



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58483 (13) C2

(51) 7 C07D319/20,327/06,265/36

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОГО ОДЕРЖАННЯ ЕНАНТІОМЕРА ГЕТЕРОБІЦИКЛІЧНОГО СПИРТУ, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 97010299

(22) 24 01 1997

(24) 15 08 2003

(31) EP 962000169 9

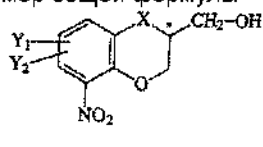
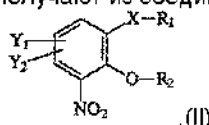
(32) 25 01 1996

(33) NL

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Буйзер Ніколас, NL, Круз Кріс Г., NL, Шенк
Клара М., NL, Шадід Белал, NL

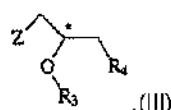
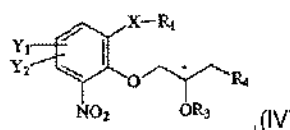
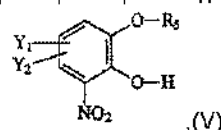
(73) Дюфар Інтернешнл Рісєч Б В, NL

(56) Delgado A, Leclerc G, Lobato C, Mauleon D
Short and enantioselective synthesis of (R)- and (S)-
2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan // Tetrahedron Let-
ters - 1988 - V 29 - №30 - P 3671-3674Nelson W L, Wennerstrom J E Absolute configura-
tion of glycerol derivatives 4 Synthesis and pharma-
cological activity of chiral 2-
alkylaminomethylbenzodioxans, competitive a-
adrenergic antagonists // J Med Chem - 1977 -
V 20 - №7 - P 880-885Патент 0605033 EP, C12P41/00, заявл. 09.12.93,
опубл. 06.07.94Патент 1137035 DE, C07D, заявл. 29.04.60, опубл.
27.09.62(57) 1. Способ стереоселективного получения
энантиомера гетеробіциклического спирта, отли-
чающийся тем, что по существу чистый энантио-
мер общей формулыгде X – O, S, NH или N(C₁-C₄)алкил,Y₁ и Y₂ каждый независимо друг от друга водород
или заместители, выбранные из группы, вклю-
чающей галоген, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси-,
(C₁-C₄)галоалкил-, формил-, нитро-, и цианогруп-
пы,атом C* имеет конфигурацию R либо S,
получают из соединения общей формулыгде X, Y₁ и Y₂ имеют те же значения, что опреде-

лены выше,

R₁ – водород или приемлемая защитная группа,R₂ – водород,или R₁ и R₂ вместе образуют по выбору моно- или
ди(C₁-C₃)алкилзамещенный метиленовый мостик путем
следующих поочередных стадий

(1) реакции с соединением общей формулы

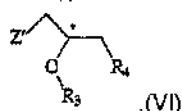
где Z – гидроксильная или приемлемая отщеп-
ляемая группа,R₃ – гидроксильная защитная группа,R₄ – атом галогена,или где R₃ и R₄ вместе образуют валентную связь
или бирадикал формулы-C(R₁₁)₂-O-, где R₁₁ – прямая или разветвленная
(C₁-C₄)алкильная группа,атом C* имеет конфигурацию R либо S, в резуль-
тате которой образуется соединение общей фор-
мулыгде X, Y₁ и Y₂, R₃ и R₄ определены выше,R₁ – водород или защитная группа,(2) снятия защиты/реакции замыкания цикла полу-
ченного таким образом соединения,(3) произвольное снятие защиты с гидроксильной
группы продукта с замкнутым циклом2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что по су-
ществу чистый энантиомер общей формулы (I),
как указано в п. 1, в котором X это O, получают
реакцией производного катехина общей формулыгде Y₁ и Y₂ имеют те же самые значения, что оп-
ределены в п. 1,R₅ – соответствующая гидроксильная защитная
группа,

(13) C2

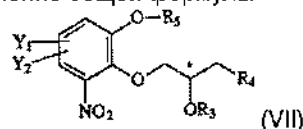
(11) 58483

(19) UA

с соединением общей формулы

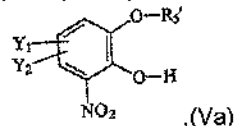


где R_3 и R_4 определены выше, и Z' – галоген или сульфонатная отщепляемая группа, предпочтительно тозилокси-, нозилокси- или мезилокси-группа, после которой полученное промежуточное соединение общей формулы



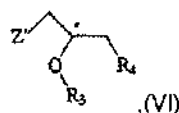
подвергают последовательно реакциям (2) и (3), как описано в пункте 1

3 Способ по п. 1, отличающийся тем, что по существу чистый энантиомер общей формулы (I), как указано в п. 1, в котором X это O, получают реакцией производного катехина общей формулы

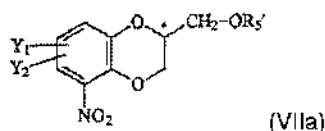


где Y_1 и Y_2 имеют те же самые значения, что определены в п. 1,

R_5' – гидроксильная защитная группа, выбранная из группы, состоящей из (C_1-C_3) алкилкарбонила и арилкарбонила, где арильная группа может быть замещена одним или несколькими заместителями из группы, включающей (C_1-C_4) алкокси-группу и галоген, с соединением общей формулы

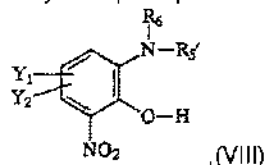


где R_3 и R_4 имеют вышеупомянутые значения, и Z' – галоген или сульфонатная отщепляемая группа, предпочтительно выбранная из тозилокси-, нозилокси- и мезилокси-группы, после чего полученное промежуточное соединение общей формулы



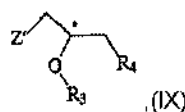
подвергают удалению защитной гидроксильной группы из продукта с замкнутым циклом

4 Способ по п. 1, отличающийся тем, что по существу чистый энантиомер общей формулы (I), как указано в п. 1, где X это NH или $N(C_1-C_4)$ алкил, получают реакцией соединения общей формулы

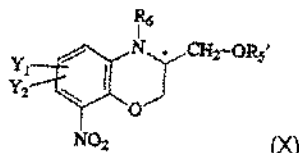


где Y_1 и Y_2 имеют значения, приведенные в п. 1, и R_5' – гидроксильная защитная аминогруппа,

R_6 – водород или (C_1-C_4) алкил, с соединением общей формулы

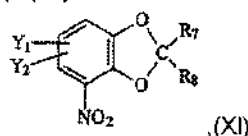


где R_3 и R_4 имеют вышеупомянутые значения, и Z' – галоген или сульфонатная отщепляемая группа, предпочтительно выбранная из тозилокси-, нозилокси- и мезилокси-группы, после чего полученное промежуточное соединение общей формулы



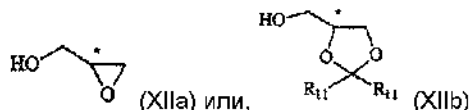
подвергают удалению защитной гидроксильной группы из продукта с замкнутым циклом

5 Способ по п. 1, отличающийся тем, что по существу чистый энантиомер общей формулы (I), как указано в п. 1, в котором X это O, получают реакцией бензодискольного соединения общей формулы



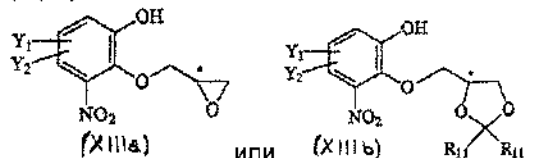
где Y_1 и Y_2 имеют те же самые значения, что определены в п. 1, и

R_7 и R_8 каждый независимо друг от друга – водород или метил, с хиральным строительным блоком формулы



где

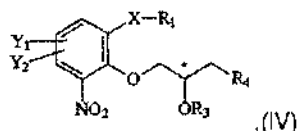
R_{11} – прямая или разветвленная (C_1-C_4) алкильная группа, атом C^* имеет R или S-конфигурацию, с получением промежуточного соединения общей формулы



