



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **179943**

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 C 233/83, 271/22, A 61 K 31/16

Styret for det industrielle rettsvern

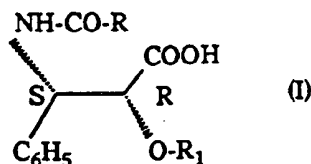
(21) Søknadsnr	924489	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	21.05.91, PCT/FR91/00405
(22) Inng. dag	20.11.92	(85) Videreføringsdag	20.11.92
(24) Løpedag	21.05.91	(30) Prioritet	22.05.90, FR, 9006369
(41) Alm. tilgj.	20.11.92		
(44) Utlegningsdato	07.10.96		

(71) Søker	Rhône-Poulenc Rorer SA, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex, FR
(72) Oppfinner	Arlène Correa, Sao Carlos, ES Jean-Noël Denis, Uriage, FR Andrew-Elliott Greene, Uriage, FR David Scott Grierson, Magny-les-Hameaux, FR
(74) Fullmektig	Jan E. Helgerud, Bryns Patentkontor AS, 0106 OSLO

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for enantioselektiv fremstilling av fenylisoserin-derivater**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag



Enantioselektiv fremstilling av derivater av fenylisoserin med den generelle formel (I) ut fra S(+)-fenylglycin. I den generelle formel (I) betyr R en fenyl- eller t-butoksyrest og R₁ betyr en beskyttende gruppe for alkoholfunksjonen.

Produktene med den generelle formel (I) er brukbare ved syntese av taxan- derivater med antitumoral og antileukemisk virkning.

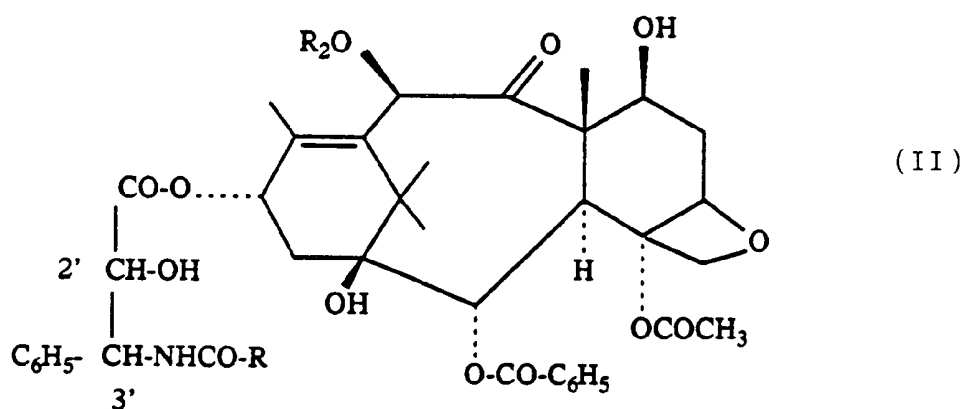
Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for enantio-selektiv fremstilling av fenylisoserin-derivater med den generelle formel:



der R betyr en fenylrest eller en t-butoksyrest og R₁ betyr en beskyttelsesgruppe for hydroksyfunksjonen.

I formel (I) betyr R₁ særlig en metoksymetyl-, 1-etoksyetyl-, benzyloksymetyl-, (β-trimetylsilyletoksy)metyl-, tetrahydropyranyl- eller 2,2,2-trikloretoksykarbonylrest. Fortrinnsvis er resten R₁ 1-etoksyetylresten.

Forbindelsene med den generelle formel (I) benyttes for å fremstille baccatin III- og 10-desacetyl-baccatin III-derivater med den generelle formel:



der R betyr en fenylrest eller en t-butoksyrest og R₂ betyr et hydrogenatom eller en acetylrest.

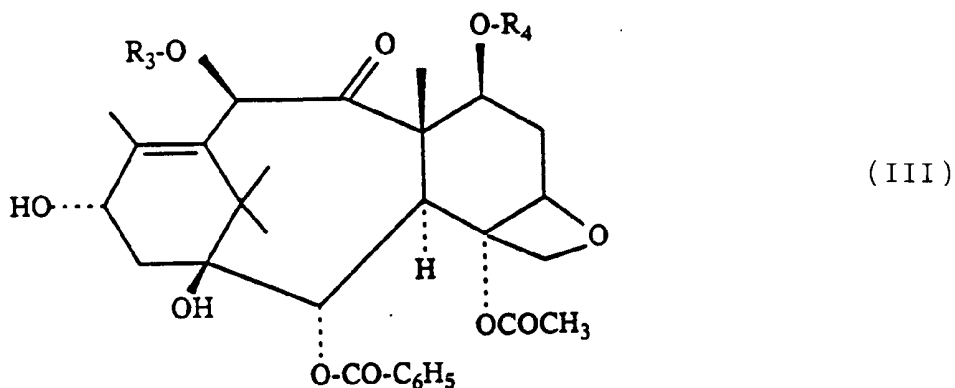
179943

2

Forbindelsene med den generelle formel (II) der R betyr en fenylrest tilsvarer taxol og 10-desacetyltaxol og forbindelsene med den generelle formel (II) der R betyr en t-butoksyrest tilsvarer de som er beskrevet i EP-PS 253.738.

Forbindelsene med den generelle formel (II) og særlig forbindelsen med den generelle formel (II) der R_2 betyr et hydrogenatom og som foreligger i 2'R,3'S-form, har anti-tumorale og anti-leukemiske egenskaper som er særlig interessante.

Forbindelsene med den generelle formel (II) kan oppnås ved omsetning av et produkt med den generelle formel (I) med et taxanderivat med den generelle formel (III):



der R_3 betyr en acetylrest eller en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen og R_4 betyr en beskyttende gruppe for hydroksyfunksjonen, fulgt av erstatning av beskyttelsesgruppene R_1 og R_4 og eventuelt R_3 med et hydrogenatom, under de betingelser som er beskrevet av J-N.Denis et al., "J.Amer.Chem.Soc.", 110 (17) 5917-5919 (1988).

