



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0019851

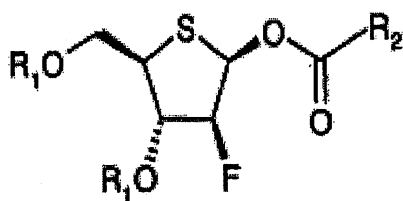
(51)⁷ **C07D 317/18, 333/32, 333/78**

(13) **B**

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|-----------------|------------|
| (21) | 1-2017-02200 | (22) | 03.12.2010 | | |
| (62) | 1-2012-02041 | | | | |
| (86) | PCT/JP2010/072182 | 03.12.2010 | (87) | WO2011/074484A1 | 23.06.2011 |
| (30) | 09075563.8 | 18.12.2009 | EP | | |
| | 10163406.1 | 20.05.2010 | EP | | |
| (45) | 25.09.2018 | 366 | (43) | 25.08.2017 | 353 |
| (73) | LibraMedicina, Inc (JP) | | | | |
| | 611, Tokyo Life Science Incubation Center, 1-7-8, Kaigan, Minato-ku, Tokyo 105-0022, Japan | | | | |
| (72) | VOIGTLANDER, David (DE), SANDER, Michael (DE), HARRE, Michael (DE) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD) | | | | |
-

(54) **QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT 1-O-AXYL-2-DEOXY-2-FLO-4-THIO-BETA-D-ARABINOFURANOZA ĐƯỢC THỂ VÀ HỢP CHẤT TRUNG GIAN ĐƯỢC SỬ DỤNG TRONG QUY TRÌNH NÀY**

(57) **Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 1-O-axyl-2-deoxy-2-flo- 4-thio-β-D-arabinofuranoza có công thức I và các hợp chất trung gian của nó**



I

trong đó R₁ là -C(O)-C₁-C₆-alkyl hoặc -C(O)-aryl; và R₂ là C₁-C₆-alkyl, C₁-C₄-perfloalkyl hoặc aryl.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

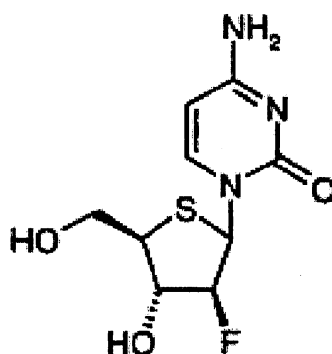
Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 1-O-axyl-2-deoxy-2-flo-4-thio- β -D-arabinofuranoza và các hợp chất trung gian của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

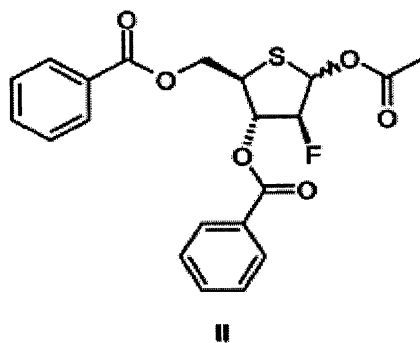
Các hợp chất 4'-thionucleosit là các hợp chất đáng chú ý liên quan đến hoạt tính kháng vi rút và chống u. Ví dụ, đã biết 1-(2-deoxy-2-flo-4-thio- β -D-arabinofuranosyl)-xytosin (4'-thio-FAC) có hoạt tính chống ung thư *in vivo* và *in vitro* cao [Y. Yoshimura và các đồng tác giả; J. Org. Chem. 1997, 62, 3140-3152; S. Miura và các đồng tác giả, Cancer Lett. 1998, 129, 103-110; S. Miura và các đồng tác giả, Cancer Lett. 1999, 144, 177-182; Y. Yoshimura và các đồng tác giả, Bioorg. Med. Chem. 2000, 8, 1545-1558; D.A. Zajchowski và các đồng tác giả, Int. J. Cancer 2005, 114, 1002-1009].

Các hợp chất có công thức chung I là các hợp chất trung gian chính trong việc điều chế các 4'-thionucleosit.