которое затем подвергают стадии (2), как определено в п. 1

6 Способ по любому из пп. 1, 2, 4, или 5, отличающийся тем, что реакцию замыкания цикла (2) проводят в неполярном органическом растворителе с помощью катализатора фазового перехода

7 Энантиометрически чистое соединение, являющееся промежуточным в способе по п. 1 и имеющее общую формулу

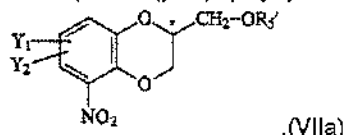


где Y_1 , Y_2 , X , R_3 и R_4 имеют значения, определенные в п. 1, и

R_1 имеет значения, определенные в п. 3

Атом C^* имеет R- или S-конфигурацию

8 Энантиометрически чистое соединение, являющееся промежуточным в способе по п. 3 и имеющее общую формулу

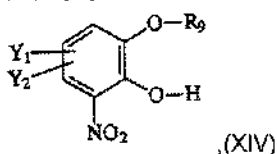


где Y_1 и Y_2 имеют значения, определенные в п. 1, и

R_5' имеет значения, определенные в п. 3

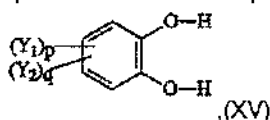
Атом C^* имеет R- или S-конфигурацию

9 Способ получения производного катехина, используемого в способе по п. 2 и имеющего общую формулу



где Y_1 и Y_2 имеют значения, определенные в п. 1, и

R_9 произвольно замещенная бензоильная группа, (C_1-C_4) алкилкарбонильная группа или три (C_1-C_4) алкилсилильная группа, путем реакции замещенного катехина общей формулы



где Y_1 и Y_2 имеют значения, определенные в п. 1, и

p и q равны 0 или 1,

с соединением общей формулы

$(R_9')_2O$ или $R_9'Hal$ или $(R_{14})_3SiHal$,

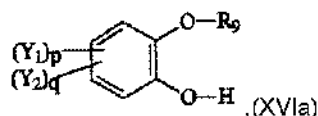
где R_9' — произвольно замещенная бензоильная группа или

(C_1-C_6) алкилкарбонильная группа,

R_{14} — (C_1-C_4) алкил, и

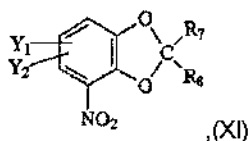
Hal — галоген,

в присутствии органического основания, предпочтительно третичного амина, или смеси органических оснований в каталитическом достаточном количестве, отличающийся тем, что реакцию проводят в неполярном органическом растворителе или без растворителя с получением соединения общей формулы



которое последовательно подвергают реакции ароматического замещения с целью ввести заместители Y_1 и Y_2 в ароматическое ядро, при необходимости, и нитрированию

10 Соединение, используемое в качестве промежуточного в способе по п. 5 и имеющее общую формулу



где Y_1 и Y_2 имеют значения, определенные в п. 1, и

R_7 и R_8 каждый независимо друг от друга водород или метил

Настоящее изобретение относится к способу стереоселективного получения энантиомера гетеробициклического спирта с помощью хиральных строительных блоков. Изобретение относится также к способу получения исходного соединения для реакции с хиральным строительным блоком.

Различные биологически активные вещества, которые могут использоваться, например, в фармацевтических или ветеринарных композициях, содержат в своей молекулярной структуре хиральный центр и, соответственно, порождают оптический изомеризм. Специалистам хорошо известно, что зачастую лишь один из энантиомеров обладает необходимой оптимальной биологической активностью. Присутствие другого оптического антипода в составе или средстве может породить или усилить побочные явления, нанося тем самым вред реципиенту, т.е. организму человека или животного. В целом все более четко появляется тенденция вводить биологически активное вещество в виде по существу чистого энантиомера,

ра, в наибольшей степени обладающего нужной биологической активностью. Поэтому получение по существу энантиометрически чистого соединения часто является важной стадией в процессе производства фармакологически активных веществ. В большинстве случаев энантиомеры получают разрешением рацемата на составляющие энантиомеры.

Известно несколько способов разрешения рацематов на составляющие энантиомеры. Первый из них — разрешение на основе различий в физических свойствах, например, кристаллической структуре, — применяется лишь изредка.

Второй, гораздо более распространенный способ разрешения, включает реакцию с промышленно выпускаемым оптически активным реактивом с получением диастереомеров, обладающих различными физическими свойствами. Полученные таким образом диастереомеры можно разделить, например, перекристаллизацией, после чего можно регенерировать соответствующие энантиомеры.

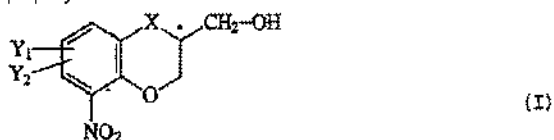
тиомеры последующей химической обработкой. Очевидно, такой способ разрешения рацематов трудоемок и дорог, в первую очередь ввиду использования дорогостоящего оптически активного реагента.

В недавно предложенном более экономичном третьем способе разрешения один из энантимеров в рацемате подвергают селективной химической модификации с помощью ферментов, а затем отделяют модифицированный энантиомер от немодифицированного. Например, Бьянки и др. (J Org Chem 1988, 53, 5531-5534) сообщали об использовании ангидридов карбоновых кислот в качестве ацилирующих агентов при селективной эстерификации рацемических спиртов с липазным катализатором. Усовершенствование этого способа описано в европейской заявке №0605033.

Другой способ получения энантимеров состоит в использовании хиральных строительных блоков. По сравнению с тремя вышеописанными этот способ обладает тем важным преимуществом, что в ходе реакции образуется исключительно или главным образом целевой энантиомер. Тем самым предотвращается образование значительных количеств (до 50%) нежелательного энантиомера, соединения, которое приходится рассматривать как химический отход или, если рацемизация возможна, регенерировать в одну или несколько трудоемких стадий.

Задачей настоящего изобретения является создание экономичного способа стереоселективного получения энантиомера гетероциклического спирта, служащего промежуточным соединением при синтезе фармакологически активных веществ, например, флетиноксана.

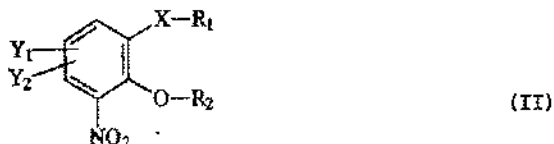
Поставленная задача достигается использованием в способе хирального строительного блока для введения хирального центра. Способ, в соответствии с настоящим изобретением, отличается тем, что по существу чистый энантиомер общей формулы



где X - O, S, NH или K-(C₁-C₄)алкил,

Y₁ и Y₂ каждый независимо друг от друга водород или заместители, выбранные из группы, включающей галоген, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси-, (C₁-C₄)галоалкил-, формил-, нитро-, и цианогруппы,

атом C* имеет конфигурацию R либо S, получают из соединения общей формулы



где

X, Y₁ и Y₂ имеют те же значения, что определены выше,

R₁ - водород или приемлемая защитная группа,

R₂ - водород,

или R₁ и R₂ вместе образуют по выбору моно- или ди- (C₁-C₃)

алкил замещенный метиленовый мостик, путем следующих поочередных стадий (I) реакции с соединением общей формулы



где

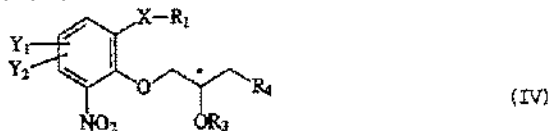
Z-гидроксильная или приемлемая отщепляемая группа,

R₃-гидроксиальная защитная группа,

R₄ - атом галогена,

или где R₃ и R₄ вместе образуют валентную связь или бирадикал формулы -C(R₁₁)₂-O-, где R₁₁-прямая или разветвленная (C₁-C₄)алкильная группа,

атом C* имеет конфигурацию R либо S, в результате которой образуется соединение общей формулы



где

X, Y₁, Y₂, R₃ и R₄ определены выше,

R₁-водород или защитная группа,

(I) снятия защиты/реакции замыкания цикла полученного таким образом соединения,

(II) произвольное снятие защиты с гидроксильной группы продукта с замкнутым циклом

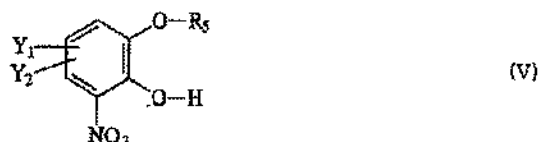
Защита гидроксильной группы приемлемой защитной группой общеизвестна, например, описана в справочнике Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (J Wiley & Sons, Inc., N Y, 2nd ed, 1991). В качестве примеров защитных групп можно привести возможно замещенные бензил, ацетил, бутаноил, произвольно замещенный бензоил (например, 2,6-дихлорбензоил), метоксиизопропил (МИП), трет-бутил-диметилсилил и тетрагидропиранил. Для защитной группы R₁ предпочтительны направленно защищенные бензил и бензоил, для защитной группы R₃-МИП.