Ifølge foreliggende oppfinnelse oppnås forbindelsene med den generelle formel (I) fra S(+)-fenylglycin med formelen:



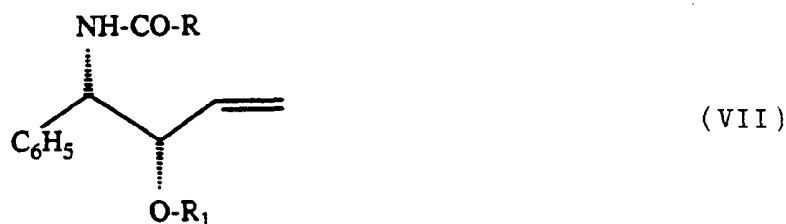
som behandles med et reduksjonsmiddel og et middel som tillater å innføre en benzoyl- eller t-butoksykarbonylgruppe for å oppnå en alkohol med formelen:



der R betyr en fenyl- eller t-butoksyrest, som derefter oksyderes og underkastes innvirkning av et vinylmagnesium-halogenid for å gi en forbindelse med formelen:



der R betyr en fenyl- eller t-butoksyrest, hvor hydroksy-funksjonen derefter beskyttes med en gruppe R_1 for å oppnå en forbindelse med den generelle formel:



der R og R_1 er som angitt ovenfor, som oksyderes til produktet med den generelle formel (I).

Ifølge oppfinnelsen kan alkoholen med formel (V) oppnås:

- enten ved omsetning av et middel som tillater å innføre en benzoyl- eller t-butoksykarbonylgruppe på aminoalkoholen som oppnås ved reduksjon av S(+)-fenylglycinet,

- eller ved innvirkning av et reduksjonsmiddel på syren som oppnås ved innvirkning av et middel som tillater å innføre en benzoyl- eller t-butoksykarbonylgruppe på S(+)-fenylglycinet.

5

Uansett hvilken variant man velger er det ikke nødvendig å isolere aminoalkoholen eller syren som dannes som mellomprodukt.

- 10 For å gjennomføre fremgangsmåten er det spesielt fordelaktig å redusere S(+)-fenylglycin og derefter å omsette med midler som tillater å innføre en benzoyl- eller t-butoksykarbonylgruppe.

- 15 Som reduksjonsmiddel benyttes fortrinnsvis dobbelthydridet av litium og aluminium, eller boran, BH_3 , fortrinnsvis i form av kompleks med dimetylsulfid, i nærvær av bor-trifluoreterat. Generelt skjer reaksjonen i et organisk inert oppløsningsmiddel, for eksempel en eter som tetrahydrofuran eller
20 dimetoksyetan. Generelt skjer reduksjoner ved en temperatur mellom 50 og 100°C.

- Som middel som tillater å innføre en benzoyl- eller t-butoksykarbonylgruppe benyttes fortrinnsvis, efter ønske,
25 benzoylklorid eller di-t-butyl-dikarbonat. Generelt arbeider man i et organisk oppløsningsmiddel som metylenklorid i nærvær av en mineralfase som soda eller bikarbonat eller karbonat av natrium eller en organisk base som trietylamin eller 4-dimetylaminopyridin. Generelt skjer reaksjonen mellom
30 0°C og reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur.

Ifølge oppfinnelsen oppnås alkoholen med formel (VI) ved innvirkning av et vinylmagnesiumhalogenid på aldehydet oppnådd ved selektiv oksydasjon av alkoholen med formel (V).

35

Generelt gjennomføres oksydasjonen av alkoholen med formel (V) ved hjelp av oksalyklorid-dimetylsulfoksyd-blandingen

ved en temperatur under 0°C og ved å arbeide i et organisk oppløsningsmiddel som metylenklorid eller tetrahydrofuran i nærvær av en organisk base som trietylamin eller diisopropyletylamin.

5

Alkoholen med formel (VI) oppnås ved å sette aldehydet til en oppløsning av vinylmagnesiumhalogenid, fortrinnsvis vinylmagnesiumbromid, i et inert organisk oppløsningsmiddel som tetrahydrofuran, eventuelt i blanding med metylenklorid.

10 Det er ikke nødvendig å isolere aldehyd-mellomproduktet fra oksydasjonen av alkoholen med formel (V).

Ved å arbeide på denne måte oppnås i det vesentlige alkoholen med formel (VI) i syn-form med et enantiomer-overskudd på
15 over 99 %.

Produktet med den generelle formel (VII) kan oppnås fra alkoholen med formel (VI) under de vanlige fremstillingsbetingelser for etere og acetal, for eksempel som beskrevet
20 av J-N, Denis et al. i "J.Org.Chem.", 51, 46-50 (1986).

Produktet med den generelle formel (I) oppnås ved oksydasjon av alkoholen med den generelle formel (VII). Det er særlig fordelaktig å gjennomføre oksydasjonen ved hjelp av et
25 alkalisk periodat (natriumperiodat) i nærvær av en katalytisk mengde av et rutheniumsalt (RuCl_3) og natriumbikarbonat og ved å arbeide i hydroorganisk medium som for eksempel en blanding av acetonitril og karbontetraklorid i vann. Generelt gjennomføres reaksjonen ved en temperatur nær 20°C.

30

Oksydasjonen kan også gjennomføres ved hjelp av kaliumpermanganat, for eksempel i nærvær av adogen i en pentan-vannblanding eller i nærvær av aliquat eller 18-dicykloheksyl-6-krone i diklormetan eller i en pyridin-vannblanding. Man kan
35 også benytte trietylbenzylammoniumpermanganat i nærvær av pyridin i diklormetan.

Frengangsmåten ifølge oppfinnelsen tillater, på dia-stereo-selektiv og enantio-selektiv måte å oppnå forbindelsen med formel (I) som direkte er brukbart i syntesen for interessante terapeutiske produkter.

5

De følgende, ikke-begrensende eksempler viser hvordan oppfinnelsen kan gjennomføres i praksis.

Eksempel 1

10 Til en 500 cm³ kolbe med magnetisk røreverk og kjøler innføres, under en argon-atmosfære, 4,55 g (120 mmol) litiumaluminiumhydrid i suspensjon i 210 cm³ vannfri tetrahydrofuran. Suspensjonen oppvarmes til tilbakeløp og så tilsettes, i små andeler og i løpet av 15 minutter, 9,07 g
15 (60 mmol) S(+)-fenylglycin. Kjølemedlet skylles med 10 cm³ tetrahydrofuran. Man oppvarmer til tilbakeløp i 6 timer.