1-(2-deoxy-2-flo-4-thio- β -D-arabinofuranosyl)xytosin (4'-thio-FAC):



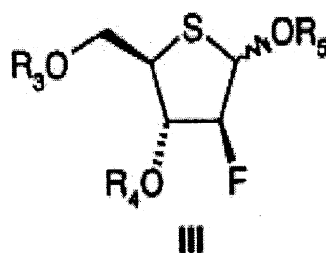
Đặc biệt quan tâm đến quy trình điều chế 1-(2-deoxy-2-flo-4-thio- β -D-arabinofuranosyl)xytosin (4'-thio-FAC) xét về hợp chất II:



trong đó, trong phần mô tả dưới đây, α -diastereome của anome axetat được gọi là II α và II β được sử dụng làm chất đồng phân β .

Hợp chất này và quy trình điều chế được mô tả lần đầu tiên trong WO 97/73993, WO 97/038001 và trong tài liệu liên quan [Y. Yoshimura và các đồng tác giả, J. Org. Chem. 1999, 64, 7912-7920; Y. Yoshimura và các đồng tác giả, Nucleosides Nucleotides 1999, 18, 815-820; Y. Yoshimura và các đồng tác giả, Nucleic Acids Symposium Series 1998, 39, 1 1- 12; Y. Yoshimura và các đồng tác giả, Tetrahedron Lett. 1999, 40, 1937-1940].

Trong trường hợp này, cách điều chế các hợp chất có công thức III được mô tả:

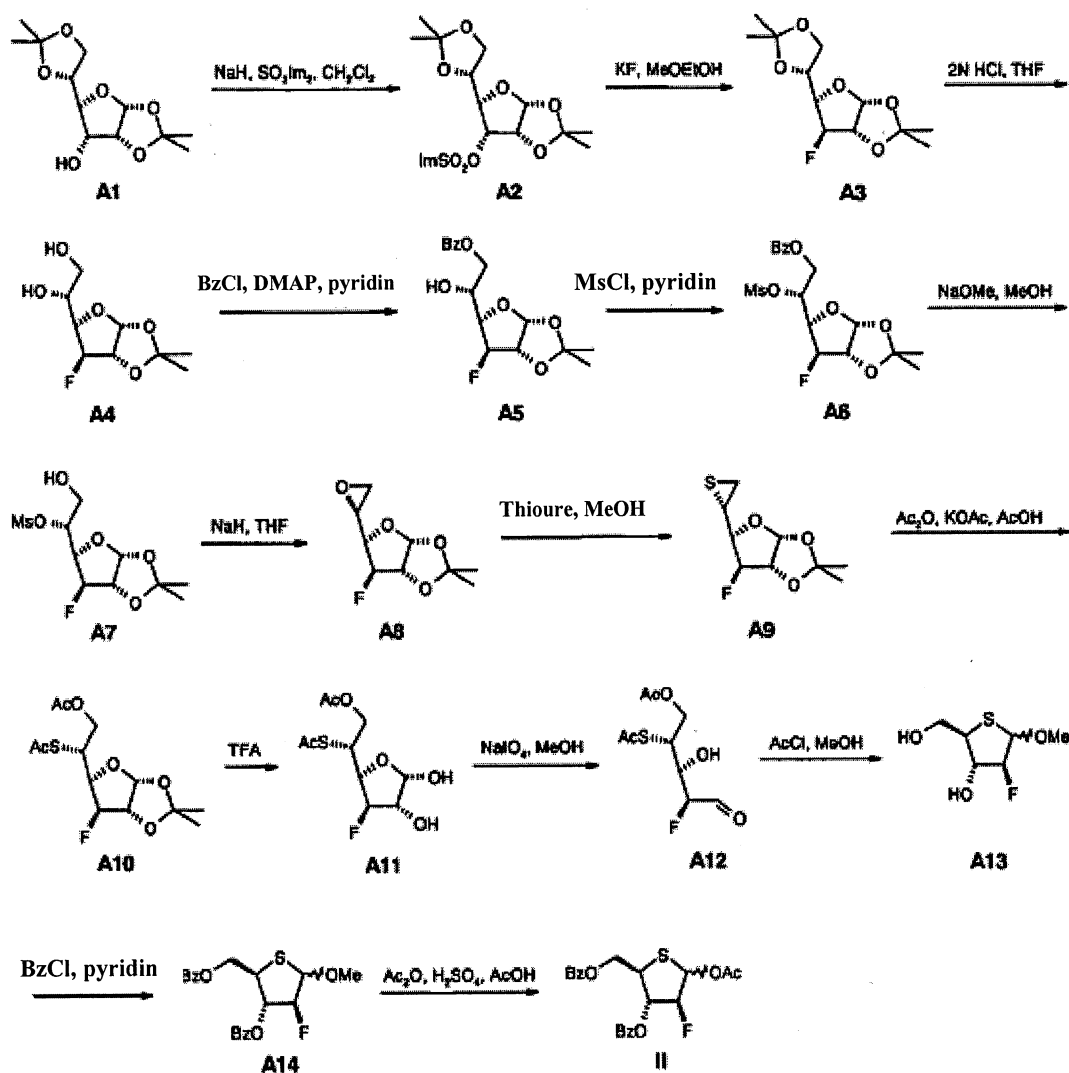


trong đó:

R₃ và R₄ là alkyl, silyl hoặc axyl, và

R₅ là axyl.

Sơ đồ 1



Nguyên liệu khởi đầu trong sơ đồ 1 là 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-alofuranoza (A1) có bán trên thị trường mà nhờ đó một phần của nó có thể thu được trong bốn bước từ D-glucosa [D.C. Baker và các đồng tác giả, Carbohydr. Res. 1972, 24, 192-197]. Do vậy, hợp chất II có thể thu được trong tổng cộng 14 bước hóa học bắt đầu bằng 1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-alofuranoza hoặc 18 bước hóa học bắt đầu bằng D-glucosa. Ở đây, hợp chất II thu được dưới dạng hỗn hợp anome gồm II α và II β . Tài liệu này không đưa ra bất cứ tỷ lệ II α / II β [Y. Yoshimura và các đồng tác giả, J. Org. Chem. 1999, 64, 7912-7920]. Các thử nghiệm trong phòng thí nghiệm được thực hiện bởi người nộp đơn để điều

chế hợp chất II một cách tương tự với quy trình bắt đầu từ A14 để thu các hỗn hợp II α /II β có tỷ lệ từ 1:1 đến 3:2.

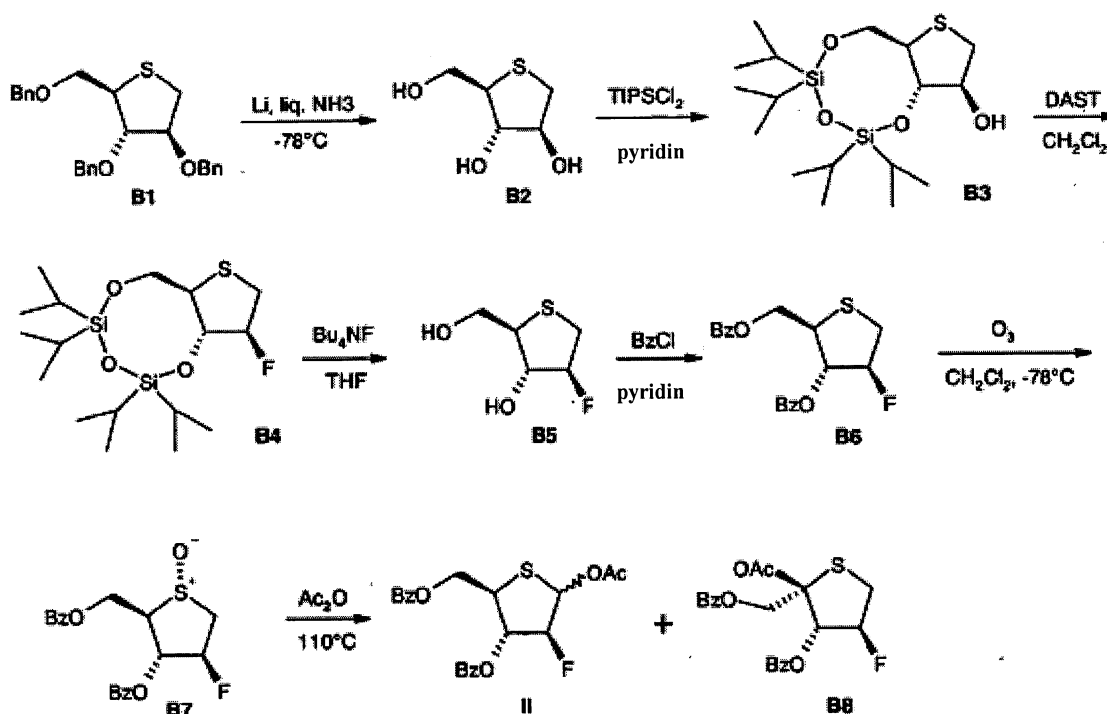
Nhược điểm của quy trình điều chế hợp chất II đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, tức là cần số lượng lớn các bước hóa học, mà điều này làm cho quy trình triển khai trong thực tế ở quy mô công nghiệp trở nên khó khăn hơn. Ngoài ra, khi quá trình tổng hợp được tiến hành theo quy mô công nghiệp, nảy sinh các khó khăn và các nhược điểm sau đây:

- Quy trình bao gồm ít nhất năm bước tách sắc ký điều chế (sắc ký lỏng điều chế tính năng cao - HPLC).
- Các hợp chất trung gian A6, A7, A9, A12 là không ổn định.
- Việc xử lý các chất lỏng nhớt ở các công đoạn A2, A3, A4, A8, A9, A11, A12 là khó khăn.
- Hợp chất A6 chỉ hòa tan rất chậm trong metanol. Với sự có mặt của natri metoxit (NaOMe), sự thay thế ái nhân của nhóm mesylat bằng nhóm metoxy trong hợp chất A7 xảy ra dưới dạng phản ứng phụ. Sự tạo ra sản phẩm phụ xảy ra khi phản ứng được tiến hành ở quy mô tương đối lớn.
- Sau khi tách nhóm isopropyliden, axit trifloaxetic (TFA) được chưng cất dưới áp suất giảm do các phương án thay thế khác dẫn đến sự tạo thành lượng lớn sản phẩm phụ. Đối với quy mô công nghiệp, điều này dẫn đến các khó khăn khác.

Do trình tự tổng hợp dài và thực tế là một số bước không thể được mở rộng, hoặc chỉ với chi phí đáng kể, nên quy trình được thể hiện trong sơ đồ 1 là không phù hợp để điều chế hợp chất II ở quy mô công nghiệp.

Một phương án khác để điều chế hợp chất II được mô tả trong WO 2007/068113 và tài liệu liên quan [J.K. Watts và các đồng tác giả, J. Org. Chem. 2006, 71, 921- 925] và được tóm tắt trong sơ đồ 2.

Sơ đồ 2



Ở đây, trong bước tổng hợp cuối cùng, thu được hỗn hợp của các anome axetat II ở tỷ lệ II α /II β nằm trong khoảng từ 1 : 2 đến 1 : 14 [xem J.K. Watts và các đồng tác giả, J. Org. Chem. 2006, 71, 921-925]. Sản phẩm phụ B8 được loại bỏ bằng cách sắc ký cột.

Hợp chất B1 có thể được điều chế trong 6 bước từ L-xyloza (hợp chất này không xuất hiện trong tự nhiên) [J.K. Watts và các đồng tác giả, J. Org. Chem. 2006, 71, 921-925]. Do vậy, hợp chất II có thể được điều chế theo tổng cộng 13 bước hóa học từ L-lyxoza.

Nhược điểm cụ thể của quy trình tổng hợp này là do thực tế là nguyên liệu khởi đầu L-lyxoza là đắt và được bán rất ít trên thị trường đối với quy trình tổng hợp ở quy mô công nghiệp.

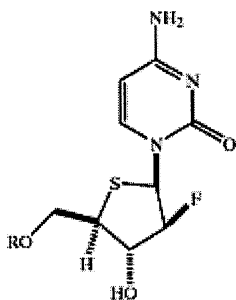
Ngoài ra, khi quy trình tổng hợp được tiến hành theo quy mô công nghiệp, thì có các khó khăn và các nhược điểm sau đây:

- Ở mỗi giai đoạn tổng hợp, sự chuyển hóa nhóm bảo vệ phức tạp và trong mỗi trường hợp, quá trình tinh chế sắc ký cần phải được tiến hành.