Реакцию (I) между соединениями II и III можно проводить в системе гомогенных растворителей, в полярных растворителях, например, N-метилпирролидоне (N-МП), ДМСО и ДМФ, либо в гетерогенной системе неполярный растворитель/вода с помощью катализатора фазового перехода и под воздействием основания. Из неполярных растворителей предпочтителен толуол. Катализаторами фазового перехода могут служить соли тетрабутиламмония, предпочтительно бисульфат тетрабутиламмония. В качестве оснований можно использовать K₂CO₃, NaOH и NaH.

Если R₂ - водород, то группой Z в соединении III должна быть приемлемая отщепляемая группа. Таковыми могут служить гало- и сульфатные отщепляемые группы, например, галогены, мезилокси-, тозилокси- и нозилоксигруппы. Предпочтительна в роли отщепляемой нозилоксигруппа. Когда R₁ и R₂ вместе образуют метиленовый мостик, Z может быть гидроксильной группой.

Когда образуется соединение IV, необходимо провести реакцию (II) снятия защиты/замыкания цикла, чтобы получить продукт с замкнутым циклом. Удаление всех защитных групп обязательно. Его можно осуществить известными способами. Защитные группы можно удалить одновременно или последовательно в зависимости от вида группы. Если это сложноэфирная защитная группа, можно установить основную среду, что ведет к снятию защиты с обеих групп и последовательному замыканию цикла до бициклической половины. Если защитной группой служит МИП или R_3 и R_4 образуют бирадикал формулы $-C(R_{11})_2-$, где R_{11} определено выше, то защитную группу можно удалить в кислой среде, например, в 45%-ном растворе MBг в уксусной кислоте. Реакция замыкания цикла осуществляется созданием основной среды.

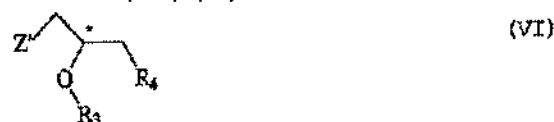
В рекомендуемом варианте способа в соответствии с настоящим изобретением по существу чистый энантиомер общей формулы I, как указано выше, где X-O, получают вышеописанным способом, отличающимся тем, что по существу чистый энантиомер общей формулы I, как указано выше, где X-O, получают реакцией производного катехина общей формулы



где

Y_1 и Y_2 определены выше,

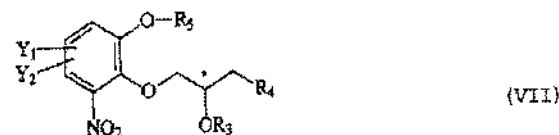
R_5 - гидроксильная защитная группа, с соединением общей формулы



где

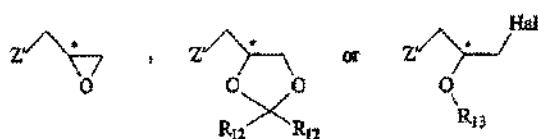
R_3 и R_4 определены выше,

Z' -галоген или сульфатная отщепляемая группа, предпочтительно тозилокси-, нозилокси- или мезилокси-группа, после которой полученное промежуточное соединение общей формулы



подвергают последовательно реакциям II и III, как описано выше.

Приемлемые хиральные строительные блоки общей формулы IV для осуществления вышеописанной реакции можно описать следующими формулами



где

C^* имеет конфигурацию R либо S,

Z' определен выше (предпочтительно нозилокси- или тозилокси-группа),

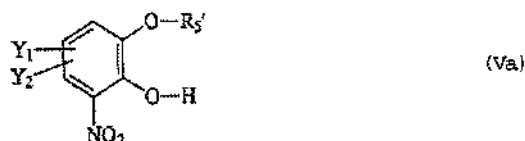
$E_{12}-(C_1-C_4)$ алкил, предпочтительно метил или изопропил,

R_{13} -приемлемая гидроксильная защитная группа, предпочтительно метоксиизопропил (МИП)

Предпочтительные условия реакции соединения формулы V с вышеуказанными хиральными строительными блоками следующие: органический растворитель или смесь растворителей, например, толуол, метилизобутилкетон (МИБК) или смесь толуол-ДМФ, температура реакции от комнатной до флегмы, предпочтительно температура флегмы, присутствие основания, например, NaOH, KOH, K_2CO_3 или NaNH (в по меньшей мере эквимолярном количестве), при желании присутствие катализатора фазового перехода. Хорошими катализаторами фазового перехода могут служить четвертичные аммонийные соли, например, бисульфат тетрабутиламмония и бромид тетрабутиламмония.

Приемлемые защитные группы описаны выше. Как и для R_1 , для защитной группы R_5 предпочтительны возможно замещенные бензил и бензоил, лучше всего возможно замещенный бензил. В этом случае снятие защиты с R_5 , одновременно с эпоксидным или солькетальным расщеплением, предпочтительно осуществляют в присутствии минеральной кислоты, например, HCl или HBr, в полярном растворителе или смеси растворителей, например, в уксусной кислоте или ее смеси с N-МП, при температуре от комнатной до флегмы. Последующую реакцию замыкания цикла можно проводить в том же растворителе, предпочтительно под воздействием основания, например, KOH, NaOH и т.п.

В другом, не менее перспективном варианте осуществления настоящего изобретения, по существу чистый энантиомер общей формулы I, как указано выше, где X есть O, получают реакцией производного катехина общей формулы



где

Y_1 и Y_2 имеют те же самые значения, что определены в п. 1,

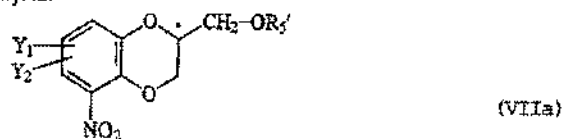
R_5' - гидроксильная защитная группа, выбранная из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкилкарбонила и арилкарбонила, где арильная группа может быть замещена одним или несколькими заместителями из группы, включающей (C_1-C_4) алкокси-группу и галоген, с соединением общей формулы



где R_3 и R_4 имеют выше упомянутые значения,

и

Z' - галоген или сульфонатная отщепляемая группа, предпочтительно выбранная из тозилокси-, нозилокси- и мезилокси группы, после чего полученное промежуточное соединение общей формулы

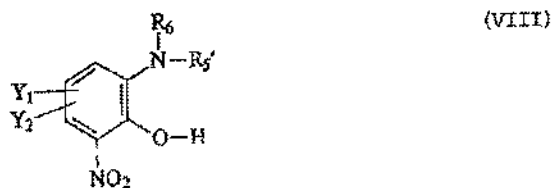


подвергают удалению защитной гидроксильной группы из продукта с замкнутым циклом

Приемлемые хиральные строительные блоки общей формулы VI и предпочтительные условия реакции те же, что и для реакции соединений общей формулы V, описанной выше

Предпочтительны в качестве R'5 - гидроксильных защитных, в этой реакции арилкарбонильные группы. Удаление гидроксильных защитных групп R'5 осуществляется известным способом

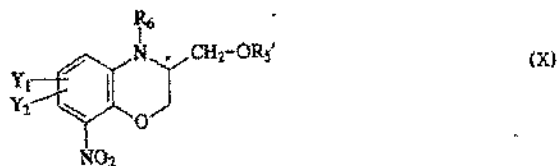
В еще одном допустимом варианте способа в соответствии с настоящим изобретением по существу чистый энантиомер общей формулы I, как описано выше, где X это NH или N-(C1-C4)алкил, получают вышеописанным способом, отличающимся тем, что по существу чистый энантиомер общей формулы I, как указано выше, где X это NH или K-(C1-C4)алкил, получают реакцией соединения общей формулы