Efter avkjøling til en temperatur nær 20°C tilsettes 7,28 cm³ av en 10 %-ig (vekt/volum) vandig natriumhydroksyd-oppløsning
20 og 9,12 cm³ vann. Man omsetter i 5 minutter og tilsetter så 14,40 g (66 mmol) di-t-butyl-dikarbonat i oppløsning i 80 cm³ metylenklorid og 200 mg (1,64 mmol) 4-dimetylaminopyridin. Man oppvarmer i reaksjonsblandingen til tilbakeløp i 6 timer. Efter avkjøling til en temperatur nær 20°C blir den hetero-
25 gene reaksjonsblanding filtrert, under redusert trykk, over vannfri natriumsulfat. Faststoffene vaskes 4 ganger med 30 cm³ metylenklorid. Oppløsningsmidlet fjernes under redusert trykk i en rotasjonsfordamper. Den oppnådde rest på 15,95 g oppløses varmt i 80 cm³ metylenklorid. Man tilsetter 350 cm³
30 cykloheksan og lar det hele krystalliseres. Efter filtrering under redusert trykk oppnås 7,503 g (31,7 mmol) 2-fenyl-2-t-butoksykarbonylamino-S(+)-etanol i form av hvite krystaller.

Resten som oppnås efter konsentrasjon av moderluten fra
35 krystalliseringen kromatograferes på en silikagel-kolonne. Efter eluering med eter:heksan 1:1 på volumbasis oppnås 2,986 g (12,6 mmol) 2-fenyl-2-t-butoksykarbonylamin-S(+)-etanol.

Det totale utbyttet er 74 %.

2-fenyl-2-t-butoksykarbonylamin-S(+)-etanol oppviser følgende karakteristika:

- smeltepunkt: 136-137°C (etter omkrystallisering fra metylenklorid:cykloheksan)
- optisk dreining: $[\alpha]^{24}_D = +39,6^\circ$ (c=1,64; kloroform)
- IR-spektrum (film): hovedabsorpsjonsbånd ved 3300, 3250, 3050, 2980, 2900, 1670, 1580, 1555, 1490, 1450, 1365, 1340, 1315, 1290, 1230, 1180, 1102, 1070, 1060, 1040, 1030, 865, 840, 760 og 700 cm^{-1} .
- p-NMR-spektrum (300 MHz; CDCl_3 ; kjemisk forskyvning i ppm; koblingskonstant J i Hz): 1,43 (s, 9H); 1,99 (s large, 1H); 3,85 (d, J=4,3, 2H); 4,77 (s large, 1H); 5,20 (s large, 1H) og 7,26-7,38 (m, 5H)
- C_{13} -NMR-spektrum (CDCl_3): 28,24 (3 x CH_3); 56,70 (CH); 66,60 (CH_2); 79,91 (C); 126,47 (CH); 127,59 (CH); 128,64 (CH); 139,63 (C) og 156,08 (C)
- masse-spektrum (i.c.) (NH_3 + isobutan): 295 (M^+ + isobutan); 255 (MH^+ + NH_3); 238 (MH^+) pic de base; 220, 206, 199, 182, 168, 150, 138, 124 og 106
- elementanalyse: beregnet: C 65,80 H 8,07 N 5,90
funnet: C 65,89 H 8,02 N 5,76.

Eksempel 2

Til en 100 cm^3 1-halskolbe utstyrt med magnetisk røreverk innføres, under en argonatmosfære, 24 cm^3 vannfri metylenklorid. Man avkjøler til -78°C og tilsetter så 1,05 cm^3 (12 mmol) ren oksalyklorid. Man omrører oppløsningen i 5 minutter ved -78°C og tilsetter så på en gang 908 μl (12,8 mmol) ren dimetylsulfoksyd. Reaksjonen er umiddelbar og det skjer en gassutvikling. Man lar oppløsningen reagere i 5 minutter ved -78°C og lar derefter temperaturen stige til -60°C i 20 minutter. Man tilsetter, i løpet av 15 minutter, 1,896 g (8 mmol) 2-fenyl-2-t-butoksykarbonylamino-S(+)-etanol i oppløsning i 24 cm^3 tørr vannfri metylenklorid. Man skyller

kolben som hadde inneholdt alkoholen med 2 cm³ metylenklorid. Man lar derefter temperaturen stige til -35°C i 20 minutter. Man omsetter i 5 minutter ved denne temperatur og tilsetter så, i løpet av 4 minutter, 8,36 cm³ (48 mmol) ren diisopropyletylamin. Man lar så temperaturen stige til -5 til 0°C i løpet av 10 minutter hvorefter den homogene og gule oppløsning, inneholdende aldehydet, i løpet av 4 minutter overføres til 104 cm³ av en 0,5M vinylmagnesiumbromidoppløsning i tetrahydrofuran:metylenklorid 1:1 på volumbasis. Reaksjonen er eksoterm og nødvendiggjør nærværet av en kjøler. Etter ferdig tilsetning lar man den dannede homogene oppløsning reagere i en time ved en temperatur nær 20°C hvorefter man suksessivt tilsetter 8 cm³ etanol og 12 cm³ av en mettet, vandig ammoniumkloridoppløsning. Til den heterogene blanding settes 100 cm³ metylenklorid og 100 cm³ av en vandig 2M saltsyreoppløsning for å oppløseliggjøre tilstedeværende faststoff. Man separerer de to oppnådde faser. Den vandige fase ekstraheres 3 ganger med 50 cm³ metylenklorid. De organiske faser forenes og vaskes 2 ganger med 50 cm³ vann og 1 gang med 50 cm³ av en vandig oppløsning mettet på natriumklorid. De vandige faser forenes og ekstraheres så 2 ganger med 50 cm³ metylenklorid. De dannede organiske faser forenes og vaskes så 2 ganger med 20 cm³ vann og 20 cm³ av en vandig oppløsning mettet med natriumklorid. Alle organiske faser forenes og tørkes så over vannfri natriumsulfat. De filtreres derefter under redusert trykk over Celite og oppløsningene fjernes på en rotasjonsfordamper. De oppnådde 3,75 g renses på en kolonne inneholdende 500 cm³ silikagel. Man eluerer med eter:metylenklorid 5:95 på volumbasis. Man oppnår 1,70 g (6,46 mmol) av en blanding av syn- og anti-formene av 1-fenyl-1-t-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-3-buten i forholdet 94:6. Utbyttet er 81%. De to diastereoisomerer separeres ved kromatografi på en silikagelkolonne og elueres med eter:metylenklorid:heksan 5:45:50 på volumbasis. I et utbytte på 62% oppnås 1,304 g (4,96 mmol) 1-fenyl-1-t-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-3-buten-(1S,2S) hvis karakteristika er som følger:

- smeltepunkt: 56-57°C
- optisk dreining: $[\alpha]_D^{25} = +0,3^\circ$ (c=1,58; kloroform)
- IR-spektrum (film): hovedabsorpsjonsbånd ved 3400, 2975, 2920, 1690, 1500, 1450, 1390, 1365, 1250, 1175, 1080, 1050, 1020, 995, 920, 755 og 700 cm^{-1} .
- p-NMR-spektrum (300 MHz; CDCl_3 ; kjemisk forskyvning i ppm; koblingskonstant J i Hz): 1,40 (s, 9H); 1,9 (s large, 1H); 4,38 (pst, J=4,6 og 4,8, 1H); 4,70 (s large, 1H); 5,20 (dt, J=1,4 og 10,5, 1H); 5,26 (s large, 1H); 5,34 (dt, J=1,4 og 17,2, 1H); 5,86 (ddd, J=5,4, 10,5 og 17,2, 1H) og 7,24-7,37 (m, 5H).
- C_{13} -NMR-spektrum (CDCl_3): 28,12 (3 x CH_3); 58,74 (CH); 75,33 (CH); 79,58 (C); 116,36 (CH_2); 126,69 (CH); 127,26 (CH); 128,32 (CH); 139,96 (C) og 155,89 (C)
- masse-spektrum (i.c.) (NH_3 + isobutan): 321 (M^+ + isobutan); 281 (MH^+ + NH_3); 264 (MH^+) pic de base; 246, 225, 208, 190, 164, 124 og 106.
- elementanalyse: beregnet: C 68,41 H 8,04 N 5,32
funnet: C 68,15 H 7,98 N 5,34.

Eksempel 3

Til en 1-halskolbe på 50 cm^3 , satt under en argonatmosfære og utstyrt med magnetisk røreverk, settes suksessivt 1,045 g (3,97 mmol) 1-fenyl-1-t-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-3-buten-(1S,2S), 20 cm^3 vannfri metylenklorid, 3,8 cm^3 (39,7 mmol) destillert etylvinyleter og 99 mg (0,397 mmol) pyridinium-p-toluensulfonat. Man lar det hele reagere i 4 timer ved en temperatur nær 20°C. Etter ferdig tilsetning tilsettes 1 dråpe pyridin og reaksjonsblandingen fortynnes så i metylenklorid. Den organiske fase vaskes 2 ganger med vann, 2 ganger med en vandig, mettet natriumkloridoppløsning hvorefter det hele tørkes over vannfri natriumsulfat. Etter filtrering fjernes oppløsningsmidlene under redusert trykk på en rotasjonsfordamper. Man renser de oppnådde 1,545 g over en silikagelkolonne og eluerer med heksan:eter 80:20 på volumbasis. Man oppnår i et utbytte på 90%, 1,191 g (3,56

mmol) 1-fenyl-1-t-butoksykarbonylamino-2-(1-etoksyetoksy)-3-buten-(1S,2S) i form av de to epimerer i et forhold 55:45.

1-fenyl-1-t-butoksykarbonylamino-2-(1-etoksyetoksy)-3-buten-(1S,2S) oppviser følgende karakteristika:

- smeltepunkt: 59-65°C
- optisk dreining: $[\alpha]^{25}_D = +14,9^\circ$ (c=1,64; kloroform)
- IR-spektrum (film): hovedabsorpsjonsbånd ved 3370, 2970, 2925, 2875, 1680, 1520, 1495, 1365, 1285, 1250, 1170, 1080, 1050, 1005, 955, 930, 890, 870, 755 og 705 cm^{-1} .
- p-NMR-spektrum (300 MHz; CDCl_3 ; kjemisk forskyvning i ppm; koblingskonstant J i Hz): 0,9 (min) og 1,07 (maj) (2t, J=7,0, 3H); 1,05 (min) og 1,22 (maj) (2d, J=5,3 (min og 5,4 (maj), 3H); 1,40 (s, 9H); 2,90-2,98 og 3,05-3,51 (m, 2H); 4,16 og 4,23 (2 psdd, J=6,6 og 7, 1H); 4,31 (min) og 4,62 (maj) (2q, J=5,3 (min) og 5,4 (maj), 1H); 4,71 (maj) og 4,73 (min) (2m, 1H); 5,22 og 5,23 (2dt, J=1,2 og 10,5, 1H); 5,25 og 5,30 (2dt, J=1,2 og 17,4, 1H); 5,37 og 5,44 (2m, 1H); 5,77 (min) og 5,91 (maj) (2ddd, J=7, 10,5 og 17,4, 1H) og 7,17-7,37 (m, 5H).
- elementanalyse: beregnet: C 68,03 H 8,71 N 4,18
funnet: C 68,00 H 8,78 N 4,13.

Eksempel 4

Til en 1-halskolbe på 50 cm^3 under argonatmosfære og med magnetisk røreverk settes 1,09 g (3,25 mmol) av produktet fra eksempel 3 i oppløsning i 6,5 cm^3 acetonitril. Man tilsetter derefter suksessivt 6,5 cm^3 karbontetraklorid, 9,8 cm^3 destillert vann og, under sterk omrøring, 1,774 g (21,125 mmol) natriumbikarbonat. Man tilsetter derefter, i små andeler, 3,824 g (17,875 mmol) natriumperiodat. Man lar det hele reagere under omrøring i 5 minutter (gassutvikling) og tilsetter derefter, på en gang, 1,09 mg rutheniumklorid. Man lar det hele reagere under sterk omrøring i 48 timer ved en temperatur nær 20°C.

Man fortynner reaksjonsblandingen med vann og oppnår et totalt volum på 40 cm³. Den basiske og sorte, vandige fase ekstraheres 3 ganger med 40 cm³ eter. Den basiske fase avkjøles derefter til 0°C og, i nærvær av 120 cm³ metylenklorid og under sterk omrøring, behandles den dråpevis med 12,9 cm³ av en 2M vandig saltsyreoppløsning. Den oppnådde vandige fase ekstraheres 8 ganger med 120 cm³ metylenklorid. De organiske faser forenes og vaskes med 3 x 40 cm³ vann og 1 x 40 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning. Den tørkes over natriumsulfat:magnesiumsulfat 1:1 og filtreres under redusert trykk over Celite. Oppløsningsmidlene fjernes under redusert trykk for å oppnå et volum på 5 til 8 cm³. Man tørker over 4Å molekylsikter. De flytende faser separeres fra molekylsikten og resten av oppløsningsmidlet fjernes på rotasjonsfordamper.

Man oppnår 940 mg (2,663 mmol) 3-fenyl-3-t-butoksykarbonylamino-2(1-etoksyetoksy)-propionsyre-(2R,3S) i form av en blekt gul olje. Utbyttet er 82%.