- Sử dụng amoniac lỏng và nguyên tố lithi ở các nhiệt độ rất thấp (bước B2).
- Đưa vào và loại bỏ nhóm bảo vệ silyl mà có khối lượng mol cao và khó đạt được giá trị thương mại (các bước B3 và B5).
- Sử dụng DAST dưới dạng tác nhân flo hóa. Ngoài thực tế là khó thu được DAST, các vấn đề về sự an toàn (nhiệt độ xử lý, sự phân hủy DAST trong phản ứng tỏa nhiệt với sự hình thành khí) đóng vai trò quan trọng trong việc mở rộng phản ứng này (bước 4).
- Sử dụng ozon ở các nhiệt độ rất thấp (B7).
- Nhiệt độ cao (110°C) trong quá trình tái sắp xếp Pummerer và sự hình thành khoảng 20% sản phẩm phụ B8 [J.K. Watts và các đồng tác giả, J. Org. Chem. 2006, 71, 921-925].

Do các khó khăn được đề cập ở đây, ở các bước tổng hợp riêng biệt, rất khó mở rộng hoặc không thể mở rộng quy mô, và do có những giới hạn về nguyên liệu khởi đầu, quy trình được thể hiện trong sơ đồ 2 rất không phù hợp để điều chế hợp chất II theo quy mô công nghiệp.

US 6,147,058 đề cập đến 1-(2-deoxy-2-fluoro-4-thio-beta-D-arabinofuranosyl)xytosin có hoạt tính chống khối u, có công thức [I]:



trong đó R là nguyên tử hydro hoặc gốc axit phosphoric và đề cập đến quy trình sản xuất và sử dụng hợp chất này.

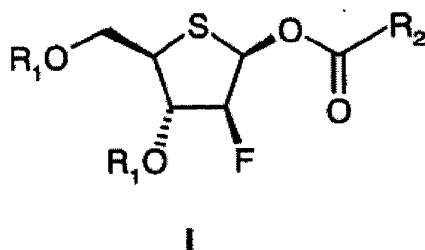
Tài liệu J. Org. Chem. 1997, 62, 3140-3152 đề cập đến các chất chống chuyển hoá 2'-deoxyxytidin, đặc biệt là các hợp chất 2'-deoxy-4'-thioxytidin được cải biến ở vị trí 2' được tổng hợp làm các tác nhân chống ung thư và đề

cập đến quy trình tổng hợp các hợp chất 2'-deoxy-4'-thioxytidin được cải biến ở vị trí 2' từ D-glucoza.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để khắc phục các nhược điểm nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế cho phép điều chế các hợp chất có công thức I ở quy mô công nghiệp.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến quy trình để điều chế các hợp chất có công thức I:



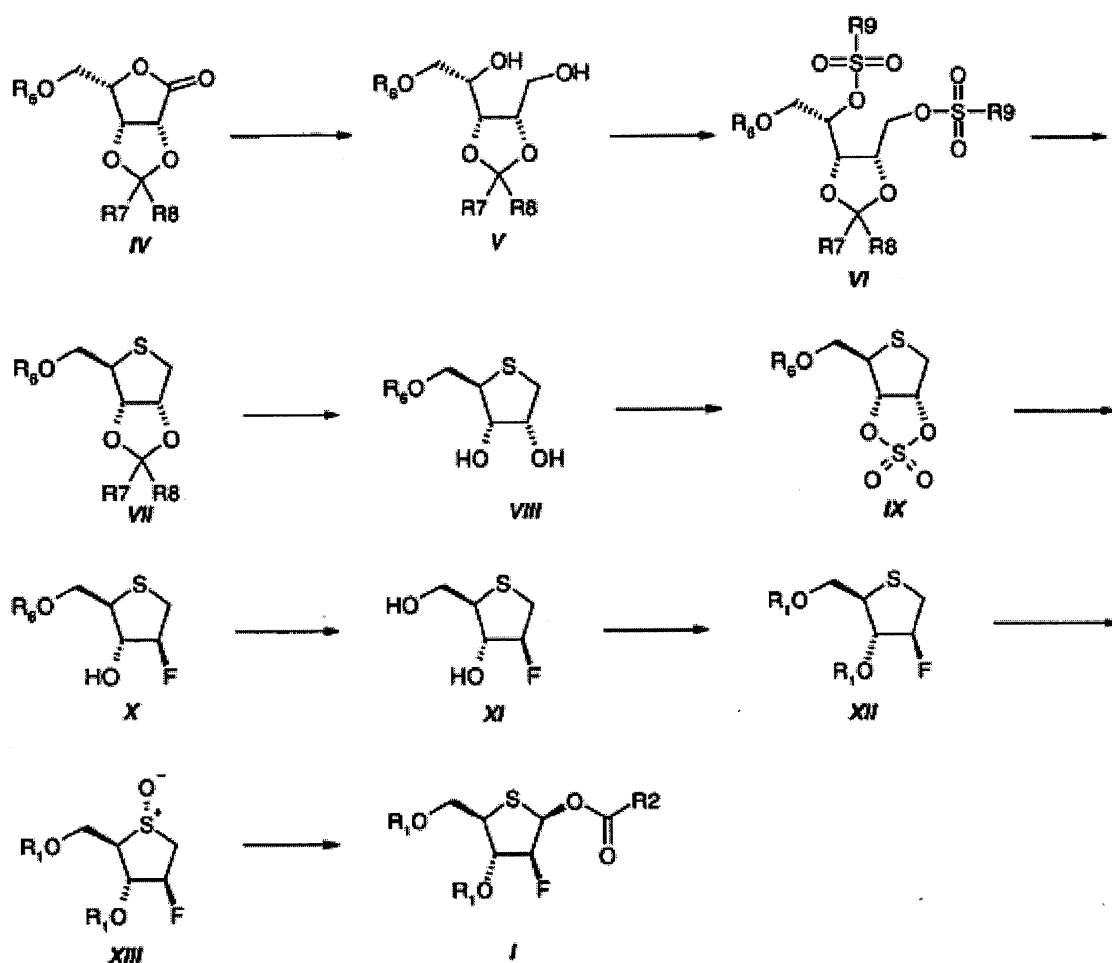
trong đó:

R_1 là $-C(O)-C_1-C_6$ -alkyl hoặc $-C(O)$ -aryl; và

R_2 là C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_4 -perfloalkyl hoặc aryl.

Theo sáng chế, mục đích này đạt được bằng quy trình mà điều chế các hợp chất có công thức I với hiệu suất cao trong 10 bước hóa học, bắt đầu bằng các hợp chất có công thức IV có bán sẵn trên thị trường nhờ các bước chính "đưa nguyên tử flo vào nhờ sự mở vòng sulphat vòng" và "tái sắp xếp Pummerer cho sulphoxit bằng cách sử dụng chất xúc tác đặc biệt" (Sơ đồ 3).

Sơ đồ 3



Các hợp chất có công thức IV, được sử dụng làm các nguyên liệu khởi đầu cho quy trình theo sáng chế, hợp chất này có thể được tổng hợp trong 4 bước hóa học từ hợp chất D-riboza tự nhiên và có bán trên thị trường. Cả D-riboza và các hợp chất kiểu IV (ví dụ, 5-O-benzyl-2,3-O-isopropyliden-L-lyxono-1,4-lacton) đều có bán trên thị trường (patent Mỹ số 6,448,415 B1).

Ngoài ra, quy trình theo sáng chế sử dụng các chất phản ứng mà có bán trên thị trường, thậm chí với số lượng tính theo kg.

Các hợp chất trung gian V, VI và VII chỉ được phân tách dưới dạng các sản phẩm thô và trong mỗi trường hợp được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. Sau cùng, hợp chất VIII được kết tinh có độ tinh khiết cao (> 97%). Do vậy, các quá trình tinh chế tốn nhiều thời gian và nguồn lực (ví dụ, sắc ký điều chế) có thể được bỏ qua.

Các hợp chất IX, XI và XII không bị phân tách và được sử dụng trực tiếp làm các nguyên liệu thô cho bước tiếp theo.

Theo sáng chế, toàn bộ trình tự tổng hợp, chỉ 3 hợp chất trung gian (VIII, X và XIII) phải được phân tách và chỉ cần sắc ký điều chế đơn giản (X). Các hợp chất trung gian VIII, XII và sản phẩm I (II) được tách với hiệu suất cao và độ tinh khiết cao ($> 93\%$) bằng cách kết tinh.

Quy trình theo sáng chế không cần các sự chuyển hóa nhóm bảo vệ phức tạp.