где Y1 и Y2 имеют значения, приведенные в п 1, и R'5 - гидроксильная защитная аминогруппа, R6 - водород или (C1-C4)алкил, с соединением общей формулы



где R3 и R4 имеют выше упомянутые значения, и Z' - галоген или сульфонатная отщепляемая группа, предпочтительно выбранная из тозилокси-, нозилокси- и мезилокси групп, после чего полученное промежуточное соединение общей формулы

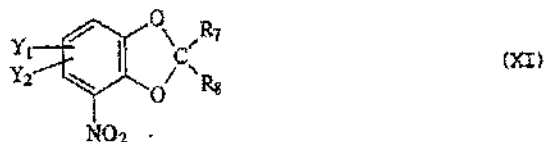


подвергают удалению защитной гидроксильной группы из продукта с замкнутым циклом

Приемлемыми защитными аминогруппами могут быть ацильные, например, арилкарбонильные, алкилкарбонильные (например, ацетил) и алкил-

сульфонильные группы. Предпочтительные алкилкарбонильные группы

В следующем, в равной степени перспективном варианте способа в соответствии с настоящим изобретением по существу чистый энантиомер общей формулы I, как описано выше, где X это O, можно получить реакцией бензодioxольного соединения общей формулы

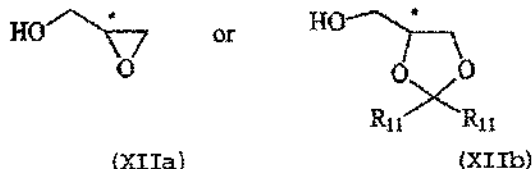


где

Y1 и Y2 определены выше,

R7 и R8 - каждый независимо друг от друга водород или метил,

со служащим хиральным строительным блоком соединением формулы

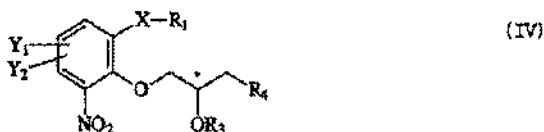


где

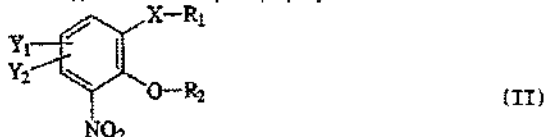
R11 - прямой или разветвленный (C1-C4)алкил

Эту реакцию предпочтительно проводят в полярном органическом растворителе, например, ДМФ, ДМСО, N-МП или толуоле, в присутствии основания, например, NaOH, KOH, NaNH или K2CO3, при температуре от 0°C до флегмы. В случае использования соединения формулы XIIb последующую солькetalную дециклизацию и реакцию замыкания цикла с соединением формулы I (X=O) осуществляют, как описано выше, например, обработкой раствором минеральной кислоты в, например, уксусной кислоте и затем обработкой водным раствором основания, например, NaOH

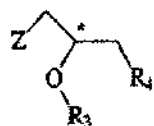
Изобретение также относится к соединениям, используемым в вышеописанном способе в качестве промежуточных и имеющих общую формулу



Эти новые соединения можно получить вышеописанным способом, т.е. способом получения вышеописанного соединения, отличающимся тем, что соединение общей формулы



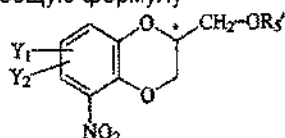
в котором значения символов определены выше, вводят в реакцию с соединением общей формулы



(III)

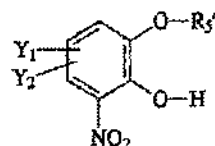
в котором значения символов также определены выше

Далее, изобретение относится также к соединениям, используемым в качестве промежуточных в вышеописанном способе и имеющим общую формулу



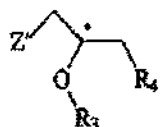
(VIIa)

в которых значения символов определены выше. Эти новые соединения можно получать, как описано выше, тем способом получения вышеприведенных соединений, отличающимся тем, что соединение общей формулы



(Va)

в котором значения символов определены выше, вводят в реакцию с соединением общей формулы



(VI)

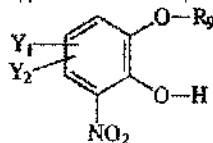
в котором значения символов также определены выше

Для вышеописанной реакции V+VI→VII в качестве исходного соединения требуется защищенное моногидроксильной группой производное катехина формулы V. В роли защитных пригодны алкилкарбонильные (например, ацетил), (возможно замещенные) бензильные и триалкилсилильные группы

Получение моноацетатов гидрохинона и катехина изучалось, судя по предшествующим публикациям, с различными результатами. Олткотт (J Am Chem Soc 59, 1937, 392-393) установил, что моноацетилирование этих двух дигидробензолов можно осуществить путем осторожного ведения реакции с ацетилирующим веществом, например, уксусным ангидридом, в водном растворе щелочи. Выход целевого моноацетата составил всего 20-30%, большей частью получался диацетат. Джонстон (Chem Ind 1982, 1000) удалось повысить выход моноацетата гидрохинона из гидрохинона и уксусного ангидрида, используя в качестве основания триэтиламин, а в роли катализатора 4-диметиламинпиридин (ДМАП) в полярном органическом растворителе, а именно в растворе этилацетата. В таких условиях Джонстон сумел добиться выхода моноацетата гидрохинона 58-65%.

Очевидно, и такие результаты малопривлекательны с точки зрения экономики производства монозащищенных дигидро-оксibenзолов

Установлено, что в дополнительном аспекте настоящего изобретения монозащищенные производные катехина, имеющие общую формулу



(XIV)

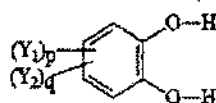
где

Y₁ и Y₂ определены выше,

R₉ - свободно замещенная бензоильная группа, (C₁-C₄)

алкилкарбонильная или три(C₁-C₄)алкилсилильная группа,

могут быть легко получены с высоким выходом путем реакции замещенного катехина общей формулы



(XV)

где

Y₁ и Y₂ определены выше,

p и q равны 0 или 1,

с соединением общей формулы

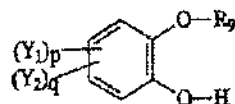
(R'₃)₂O или R'₃Hal или (R₁₄)₃SiHal

где R'₃ - произвольно замещенная бензоильная или (C₁-C₆)алкилкарбонильная группа,

R₁₄ - (C₁-C₄)алкил,

Hal - галоген,

в присутствии органического основания, предпочтительно трет-амин или смеси органических оснований в количестве, достаточном для каталитического действия, причем, способ отличается тем, что реакцию проводят в неполярном органическом растворителе или без растворителя, после чего полученное соединение общей формулы



(XVIa)

последовательно подвергают реакции ароматического замещения с целью введения при необходимости заместителей Y₁ и Y₂ в ароматическое ядро и нитрированию

если желательна ацильная защитная группа, реакцию моноацелирования предпочтительно проводят без растворителя, например, в расплаве, если реакционная смесь по условиям реакции жидкая. Температура реакции может колебаться от комнатной до около 150°C в зависимости от применяемых реагентов, в целом реакцию обычно ведут при слегка повышенной температуре.

Можно также проводить реакцию в неполярном органическом растворителе, например, в углеводороде (толуол, ксилол) или в диалкилэфир-метил-трет-бутиэфире (МТБЭ).

Приемлемыми органическими основаниями при подобной монозащите катехина могут служить амины, например, триэтиламин (ТЭА), диэтиламин, триизобутиламин (ТИБА), пиридин, 2,6-лутидин, диметиламин (ДМА), ДМАП и смеси ДМАП с ТЭА или ТИБА. Для целей моноацелирования амин должен присутствовать в, по меньшей

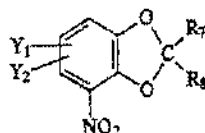
мере, каталитическом количестве по отношению к исходному катехину, исходный ацилирующий агент предпочтительно содержится в небольшом избытке против эквимольного количества. При моноацилировании катехина можно легко получить выход свыше 85% в расчете на исходный катехин.