3-fenyl-3-t-butoksykarbonylamino-2(1-etoksyetoksy)-propionsyre-(2R,3S) oppviser følgende karakteristika:

- optisk dreining: $[\alpha]^{25}_D = +17,6^\circ$ (c=1,16; kloroform)
- IR-spektrum (film): hovedabsorpsjonsbånd ved 3700-2200, 3060, 2980, 2930, 2850, 1720, 1660, 1602, 1590, 1500, 1450, 1400, 1370, 1280, 1250, 1170, 1080, 1050, 1030, 955, 930, 890 og 700 cm⁻¹.
- p-NMR-spektrum (300 MHz; CDCl₃; kjemisk forskyvning i ppm; koblingskonstant J i Hz): 0,81 og 1,04 (2t, J=7, 3H); 1,18 og 1,20 (2d, J=5,4, 3H); 1,42 (s, 9H); 2,60-2,88 og 3,15-3,52 (m, 2H); 4,35-4,50 og 4,65-4,80 (m, 2H); 5,29 (s large, 1H); 5,72 (s large, 1H); 7,13-7,38 (m, 5H) og 8,52 (s large, 1H).

Eksempel 5

Til en 2-halskolbe på 100 cm³ og med tilbakesløpskjøler, utstyrt med termometer og magnetisk røreverk, settes, under argon, 3,605 g (23,85 mmol) S(+)-fenylglycin og 22,5 cm³ vannfri dimetoksyetan. Man oppvarmer den oppnådde suspensjon til 72-73°C og tilsetter derefter dråpevis, i løpet av 15 minutter, 3,6 cm³ (29,07 mmol) bortrifluoreterat, destillert over kalsiumhydrid. Etter ferdig tilsetning blir den resulterende gule, homogene oppløsning oppvarmet til 68 til 70°C i en time. Man bringer derefter reaksjonsblandingen til 77 til 78°C, hvorefter man, i løpet av 5 minutter, langsomt tilsetter 3,82 cm³ (38,2 mmol) av en 10M Me₂S·BH₃-oppløsning i tetrahydrofuran. Man lar reaksjonen fortsette i 4 timer under tilbakesløp og avkjøler reaksjonsmediet til en temperatur nær 20°C. Man tilsetter så meget langsomt 3,6 cm³ (88,9 mmol) tørr metanol slik at temperaturen i reaksjonsmediet ikke overskrider 40°C.

Man oppvarmer derefter dette reaksjonsmediet under tilbakesløp for å redusere volumet til omtrent halvparten og derefter tilsettes meget langsomt 13 cm³ av en vandig 6N sodaoppløsning (77,8 mmol). Man oppvarmer til 85°C i 30 minutter.

Derefter avkjøles det hele til 0°C og man tilsetter 13 cm³ metylenklorid. Man tilsetter så 24 cm³ av en oppløsning av 5,73 g (26,23 mmol) di-t-butyl-dikarbonat i metylenklorid og det hele omsettes ved 0°C i 18 timer.

Man tilsetter metylenklorid og vann. De vandige faser og de organiske faser separeres. Den vandige fase ekstraheres 4 ganger med 30 til 40 cm³ metylenklorid. De organiske faser forenes, vaskes 2 ganger med 10 cm³ av en vandig 2M saltsyreoppløsning, 2 ganger med 20 cm³ vann, 1 gang med en mettet, vandig natriumkloridoppløsning og tørkes derefter over vannfri natriumsulfat. Etter filtrering blir oppløsningsmidlene fjernet under redusert trykk. Den faste rest på 5,43 g oppløses varm i en minimal mengde (30 cm³) metylenklorid

5 hvorefter man tilsetter 76 cm³ cykloheksan til den resulterende oppløsning. Man lar det hele krystallisere. Etter filtrering under redusert trykk, oppnås 2,686 g (11,3 mmol) 2-fenyl-2-t-butoksykarbonylamino-S(+)-etanol i form av hvite krystaller. Krystallisering av moderluten ved det samme oppløsningsmiddelsystem (minimum CH₂Cl₂:cykloheksan) fører til ytterligere 1,1 g (4,6 mmol) alkohol i form av hvite krystaller. Resten fra moderluten renses så over en silika-gelkolonne og ved eluering med eter:heksan 30:70 på volum-basis. Man oppnår på denne måte 0,315 g (1,33 mmol) alkohol.

Det totale utbyttet er 72%.

15 Det oppnådde produkt er identisk med det som ble oppnådd i eksempel 1.

Eksempel 6

20 Til en 500 cm³ 1-halskolbe, utstyrt med magnetisk røreverk og med tilbakeløpskjøler, innføres, under argon, 22,52 g (66 mmol) litiumaluminiumhydrid og 120 cm³ vannfri tetrahydrofuran. Man oppvarmer den resulterende suspensjon til tilbakeløp (temperaturen over 80°C) og derefter tilsettes, i løpet av 15 minutter og i små andeler, 5,0 g (33 mmol) s(+)-fenylglycin. Man lar derefter reaksjonsblandingen koke under 25 tilbakeløp i 6 timer. Man avkjøler det hele til en temperatur nær 20°C og tilsetter derefter langsomt 4 cm³ av en 10 %-ig (vekt/volum) vandig natriumhydroksydoppløsning og derefter 5 cm³ vann. Det hele omsettes i 5 minutter og derefter tilsettes ytterligere 53 cm³ av den ovenfor nevnte vandige 30 natriumhydroksydoppløsning hvorefter man, ved 0°C, tilsetter 3,3 cm³ (28 mmol) benzoylklorid. Man lar det hele reagere i 30 minutter ved en temperatur nær 20°C. Etter avsluttet oppløsning fortynnes reaksjonsblandingen i 200 cm³ metylenklorid og man tilsetter 100 cm³ av en mettet, vandig 35 oppløsning av natrium- og kaliumtartrat (Rochele-salt). Etter omrøring separeres de to faser. Den vandige fase vaskes 2 ganger med 50 cm³ metylenklorid. De forenede organiske faser

vaskes 3 ganger med 20 cm³ vann, 1 gang med en 5 %-ig vandig saltsyreoppløsning og 2 ganger med en mettet, vandig natriumkloridoppløsning hvorefter det hele tørkes over vannfri natriumsulfat. Etter filtrering blir oppløsnings-
5 midlene fjernet under redusert trykk. Den oppnådde faste rest bringes i oppløsning varm i 400 cm³ metylenklorid og 15 cm³ metanol, hvorefter det hele krystalliseres. Etter filtrering oppnås, i et utbytte på 62%, 4,9 g (20,3 mmol) 2-fenyl-2-benzoylamino-S(-)-etanol i form av hvite krystaller. Den
10 oppnådde rest blir etter konsentrasjon av moderluten (2,5 g) kromatografert på en silikagelkolonne. Eluering med metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 8:2 gir 1,418 g (5,88 mmol) 2-fenyl-2-benzoylamino-S(-)-etanol. Det totale utbyttet, beregnet på S(+)-fenylglycin, er 79%.

