliny

K 10,0 g (2R,3S)-opticky aktivního kyanhydrinu (threo:erythro = 99 : 1), získané tím samým postupem, jako v příkladu 3, bylo přidáno 85 ml dioxanu a 85 ml 35 % kyseliny chlorovodíkové, tato směs byla zahřívána na 80 °C po dobu 7 hodin. Po skončení reakce byla reakční směs

30 ochlazená na teplotu místnosti, k ní bylo přidáno 100 ml diizopropyletheru a zamícháno. Vodní vrstva byla následně oddělena a odpařena do sucha, k odparku bylo přidáno 55 ml vody a pH vzniklé směsi bylo upraveno 28 % amoniakem na pH 6. Poté co byla reakční směs míchána při teplotě místnosti 6 hodin, precipitované krystaly byly odfiltrovány a promyty vodou. Krystaly byly sušeny za sníženého tlaku při teplotě 50 °C.

35 Vysušené krystaly: 6,01 g. Výtěžek: 95,54 %.

Podle HPLC analýzy, v získaných krystalech byla nalezena směs threo a erythro formy v poměru 99,7 : 0,3.

40 $[\alpha]_D^{20} = -31,7^\circ$ (C = 1, AcOH).

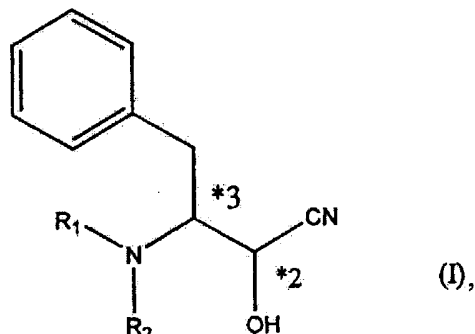
Průmyslová využitelnost

45 Předkládaný vynález činí možnou efektivní přípravu opticky aktivního kyanhydrinu ve vysokém výtěžku. opticky aktivní kyanhydrin podle předkládaného vynálezu je důležitou látkou jako intermediát pro bestatin (protirakovinný lék), inhibitor reninu (lék na hypotensi), antiHIV lék, atd.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Způsob přípravy opticky aktivního kyanhydrinu obecného vzorce I



- 10 kde R_1 a R_2 je vodík, nebo chránicí skupina pro aminy a konfigurace uhlíkových atomů v *2 pozici a *3 pozici je následující: v případě, kdy uhlíkový atom v pozici *2 má konfiguraci R, tak uhlíkový atom v pozici *3 má konfiguraci S, a v případě, kdy uhlíkový atom v pozici *2 má konfiguraci S, tak uhlíkový atom v pozici *3 má konfiguraci R, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se zpracovává směs diastereomerů N-chráněný-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu v přítomnosti aminu a organického rozpouštědla, přičemž ze směsi izomerů (2R,3S) a (2S,3S) se získá (2R,3S) izomer a ze směsi izomerů (2S,3R) a (2R,3R) se získá (2S,3R) izomer.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použije amin v množství 0,1 až 10 % mol., vztaženo k molárnímu množství N-chráněný-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu a teplota zpracování je v rozmezí 0 °C až teplota refluxu.

3. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že organické rozpouštědlo je etherové rozpouštědlo, míchané rozpouštědlo ze směsi etherového rozpouštědla a alifatického uhlovodíkového rozpouštědla, aromatické uhlovodíkové rozpouštědlo nebo míchané rozpouštědlo ze směsi aromatického uhlovodíkového rozpouštědla a alifatického uhlovodíkového rozpouštědla.

4. Způsob podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že směšovací poměr etherového rozpouštědla k alifatickému uhlovodíkovému rozpouštědlu a směšovací poměr aromatického uhlovodíkového rozpouštědla k alifatickému uhlovodíkovému rozpouštědlu je 1 : 0 až 6.

5. Způsob podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že etherové rozpouštědlo je diizopropylether, alifatické uhlovodíkové rozpouštědlo je n-heptan a aromatické uhlovodíkové rozpouštědlo je toluen.

6. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že amin je terciární amin.

7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že amin je triethylamin.

8. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jeden z významů R_1 a R_2 v obecném vzorci I je substituovaná nebo nesubstituovaná benzyloxykarbonylová skupina, druhý je vodíkový atom.

5 9. Způsob přípravy opticky aktivního kyanohydridu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je zpracován (2S,3S) nebo (2R,3R)-N-(chráněný)-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitril v přítomnosti aminu a organického rozpouštědla pro získání odpovídajícího (2R,3S) izomeru nebo (2S,3R) izomeru.

10 10. Způsob přípravy (2R,3S)-N-(chráněný)-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se zpracovává směs izomerů (2R,3S)- a (2S,3S)-N-(chráněný)-3-amino-2-hydroxy-4-fenylbutyronitrilu v přítomnosti aminu a míchaného rozpouštědla z alifatického uhlovodíkového rozpouštědla a aromatického uhlovodíkového rozpouštědla ve směšovacím poměru: 1 : 2 až 6.

15

Konec dokumentu