Для получения моно(триалкилсилил)эфира катехина можно использовать различные галиды триалкилсилила, например, галогенид трет-бутилдиметилсилила. Эту реакцию удобно вести в неполярном органическом растворителе типа диалкилэфира, например, метил-трет-бутилэфира, в присутствии эквивалентного количества органического основания, как указано выше. При повышенной температуре, например, при температуре флегмы, можно получить выход целевого моносилилэфира катехина свыше 90%.

Монозащиту можно получить также путем монобензилирования. Для получения катехина с монобензиловой защитой используют (произвольно замещенный) галогенид бензила, предпочтительно (произвольно замещенный) бензилхлорид, в присутствии основания. Растворителями служат спирты, предпочтительно метоксиэтанол. Либо можно использовать двухфазную систему углеводород/вода, предпочтительно толуол/вода, с применением катализатора фазового перехода, например, соли тетраалкиламмония. Возможно также моноалкилирование без растворителя в присутствии катализатора фазового перехода. Основаниями служат гидроксиды и карбонаты, например, NaOH, KHCO_3 , K_2CO_3 . Добавление какого-либо йодида в каталитическом количестве помогает ускорить реакцию. Таким способом можно осуществить моноалкилирование катехина с выходом свыше 80%.

Последующее введение заместителей Y_1 и Y_2 , если эти заместители не присутствовали в ходе монозащиты катехина, а также последующего нитрирования, можно осуществлять известными способами. Электрофильное ароматическое замещение с целью введения Y_1 и Y_2 хорошо известно специалистам, например, несложно провести хлорирование с помощью приемлемого хлорирующего агента, например, сульфурилхлорида и т.п. Заключительное нитрирование также можно осуществить известными приемами, например, с помощью концентрированной азотной кислоты. Удобным растворителем при обоих ароматических замещениях служит уксусная кислота. Если монозащиту катехина осуществляют путем реакции моноацилирования в расплаве (без растворителя), то последующее введение Y_1 и Y_2 , если это требуется, и NO_2 выполняется в одной и той же среде без выделения промежуточных компонентов.

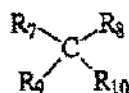
Далее настоящее изобретение относится к промежуточному соединению, используемому в вышеописанном способе, т.е. к промежуточным соединениям общей формулы



(XI)

Это соединение формулы XI можно получить из катехина формулы XV в следующие стадии:

- i) селективная защита одной из свободных гидроксильных групп,
- ii) возможное введение одного или обоих заместителей Y_1 и Y_2 ,
- iii) селективное нитрирование ортоположения незамещенной гидроксильной группы,
- iv) снятие защитной гидроксильной группы,
- v) образование бензофеоксольной части путем реакции с соединением общей формулы

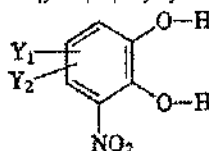


(XVII)

где R_7 и R_8 определены выше,

R_9 , R_{10} и каждый независимо друг от друга - хлор, бром или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкоксигруппа, либо они образуют совместно атом кислорода.

Вышеперечисленные стадии (i), (ii), (iii) и (iv) описаны ранее. Стадию (v) реакции предпочтительно осуществляют путем реакции замещенного катехина, полученного на стадии (iv) и имеющего общую формулу



(XVIII)

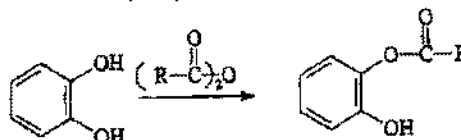
где Y_1 и Y_2 определены выше,

с образующим бензодиоксил соединением вышеприведенной формулы XVII, предпочтительно донором метилена, например CH_2Cl_2 или CH_2Br_2 , в присутствии неорганического основания, например NaOH, KOH или K_2CO_3 в органическом растворителе. Приемлемые органические растворители данной реакции - ДМСО, ДМФ, N-МП и толуол, при желании в присутствии агента фазового перехода. Оптимальные растворители - ДМВ или толуол в присутствии агента фазового перехода. Реакция протекает гладко при повышенной температуре, например, при температуре флегмы.

Далее изобретение будет описано более подробно со ссылками на нижеследующие примеры.

Пример I

Моноацилирование катехина. Схема реакции



Смесь 45ммоль катехина и 53ммоль ацилангидрида охлаждают до $2-8^\circ\text{C}$ в водно-ледяной бане. Затем добавляют 15ммоль органического основания в качестве катализатора. Реакционную смесь перемешивают 3 часа при комнатной температуре. После последовательного добавления 200мл этил ацетат и 150мл воды разделяют фазы. Органическую фазу дважды промывают 50мл 5%-ного водного раствора NaHCO_3 и затем дважды 50мл воды. Слитую водную фазу дважды экстрагируют 50мл этилацетата. Органические фазы сливают и упаривают досуха при пониженном давлении, получая целевой моноацилированный

катехин. Получают следующие результаты с уксусным ангидридом (без дополнительного растворителя)

Катализатор	Выход, %*
триэтиламин (ТЭА)	90
диизопропилэтиламин (ДИЭА)	92
триизобутиламин (ТИБА)	93
пиридин	67
2,6-лутидин	91
диметиламин (ДМА)	90
4-диметиламинпиридин (ДМАП)	84
ДМАП/ТЭА(1 1)	88
ДМАП/ТИБА(1 2)	88
имидазол	75

*Выход измерялся газовой хроматографией(ГХ)

Если растворителем служит толуол, а катализатором-ТЭА, то моноацилированный катехин получают с выходом 86%

Ту же реакцию ацилирования с ТЭА катализатором проводят с использованием различных ацилангидридов без растворителя, за исключением монобензилирования, где растворителем служит толуол. Получают следующие результаты

Ацилангидрид	Выход, %*
уксусный ангидрид	90
пропионовый ангидрид	90
масляный ангидрид	90
валериановый ангидрид	93
изомасляный ангидрид	87
бензойный ангидрид	86

*Выход измерялся ГХ анализом

Пример II

Алкилирование катехина. Схема реакции



А. Моноалкилирование катехина в органическом растворителе

К смеси 45ммоль катехина, 58,5ммоль NaHCO_3 и 50мл растворителя добавляют 49,5ммоль алкилирующего агента. Смесь нагревают до 85°C при перемешивании. После 20 часов реакции смеси дают остыть и добавляют последовательно 200мл толуола и 150мл воды. Разделяют фазы. Органическую фазу промывают дважды 50мл воды. Слитую водную фазу дважды экстрагируют 50мл толуола. Слитые органические фазы упаривают досуха при 40°C и пониженном давлении, получая целевой моноэфир катехина.

Монобензилирование катехина бензилхлоридом проводят в различных растворителях со следующими результатами

Растворитель	Выход, %*
этанол	78
изопропанол	72
метоксиэтанол	81
этиленглицоль/изопропанол(1 4)	72

*Выход измерялся ГХ анализом

Моноалкилирование катехина проводят в растворе метоксиэтанол а, начиная с различных замещенных бензил хлоридов

(Замещенный) бензилхлорид	Выход, %*
незамещенный	77
4-хлор-	75
4-метил-	74
3-хлор-	72
3-метокси-	76
2,4-дихлор-	75
2-хлор-	75
2-фтор-	73

*Выход измерялся ГХ анализом

В. В толуоле в присутствии катализатора фазового перехода

Смесь 45ммоль катехина, 41ммоль бисульфата тетрабутиламмония (БС ТБА) и 25ммоль K_2CO_3 в 150мл толуола нагревают 2 часа с обратным холодильником в условиях азеотропной дистилляции воды (устройство Дина-Старка). Затем добавляют 49,5ммоль алкилирующего агента и нагревают смесь около 20 час с обратным холодильником при перемешивании. Смеси дают остыть и добавляют последовательно 100 мл толуола и 150мл воды. Фазы разделяют, органический слой дважды промывают 50мл 5%-ного раствора NaHCO_3 и затем дважды 50мл воды. Слитые водные фазы дважды экстрагируют 50мл толуола. Слитые органические фазы упаривают досуха при 40°C и пониженном давлении, получая целевой моноэфир катехина.