15 2-fenyl-2-benzoylamino-S(-)-etanol oppviser følgende karakteristika:

- smeltepunkt: 179-180°C (etter omkrystallisering fra metylenklorid:cykloheksan)
- 20 - optisk dreining: $[\alpha]_D^{25} = -17,8^\circ$ (c=1,48; metanol)
- IR-spektrum (film): hovedabsorpsjonsbånd ved 3300, 1630, 1600, 1580, 1520, 1310, 1290, 1265, 1120, 1075, 1040, 1030, 880, 840, 800, 750 og 700 cm⁻¹.
- p-NMR-spektrum (300 MHz; CDCl₃; kjemisk forskyvning i ppm; koblingskonstant J i Hz): 2,40 (t, J=5,5, 1H); 3,93 (dd, J=4,8 og 5,5, 2H); 5,18 (dt, J=4,8 og 6,5, 1H); 6,71 (s large, 1H); 7,16-7,42 (m, 8H) og 7,70-7,73 (m, 2H).
- 25 - C₁₃-NMR-spektrum (CDCl₃ + CD₃OD): 55,78 (CH); 65,29 (CH₂); 126,59 (CH); 127,01 (CH); 127,48 (CH); 128,40 (CH);
30 128,53 (CH); 131,58 (CH); 134,01 (C); 139,22 (C) og 166,17 (C).
- masse-spektrum (i.c.) (NH₃ + isobutan): 242 (MH⁺); 224 (M⁺-OH); 210 (M⁺-CH₂OH); 122 og 105 (C₆H₅CO⁺).
- elementanalyse: beregnet: C 74,66 H 6,27 N 5,81
35 funnet: C 74,45 H 6,10 N 5,91.

Eksempel 7

Til en 2-halskolbe på 100 cm³, holdt under argonatmosfære og utstyrt med magnetisk røreverk, settes 16 cm³ tørr metylenklorid. Man avkjøler til -78°C og tilsetter så 1,05 cm³ (12 mmol) ren oksalyklorid. Man omrører oppløsningen i 5 minutter ved -78°C og tilsetter derefter på en gang 0,908 cm³ (12,8 mmol) ren dimetylsulfoksyd. Reaksjonen er umiddelbart og det skjer en gassutvikling. Man lar reaksjonen forløpe i 5 minutter ved -78°C og derefter lar man temperaturen stige til -60°C i 20 minutter. Man tilsetter, i løpet av 15 minutter, 1,881 g (7,8 mmol) 2-fenyl-2-benzoylamino-S(-)-etanol i suspensjon i 25 cm³ metylenklorid:dimetylsulfoksyd i volumforholdet 24:1. Man skyller kolben med 5 cm³ metylenklorid og lar derefter temperaturen i reaksjonsblandingen stige til -35°C i løpet av 20 minutter. Man lar reaksjonen fortsette ved denne temperatur i 5 minutter hvorefter man, i løpet av 4 minutter, tilsetter 8,36 cm³ (48 mmol) ren diisopropyletylamin. Man lar temperaturen stige i 5 minutter og avkjøler så til -78°C. Man omrører den homogene reaksjonsblanding (inneholdende aldehyd) i 5 minutter ved denne temperatur hvorefter det hele overføres til 104 cm³ av en 0,5M vinylmagnesiumbromidoppløsning i tetrahydrofuran: metylenklorid i volumforholdet 1:1. Reaksjonen er eksoterm og nødvendiggjør kjøling. Etter ferdig tilsetning lar man den resterende homogene oppløsning reagere i 1 time ved en temperatur nær 20°C hvorefter man suksessivt tilsetter 8 cm³ etanol og 12 cm³ av en mettet vandig ammoniumkloridoppløsning. Til den heterogene blanding settes 100 cm³ metylenklorid og 100 cm³ 2M saltsyre for å oppløseliggjøre faststoffene. Man separerer de to oppnådde faser. Den vandige fase ekstraheres 3 ganger med 50 cm³ metylenklorid. De organiske faser forenes og derefter vaskes de 2 ganger med 20 cm³ vann og 1 gang med 20 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning. De tørkes over vannfri natriumsulfat. Etter filtrering blir oppløsningsmidlene fjernet under redusert trykk på en rotasjonsfordamper. Den oppnådde rest på 2,85 g kromatograferes på en silikagelkolonne. Etter

eluering med metylenklorid:etylacetat i volumforholdet 95:5 oppnås, i et utbytte på 56%, 1,168 g (4,37 mmol) 1-fenyl-1-benzoylamino-2-hydroksy-3-buten i synform og med et utbytte på 13%, 0,28 g (1,05 mmol) 1-fenyl-1-benzoylamino-2-hydroksy-3-buten i antiform. Man gjenvinner 169 mg (0,7 mmol, 9%) av utgangsproduktet, 2-fenyl-2-benzoylamino-2-etanol-S(-).

1-fenyl-1-benzoylamino-2-hydroksy-3-buten, syn-form, har de følgende karakteristika:

- smeltepunkt: 135-136°C (etter omkrystallisering fra metylenklorid:cykloheksan)
- optisk dreining: $[\alpha]^{23}_D = -49,9^\circ$ (c=1,035; kloroform)
- IR-spektrum (film): hovedabsorpsjonsbånd ved 3300, 1620, 1525, 1510, 1335, 1295, 1120, 1080, 995, 920 og 700 cm^{-1} .
- p-NMR-spektrum (200 MHz; CDCl_3 ; kjemisk forskyvning i ppm; koblingskonstant J i Hz): 2,40 (d, J=3,9, 1H); 4,55 (ddd, J=3,5, 3,5 og 5, 1H); 5,23 (dt, J=1,5 og 10,5, 1H); 5,26 (dd, J=3,5 og 7,6, 1H); 5,40 (dt, J=1,5 og 17,1, 1H); 5,94 (ddd, J=5, 10,5 og 17,1, 1H); 6,98 (d, J=7,6, 1H); 7,24-7,54 (m, 8H) og 7,80-7,83 (m, 2H).
- C_{13} -NMR-spektrum (CDCl_3): 57,71 (CH); 75,31 (CH); 116,58 (CH_2); 126,89 (CH); 127,04 (CH); 127,68 (CH); 128,56 (CH); 128,72 (CH); 131,60 (CH); 134,31 (C); 137,41 (CH); 139,60 (C) og 167,54 (C).
- masse-spektrum (i.c.) (NH_3 + isobutan): 268 (MH^+); 250 ($\text{M}^+ - \text{OH}$); 210 og 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$).