Если алкилирующим агентом служит бензилхлорид, выход целевого монобензил эфира катехина составляет 85%

С. Моноалкилирование катехина в присутствии катализатора фазового перехода без растворителя

Смесь 45ммоль катехина, 58,5ммоль KHCO_3 и 4,5ммоль БС ТБА перемешивают 15мин при 115°C. Затем добавляют 49,5ммоль алкилирующего агента и перемешивают реакционную смесь 2 часа при 115°C. Смеси дают остыть и добавляют последовательно 150мл этил ацетона и 100мл воды. Разделяют фазы, органическую фазу промывают дважды 50мл 5%-ного раствора NaHCO_3 и дважды водой. Слитые водные фазы дважды экстрагируют 50мл толуола. Слитые органические фазы упаривают досуха при 40°C и пониженном давлении, получая целевой моноалкилэфир катехина.

Вместо БС ТБА в качестве катализаторов фазового перехода можно использовать бромид или хлорид тетрабутиламмония.

Получены следующие результаты

(Замещенный) бензилхлорид	Выход, % *
незамещенный	72
3-хлор-	71
4-хлор-	72
2,4-дихлор-	78
4-нитро-	70

*Выход измерялся ГХ анализом

D Алкилирование катехина в воде

К смеси 45ммоль катехина, 58,5ммоль NaHCO_3 и 50мл воды добавляют 49,5ммоль алкилирующего агента. Смесь нагревают от 1,5 до 22 часов с обратным холодильником при перемешивании. После добавления последовательно 200мл этилацетата и 100мл воды фазы разделяют. Органическую фазу промывают дважды 50мл 5%-ного раствора NaHCO_3 и дважды водой. Слитые водные фазы дважды экстрагируют 50 мл толуола. Слитые органические фазы упаривают досуха при 40°C и пониженном давлении, получая целевой моноалкилэфир катехина.

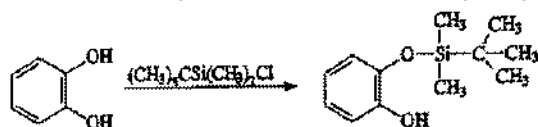
Получены следующие результаты

Алкилирующий агент	Время нагрева, час	Выход*, %
бензилхлорид	1,5	67
3-хлорбензил хлорид	3,5	80
2-хлорбензил хлорид	6	82
2-фторбензил хлорид	5	60
2,4-дихлорбензил хлорид	6	80
3-метоксибензил хлорид	22	87

*Выход измерялся ГХ анализом

Пример III

Моносилилирование катехина. Схема реакции

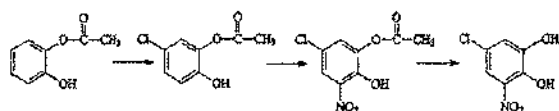


К смеси 45ммоль катехина и 54ммоль трет-бутилдиметилсилилхлорида в 50мл метил-трет-бутилэфира (МТБЭ) добавляют в течение 10мин 45ммоль триэтиламина. Смесь нагревают 16 часов при перемешивании с обратным холодильником и затем дают остыть. После добавления последовательно 150мл МТБЭ и 150мл воды фазы разделяют. Органическую фазу промывают дважды 50мл 5%-ного раствора NaHCO_3 и дважды 50мл воды. Слитые водные фазы дважды экстрагируют 50мл МТБЭ. Слитые органические фазы упаривают досуха при 40°C и пониженном давлении, получая 10,6г целевого моно(триалкилсилил)эфира катехина в виде желтого масла чистотой 87% (выход 91%). $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 0,27 (s, 6H), 1,02 (s, 9H), 6,74 (t, 1H, $J=8\text{Гц}$), 6,82 (d, 1H, $J=8\text{Гц}$), 6,86 (t, 1H, $J=8\text{Гц}$), 6,93 (d, 1H, $J=8\text{Гц}$).

Пример IV

Получение 5-хлор-3-нитрокатехина

Схема реакции



а) Получение 3-нитро-5-хлор-моноацетилкатехина. 110г катехина (1моль) растворяют в 110мл уксусной кислоты. Добавляют 4,4мл (0,03моль) триэтиламина и 110мл (1,19моль) уксусного ангидрида и нагревают смесь за 60 минут до 80°C. После охлаждения до 15°C

добавляют 330мл уксусной кислоты и дозируют в течение 25 минут 82,5мл (1,04моль) сульфурилхлорида, поддерживая температуру ниже 15°C, после чего перемешивают 40 минут при 15°C.

Готовят раствор 115,5мл (1,8моль) 70%-ной HNO_3 в 165мл уксусной кислоты, поддерживая температуру ниже 20°C. В эту смесь дозируют в течение 60 минут при 15-20°C полученную выше реакцией хлорирования смесь, а затем еще перемешивают 30 минут при 15-20°C. Добавляют 275мл толуола и 550мл воды и разделяют фазы. Водную фазу экстрагируют 140мл толуола (трижды), а слитые органические фазы четырежды промывают 140мл воды. Толуол отгоняют вакуумной дистилляцией, добавляют 200мл этанола и также отгоняют под вакуумом. Добавляют 275мл этанола, нагревают смесь до полного растворения материала, охлаждают при перемешивании до 0-5°C и перемешивают еще час, образующиеся кристаллы отфильтровывают, промывают холодным этанолом и сушат, получая 106,5г (выход 46%) 3-нитро-5-хлор-моноацетилкатехина.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , $\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$ 3:1): 7,07 (d, 1H, $J=2\text{Гц}$), 7,34 (d, 1H, $J=2\text{Гц}$).

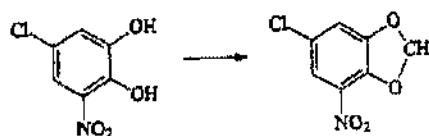
b) Получение 3-нитро-5-хлоркатехина

Полученную выше кристаллическую кашу суспензируют в 200мл воды. Через 15 минут добавляют 82мл 50%-ного NaOH при перемешивании, поддерживая температуру ниже 30°C, затем перемешивают еще 15 минут. Через 10мин добавляют 155мл концентрированной соляной кислоты, поддерживая температуру ниже 35°C, после чего охлаждают до 25°C. Добавляют 135мл метил-трет-бутилэфира (МТБЭ) и перемешивают смесь 15 мин, затем разделяют фазы. Водную фазу дважды экстрагируют МТБЭ. Слитые органические фазы концентрируют выпаркой, получая 85,6г (45% от исходного катехина) твердого желтого продукта с чистотой 99%.

Пример V

Синтез 6-хлор-4-нитро-1,3-бензодиоксола

Схема реакции



5-хлор-3-нитрокатехин можно получать двумя способами: 1) из салицилового альдегида хлорированием, нитрованием и окислением по Дакину (см. M. Nikaido et al., J. Org. Chem. 1984, 49, 4740-4741), либо исходя из монозащищенного катехина, как описано в примере I.

а) Синтез указанного соединения с использованием CH_2Cl_2

В атмосфере N_2 8,0г порошка NaOH растворяют в 80мл ДМСО либо в N-метилпирролидоне (N-МП) при 80°C. Через 15мин добавляют раствор 20,0г 5-хлор-3-нитрокатехина в 20мл ДМСО (N-МП) и 100мл CH_2Cl_2 при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляют последовательно 200мл воды и 400мл толуола. Перемешивают 5мин, разделяют фазы, экстрагируют водную фазу 100мл толуола, слитую органическую фазу промывают дважды 50мл на-

сыщенного водного раствора NaCl, 50мл воды и дважды 100мл насыщенного раствора NaCl. После упарки растворителя (100мбар, 40°C) получают целевой продукт с выходом 70,3% и чистотой 84%.

^1H -ЯМР (δ , $\text{DMF}/\text{CDCl}_3=4:1$)=6,39 (s, 2H), 7,46 (d, 1H, $J=2\text{Гц}$)

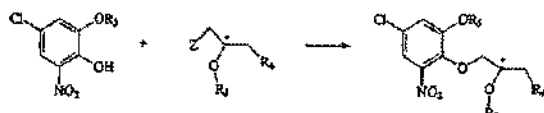
б) Синтез указанного соединения с использованием CH_2Br_2

В атмосфере N_2 200г 5-хлор-3-нитрокатехина растворяют в 1050мл ДМФ. К раствору добавляют при перемешивании 204г порошка безводного K_2CO_3 и 220мл CH_2Br_2 . Смесь нагревают 1 час с обратным холодильником при 140°C и затем охлаждают до 80°C. После добавления 800мл воды смесь охлаждают до комнатной температуры. Кристаллический продукт отфильтровывают и промывают последовательно дважды 600мл воды, дважды 250мл этанола и дважды 300мл *n*-гексана. После сушки при 60°C и пониженном давлении получают целевой продукт с выходом 82% и чистотой 95%. Столь же успешные результаты получаются с толуолом вместо ДМФ в качестве растворителя в условиях фазового перехода.

Пример VI

Конверсия монозащитного хлорнитрокатехина в соединение с формулой VII

Схема реакции



а) Реакция с энантиметрически чистыми соединениями глицифила (Z-нозил, R_3 и R_4 совместно образуют валентную связь, R_5 - бензил)

8,94ммоль 5-хлор-3-нитро-монобензилкатехина, 9,78ммоль K_2CO_3 , 23 молярных % БСТБА и 100мл толуола нагревают при перемешивании 30 минут с обратным холодильником, одновременно удаляя воду (устройство Дина-Старка). Смесь охлаждают до 80°C и добавляют 8,94ммоль (R)-глицидилнозилата. Смесь перемешивают 30 минут при 100°C, охлаждают и разбавляют смесью этилацетата с рассолом. Водную фазу дважды экстрагируют этилацетатом. Слитые органические фазы дважды промывают рассолом, сушат над MgSO_4 и фильтруют через 30г кремнезема. Фильтрат промывают этилацетатом, фильтрат упаривают. Осадок кристаллизируют из 20мл 96%-ного этанола, получая 2,7г (выход 90%) желтоватых игольчатых кристаллов с $ee > 97\%$ (определено ЯМР).

^1H -ЯМР (δ , CDCl_3)=2,61 (dd, 1H, $J=5\text{Гц}$, $J=3\text{Гц}$), 2,80 (dd, 1H, $J=5\text{Гц}$, $J=5\text{Гц}$), 3,33 (кластер, 2H), 4,24 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,15 (d, 1H, $J=2\text{Гц}$), 7,36 (d, 1H, $J=2\text{Гц}$), 7,37-7,48 (кластер, 5H)

Ту же реакцию проводят в смеси 1:1 ДМФ/толуол без катализатора фазового перехода. Через 18 часов при 110°C получают целевой продукт с выходом 73%, $ee=98\%$.

Аналогичный опыт с исходным (R)-глицидилтозилатом, в толуоле и в присутствии БСТБА дает через 46 часов 82%-ный выход целевого продукта, $ee=98\%$.

Соответствующий (S)-глицидилэфир 5-хлор-3-

нитро-монобензилкатехина получают аналогичной реакцией исходного монозащитного катехина с (3)-глицидилтозилатом в толуоле в присутствии БСТБА. Выход через 15 часов, 77%, $ee=98\%$. В смеси 1:1 ДМФ/толуол без БСТБА тот же продукт ($ee=98\%$) получают через 46 часов с выходом 73%.

б) Дериватизация 5-хлор-2-гидрокси-3-нитрофенол-бензилэфира солькетальным соединением (Z-нозил, R_3 и R_4 совместно образуют би-радикал формулы $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-O-R}_5\text{-бензил}$)

Таким же образом, как описано в (а), получают солькетальэфир 5-хлор-3-нитро-монобензилкатехина 1,1-1,2г-экв K_2CO_3 , 10мол % БСТБА, толуол, нагрев с обратным холодильником. При использовании (S)-солькетальнозилата получают целевой (S)-солькетальэфир 5-хлор-3-нитро-монобензилкатехина с выходом 83%, $ee=98\%$.

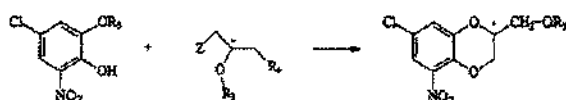
Соответствующий (R)-солькетальэфир получают из (R)-солькетальтозилата с выходом 68% после 38час реакции, $ee=98\%$. Выход можно увеличить до 80%, проводя реакцию 49час обратным холодильником.

с) Дериватизация 5-хлор-2-гидрокси-3-нитрофенол-бензилэфира метоксиизопропиловым эфиром 1-хлор-3-тозилоксипропан-2-ина (ТКА-МИП эфиром) (Z-тозил, $\text{R}_3\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $\text{R}_4\text{-хлор}$, $\text{R}_5\text{-бензил}$)

Таким же образом, как описано в (а), получают вышеуказанное соединение из 5-хлор-3-нитро-монобензилкатехина и хирального ТКА-МИП эфира, K_2CO_3 , БСТБА, толуол, нагрев 24 часа с обратным холодильником. Выход целевого энантиомерически чистого продукта 53%.

Пример VII

Конверсия монозащитного хлорнитрокатехина в соединение с формулой VIIa. Схема реакции



Реакция с энантиомерически чистыми соединениями глицидила (Z-нозил, R_3 и R_4 совместно образуют валентную связь, R_5 -бензоил)

а) Получение (S)-7-хлор-2,3-дигидро-5-нитробензодиоксин-2-метанолбензойного эфира

2,0г 5-хлор-3-нитро-монобензоилкатехина (6,3ммоль), 0,9г K_2CO_3 (6,3ммоль) и 0,2г БСТБА (0,63ммоль) суспендируют в 75мл толуола и нагревают с обратным холодильником и одновременным удалением воды (устройство Дина-Старка). После удаления 25мл толуола оранжевую смесь охлаждают до 60°C и добавляют 1,7г S (+) нозил-глицидилэфира. После нагрева 23 часа с обратным холодильником реакционную смесь разбавляют 10мл насыщенного рассола и 10мл воды и экстрагируют 50мл этилацетата. Органическую фазу промывают дважды 10мл насыщенного рассола и дважды 15мл воды, подкисленной 2,5мл 2N HCl. Органическую фазу упаривают, получая 2,52г коричнево-оранжевого сиропа. Этот сироп очищают испарительной хроматографией в колонке 4,0 x 30см из силикогеля со смесью 1:1

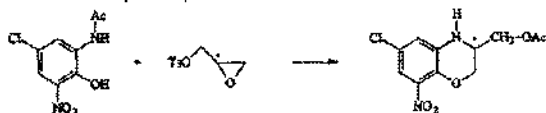
петройного эфира и диэтилэфира. Получают 0,75г (выход 68%) твердого желтого продукта - (S)-7хлор-2,3-дигидро-5-нитробензодиоксин-2-метанолбензойного эфира, точка плавления=83-88°C, ee=96%, $[\alpha]_D^{25}=+110,3$ (EtOAc, c=10г/л, d=20см)

^1H -ЯМР(δ , CDCl_3)=8,02(dd), 7,60(t), 4,62(m), 4,27(dd)

Пример VIII

Конверсия аминозащищенного хлорнитроаминофенола в соединение с формулой X

Схема реакции



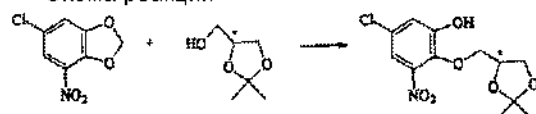
Суспензию 34,6ммоль N-ацетил-2-гидроксид-3-нитро-5-хлоранилина, 40,6ммоль R_2CO_3 , 80мл NMP и 80мл толуола нагревают 1 час с обратным холодильником и удалением воды (устройство Дина-Старка). Толуол отгоняют дистилляцией, реакционную смесь охлаждают до 110°C. Добавляют 40,8ммоль (S)-глицидилдиэтилфосфата. Реакционную смесь перемешивают 4,5 часа при 120°C, затем охлаждают, разбавляют водой и этилацетатом и корректируют pH до 4-6 разбавленной соляной кислотой. Водную фазу дважды экстрагируют этилацетатом. Смешанные органические фазы трижды промывают солевым раствором и сушат над MgSO_4 . После фильтрования и у парки растворителя при пониженном давлении получают 10,8г темно-коричневого масла. После хроматографии с SiO_2 (смесь 1:3 этилацетата и петройного эфира) получают 3-ацетоксиметил-6-хлор-8-нитро-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин с выходом 42% ee=86%, $[\alpha]_D^{20}=11,6$ (c=0,86, 96%-ный этанол), точка плавления 76-84°C ^1H -ЯМР(δ , CDCl_3)=2,12 (s, H), 3,79(m, 1H), 4,07-4,35(кластер, 4H), 4,58(широкая s, 1H, NH), 6,78(d, 1H, J=2Hz), 8,7,21 (d, 1H, J=2Hz)