1-fenyl-1-benzoylamino-2-hydroksy-3-buten, anti-form, oppviser følgende karakteristika:

- smeltepunkt: 176-177°C (etter omkrystallisering fra metylenklorid:cykloheksan)
- optisk dreining: $[\alpha]^{23}_D = -16,8^\circ$ (c=1,1; kloroform)
- IR-spektrum (film): hovedabsorpsjonsbånd ved 3300, 1620, 1580, 1520, 1450, 1300, 1115, 1080, 1060, 1035, 985, 920, 870, 820, 800, 750 og 700 cm^{-1} .
- p-NMR-spektrum (200 MHz; CDCl_3 ; kjemisk forskyvning i ppm; koblingskonstant J i Hz): 2,43 (s large, 1H); 4,60 (m,

1H); 5,23 (dt, J=1,5 og 10,4, 1H); 5,33 (dd, J=4 og 8, 1H); 5,34 (dt, J=1,5 og 17, 1H); 5,79 (ddd, J=5, 10,4 og 17, 1H); 6,88 (d, J=8, 1H); 7,3-7,54 (m, 8H) og 7,78-7,82 (m, 2H).

- 5 - C_{13} -NMR-spektrum ($CDCl_3$): 58,23 (CH); 75,28 (CH); 117,29 (CH_2); 126,94 (CH); 127,52 (CH); 127,80 (CH); 128,53 (CH); 128,58 (CH); 131,64 (CH); 134,14 (C); 136,30 (CH); 137,56 (C) og 167,23 (C).
- masse-spektrum (i.c.) (NH_3 + isobutan): 268 (MH^+); 250 (M^+-OH); 210 og 105 ($C_6H_5CO^+$).
- 10

Eksempel 8

Til en 1-halskolbe på 50 cm³, holdt under argon og utstyrt med magnetisk røreverk, settes suksessivt 708 mg (2,65 mmol) 1-fenyl-1-benzoylamino-2-hydroksy-3-buten, syn-form, 13,5 cm³ tørr metylenklorid, 2,53 cm³ (1,911 g, 26,5 mmol) etylvinyleter og 66,5 mg (0,265 mmol) pyridinium-p-toluensulfonat (PTSP). Man lar den resulterende, homogene reaksjonsblanding reagere i 4 timer ved en temperatur nær 20°C. Etter ferdig reaksjon tilsettes 1 dråpe pyridin og derefter fortynner man reaksjonsblandingen i 20 cm³ metylenklorid. Man vasker den organiske fase 1 gang med 20 cm³ vann. Den vandige fase ekstraheres 2 ganger med 20 cm³ metylenklorid. De forenede organiske faser vaskes 2 ganger med 20 cm³ vann og en 1 gang med 10 cm³ av en vandig, mettet natriumkloridoppløsning og tørkes derefter over vannfri natriumsulfat. Etter filtrering fjernes oppløsningsmidlene under et redusert trykk på rotasjonsfordamper. Man kromatograferer den oppnådde rest på 992 mg på en silikagelkolonne. Etter eluering med heksan:eter i volumforholdet 6:4 oppnås 1-fenyl-1-benzoylamino-2-(1-etoksyetoksy)-3-buten i synform (818 mg, 2,41 mmol) med et utbytte på 91%. Det oppnådde produkt foreligger i form av en ekvimolarblanding av de to epimerer (bestemmelse ved p-NMR-spektroskopi).

20

25

30

35

1-fenyl-1-benzoylamino-2-(1-etoksyetoksy)-3-buten, synform, oppviser de følgende karakteristika:

- smeltepunkt: 85,5-87°C
- optisk dreining: $[\alpha]^{22}_D = -34,4^\circ$ ($c=1,6$; kloroform)
- IR-spektrum (film): hovedabsorpsjonsbånd ved 3300, 2975, 2920, 2870, 1630, 1600, 1580, 1520, 1485, 1320, 1125, 1080, 1030, 990, 920 og 700 cm^{-1} .
- p-NMR-spektrum (200 MHz; CDCl_3 ; kjemisk forskyvning i ppm; koblingskonstant J i Hz): 1,00 og 1,08 (2t, $J=7$, 3H); 1,09 og 1,29 (2d, $J=5,3$, 3H); 2,98-3,56 (m, 2H); 4,36 og 4,66 (2q, $J=5,3$, 1H); 4,29-4,43 (m, 1H); 5,12-5,46 (m, 3H); 5,81 og 5,99 (2ddd, $J=6,5$, 10,4 og 17,1, 1H); 7,05 (d, $J=8$, 1H); 7,15-7,55 (m, 8H) og 7,74-7,92 (m, 2H).
- C_{13} -NMR-spektrum (CDCl_3): 340 (MH^+); 294, 268, 250, 211 og 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$).

Eksempel 9

Til en 15 cm^3 1-halskolbe, holdt under argonatmosfære og utstyrt med magnetisk røreverk, settes 254 mg (0,75 mmol) 1-fenyl-1-benzoylamino-2-(1-etoksyetoksy)-3-buten, synform, i oppløsning i 1,5 cm^3 acetonitril. Man tilsetter derefter suksessivt 1,5 cm^3 karbontetraklorid, 2,25 cm^3 destillert vann og, under god omrøring, 409,5 mg (4,875 mmol) fast natriumbikarbonat. Man tilsetter derefter, i små porsjoner, 882 mg (4,125 mmol) natriumperiodat. Man lar den heterogene reaksjonsblanding reagere i 5 minutter under gassutvikling og tilsetter derefter på en gang 25,4 mg (10 vekt-%) RuCl_3 (Aldrich). Under heftig omrøring lar man den heterogene reaksjonsblanding som i mellom er blitt sort, reagere i 48 timer ved en temperatur nær 20°C.

Efter avsluttet reaksjon fortynner man reaksjonsblandingen med vann og oppnår et totalt volum på 12 cm^3 . Den basiske og sorte vandige fase ekstraheres 3 ganger med 20 cm^3 eter. Den basiske fase avkjøles derefter til 0°C og blir, i nærvær av 30 cm^3 metylenklorid og under sterk omrøring, behandlet dråpevis med 3 cm^3 av en 2M vandig saltsyreoppløsning. Den oppnådde vandige oppløsning ekstraheres 8 ganger med 35 cm^3 metylenklorid. De organiske faser forenes og vaskes med 3

ganger 8 cm³ vann og 1 gang med 10 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning. De tørkes over natriumsulfat: magnesiumsulfat i vektforholdet 1:1 og filtreres under redusert trykk på Celite. Oppløsningsmidlene fjernes under
5 redusert trykk inntil konsentrasjon til et volum på 5 til 10 cm³. Man tørker det hele over 4Å molekylsikter.

Man separerer den flytende fase fra molekylsiktene hvorefter resten av oppløsningsmidlet fjernes på en rotasjonsfordamper.
10 Man oppnår 183 mg (0,512 mmol) 3-fenyl-3-benzoylamino-2-(1-etoksyetoksy)-propionsyre i form av et hvitt faststoff og i et utbytte på 68%.

Det oppnådde produkt foreligger i form av en ekvimolar
15 blanding av de to epimerer (bestemmelse ved p-NMR-spektroskopi).

3-fenyl-3-benzoylamino-2-(1-etoksyetoksy)-propionsyre har de følgende karakteristika:

- 20 - smeltepunkt: 93-94°C
- optisk dreining: $[\alpha]^{25}_D = -21,2^\circ$ (c=0,69; metanol)
- IR-spektrum (film): hovedabsorpsjonsbånd ved 3425, 3600-2100, 3060, 3025, 2975, 2925, 1740, 1640, 1600, 1580, 1520, 1480, 1440, 1300, 1140, 1075, 1020, 950, 920, 865, 800, 765 og 700 cm⁻¹.
25
- p-NMR-spektrum (300 MHz; CDCl₃; kjemisk forskyvning i ppm; koblingskonstant J i Hz): 0,90 og 1,07 (2t, J=7, 3H); 1,24 (d, J=5,3, 3H); 2,88-2,99 og 3,24-3,45 (2m, 2H); 4,50 og 4,63 (2d, J=2,4, 1H); 4,60 og 4,81 (2q, J=5,3, 1H); 5,74-5,80 (m, 1H); 7,26-7,52 (m, 8H); 7,78-7,83 (m, 2H) og 7,0-7,8 (s large, 1H).
30

P a t e n t k r a v

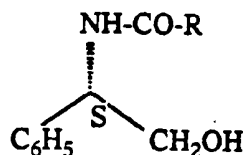
1.

Fremgangsmåte for enantioselektiv fremstilling av fenyl-
 5 isoserinderivater med den generelle formel:

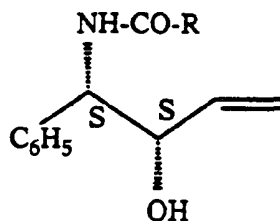


der R betyr en fenyl- eller en t-butoksyrest, og R₁ betyr en
 beskyttende gruppe for alkoholfunksjonen,

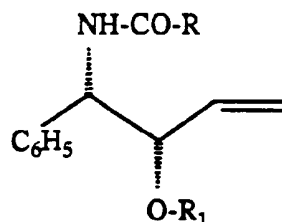
15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n b e h a n d l e r S(+)-
 fenylglycin med et reduksjonsmiddel og et middel som tillater
 å innføre en benzoyl- eller t-butoksykarbonylgruppe for å
 oppnå en alkohol med formelen:



25 der R er som angitt ovenfor som så oksyderes og derefter
 underkastes innvirkning av vinylmagnesiumhalogenid for å
 oppnå en forbindelse med formelen:



35 der R er som angitt ovenfor og hvis hydroksyfunksjon derefter
 beskyttes med en gruppe R₁ for å oppnå et produkt med den
 generelle formel:



der R og R₁ er som angitt ovenfor, som så oksyderes til et produkt med den generelle formel (I).

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av et produkt med den generelle formel (I), k a r a k t e r i s e r t v e d at man går ut fra en forbindelse der R₁ betyr en beskyttende gruppe for alkoholfunksjonen valgt blant metoksymetyl-, 1-etoksyetyl-, benzoyloksymetyl-, (β-trimetyl-silyletoksy)metyl-, tetrahydropyranyl- eller 2,2,2-triklor-etoksykarbonylgrupper.

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at man reduserer S(+)-fenylglycinet ved hjelp av et reduksjonsmiddel valgt blant litiumaluminiumhydrid og boran (BH₃), eventuelt i kompleks form med dimetylsulfid, med efterfølgende innvirkning av en reaktant som tillater å innføre en benzoyl- eller t-butoksykarbonylgruppe i den oppnådde aminoalkohol.

4.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at man behandler S(+)-fenylglycin med en reaktant som tillater å innføre en benzoyl- eller t-butoksykarbonylgruppe og derefter reduserer den oppnådde syre ved hjelp av et reduksjonsmiddel valgt blant litiumaluminiumhydrid og boran (BH₃), eventuelt i kompleks form med dimetylsulfid.

5.

Fremgangsmåte ifølge krav 3 eller 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at reaktanten som tillater å innføre en t-butoksykarbonylgruppe er di-t-butylkarbonat.

5

6.

Fremgangsmåte ifølge et av kravene 3 eller 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at reaktanten som tillater å innføre en benzoylgruppe er benzoylklorid.

10

7.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at man oksyderer 2-fenyl-2-t-butoksykarbonylamino-etanol eller 2-fenyl-2-benzoylaminoetanol ved hjelp en oksalyklorid-dimetylsulfoksyd-blanding og derefter omsetter det oppnådde aldehydmellomprodukt med et vinylmagnesium-halogenid for å oppnå 1-fenyl-1-t-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-3-buten eller 1-fenyl-1-benzoylamino-2-hydroksy-3-buten der man beskytter hydroksyfunksjonen i henhold til i og for seg kjente metoder for fremstilling av etere og acetal.

20

8.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at man oksyderer 1-fenyl-1-t-butoksykarbonylamino-2-hydroksy-3-buten eller 1-fenyl-1-benzoylamino-2-hydroksy-3-buten hvis hydroksyfunksjon er beskyttet, ved hjelp av et alkaliperiodat i nærvær av en katalytisk mengde av et rutheniumsalt eller ved hjelp av kaliumpermanganat og derefter isolerer fenylisoserinderivatet med den generelle formel (I).

30

35