Пример IX

Дериватизация от исходного замещенного 1,3-бензодиоксила

а) Реакция с производными солькетала

Схема реакции



6-хлор-4-нитро-1,3-бензодиоксол подвергают дериватизации путем реакции хиральным солькеталем, т.е. хиральным 4-гидроксиметил-2,2-диметил-1,3-диоксоланом. Реакцию ведут в приемлемом органическом растворителе, например, ДМФ, N-МП или толуоле, в присутствии основания, например, K_2CO_3 , Li_2CO_3 , NaH и т.п. Если толуол служит растворителем, предпочтительно использовать катализатор фазового перехода, например, БТА или БСТБА.

Так, 4,6г (3г-экв) порошка K_2CO_3 суспендируют в 20мл ДМФ в атмосфере азота при комнатной температуре. К суспензии добавляют 1,46мл (1г-экв) S-солькетала, а затем раствор 2,2г 6-хлор-4-нитро-1,3-бензодиоксила в 20мл ДМФ. Смесь нагревают 70час при 90°C. После охлаждения до

комнатной температуры добавляют 50мл толуола и 50мл насыщенного раствора NaCl и перемешивают 5мин. pH корректируют до 5-6. 15мл 2N раствора HCl. Разделяют фазы и дважды экстрагируют водную фазу 25мл толуола. Концентрированные органические фазы трижды промывают 25мл насыщенного раствора NaCl. Органическую фазу упаривают и получают 3,27г (выход 92%) (S)-(4-хлор-2-гидрокси-6-нитро)-феноксиметил-2,2-диметил-1,3-диоксолана.

^1H -ЯМР (δ , CDCl_3) 1,48 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 3,91 (t, 1H, J=8Hz), 4,08 (dd, 1H, J=8Hz, J=11), 4,18 (t, 1H, J=8Hz), 4,37 (dd, 1H, J=11Hz, J=3Hz), 4,52 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, J=2Hz), 7,36 (d, 1H, J=2Hz), 8,74 (s, 1H)

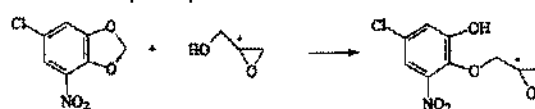
После 5 час реакции с N-МП в качестве растворителя выход того же продукта составляет 79%

Соответствующий (R)-солькетальэфир получают аналогичным образом из исходного (R)-солькетала.

Подобным же образом можно получить энантиометрически чистые соединения 4-хлор-2-гидрокси-6-нитрофеноксиметил-2,2-диизопропил-1,3-диоксолана из 6-хлор-4-нитро-1,3-бензодиоксила и хирального 4-гидроксиметил-2,2-диизопропил-1,3-диоксолана.

б) Реакция с глицидолом

Схема реакции

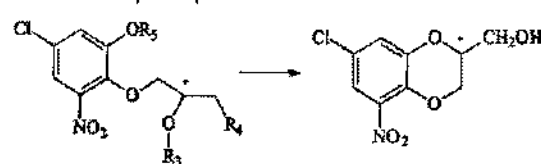


Раствор 6-хлор-4-нитро-1,3-бензодиоксила (2,48ммоль) в 10мл ДМФ охлаждают на ледяной бане. Добавляют 5,5ммоль 60%-ной дисперсии NaH в минеральном масле и сразу после этого раствор (S)-глицидола (3,13ммоль, ee=84%) в 5мл ДМФ. Через 1,5 часа перемешивания при 0°C добавляют лед с солевым раствором и 2N HCl, пока pH не станет ниже 5. Водную фазу трижды экстрагируют этилацетатом. Слитые органические фазы трижды промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 и фильтруют. После фильтрации над Al_2O_3 и упарки растворителя при пониженном давлении получают 0,4г темно-коричневого масла. Выход (S)-хлор-2,3-дигидро-5-нитробензодиоксин-2-метанола составляет 35% после хроматографии через SiO_2 , ee=74%.

Пример X

Снятие защиты и замыкание цикла образования замещенного бензодиоксин-2-метанола и связанных с ним соединений.

Схема реакции



(а) С продукта, полученного в примере VI (а), снимают защиту и одновременно замыкают цикл эпоксидом с помощью минеральной кислоты. Хлор-нитро-монобензил-оксифенил-(R)-глицидиловый эфир легко конвертируется в соот-

ветствующий монохлоргидрин катехина нагревом 48 час с обратным холодильником в смеси 1:1 пропанола с водой под воздействием 30 г-экв HCl, выход 87%, ee=98%, после нагрева с обратным холодильником в течение 3 час защита уже снимается на 83%. Соответствующий (S)-энантиомер получают после 9 час нагрева с обратным холодильником при выходе 83% (ee=86%). Растворителем может также служить уксусная кислота. После этого снятие защиты и замыкание цикла эпоксидом протекают гладко уже при 35°C в течение 1 часа.

Вышеописанный хлоргидрин замыкает цикл в основной среде, давая значительный выход целевого хирального 7-хлор-2,3-дигидро-5-нитробензодиоксин-2-метанола. Замыкание цикла легко протекает при комнатной температуре в смеси 1:1 этанола с водой под воздействием около 2 г-экв NaOH или KOH, время реакции около 18 час.

(b) Снятие защиты и замыкание цикла солькетальэфира, полученного по примеру VI (b).

Снятие защиты осуществляется в соответствующем растворителе или смеси растворителей, например, в уксусной кислоте, под воздействием HBr или NaCl, предпочтительно при слегка повышенной температуре. Так, (R)-солькетальэфир монобензил-хлор-нитрокатехина дебензилируют с одновременным отщеплением изопропиловой группы из солькетальной части до соответствующего бромгидринацетата обработкой 8 г-экв 45%-ной HBr в уксусной кислоте при 35°C, выход со-

ставляет 88% через 0,25 часа. С соответствующего (S)-солькетальэфира защита снимается за 1,5 часа (выход 78%).

Последующая реакция замыкания цикла полученного таким образом соединения проводится в щелочной среде. Так, целевой (R)-7-хлор-2,3-дигидро-5-нитробензодиоксин-2-метанол получают замыканием цикла в этаноле под воздействием 16 г-экв 2N NaOH в течение 1 часа при комнатной температуре, ee=96%. Выход, включая снятие защиты, 60%.

Соответствующий (S)-стереоизомер получают с выходом 90% (ee=92%) реакцией с 7 г-экв 2N NaOH в этаноле при 23°C в течение 2 час.

Солькетальэфиры, полученные в примере IX, последовательно подвергают отщеплению солькетала до соответствующего галоацетата, предпочтительно обработкой HCl или HBr в уксусной кислоте, и реакции замыкания цикла, как описано выше. Общий выход до 80%. Селективность ee=89%.

Таким же образом замыкают цикл у диалкилсолькетальэфиров из примера IX, получая целевой 7-хлор-2,3-дигидро-5-нитро-бензодиоксин-2-метанол-энантиомер с общим выходом около 55%, ee=98%.

с) ТКА-МИП эфир, полученный в примере VI (с), подвергают тем же реакциям снятия защиты и замыкания цикла. 45%-ная HBr в AcOH и 2N NaOH в этаноле последовательно. Получают хиральный замещенный бензодиоксан-метанол с общим выходом 90%, ee>85%.