Sự oxy hóa sulfua XII có thể được tiến hành theo cách mong muốn ở nhiệt độ trong phòng sử dụng OXONE (muối kali monopersulphat bậc ba, $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), sự oxy hóa quá mức có thể được loại trừ mà không gây ra bất cứ vấn đề nào nhờ sử dụng các lượng đương lượng mol (xem Sơ đồ 2, phản ứng thu B7).

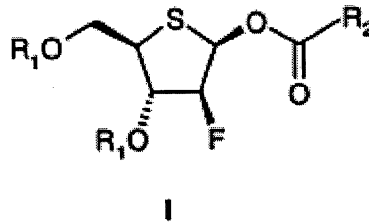
Theo sáng chế, sự tái sắp xếp Pummerer (XIII $\rightarrow$ I) được tiến hành với sự có mặt các lượng xúc tác của kali bisulphat. Bằng cách sử dụng chất xúc tác này, có thể đạt được hiệu suất cao ($> 80\%$) và đồng thời tạo ra rất ít các sản phẩm phụ ($< 5\%$) ở các nhiệt độ phản ứng thấp ($< 90^\circ\text{C}$) (xem sơ đồ 2, phản ứng thu II). Sản phẩm thô I thu được chứa rất ít các tạp chất và cũng chỉ chứa tỷ lệ rất nhỏ của α -anome mà sự kết tinh đơn giản là đủ cho quá trình tinh chế.

Quy trình theo sáng chế không sử dụng các sự chuyển hóa hóa học chung, là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, để tạo ra thiofuranoza nhờ sự tạo thành diol, hoạt hóa nó nhờ bisulphonat và tạo vòng với natri sulfua; đối với các kỹ thuật nhóm bảo vệ và oxy hóa sulfua bằng OXONE. Tuy nhiên, một khía cạnh cụ thể của sáng chế là đề xuất các tâm lập thể riêng biệt của các thiofuranoza có cấu trúc mong muốn và hiệu quả cao.

Một khía cạnh khác của sáng chế là đưa vào nguyên tử flo theo cách lập thể chọn lọc ở nguyên tử C_3 của hợp chất X nhờ sự mở vòng lập thể chọn lọc của sulphat vòng IX.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bước thứ nhất của quy trình điều chế hợp chất có công thức I theo sáng chế:

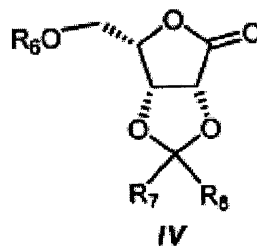


trong đó:

R_1 là $-C(O)-C_1-C_6$ -alkyl hoặc $-C(O)$ -aryl; và

R_2 là C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_4 -perfloalkyl hoặc aryl,

lyxonolacton có công thức IV:

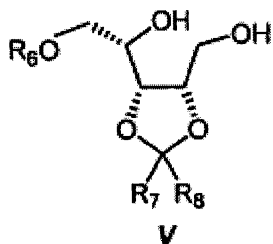


trong đó:

R_6 là C_1-C_6 -alkyl hoặc arylmetylen; và

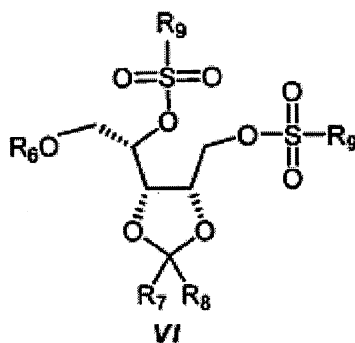
R_7 và R_8 độc lập với nhau là hydro, C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_4 -perfloalkyl hoặc aryl;

được khử với sự có mặt của chất cho hydrua có công thức $A(AlH_4)$ hoặc $A(BH_4)$, trong đó A là kim loại kiềm, để thu diol có công thức V với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 đương lượng mol:



Ở đây, ưu tiên sử dụng lithi nhôm hydrua (LiAlH_4) với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5 đương lượng mol. Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C .

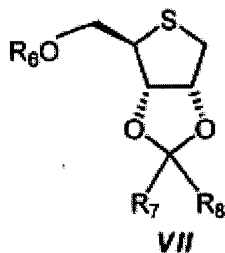
Trong bước thứ hai, diol **V** được cho phản ứng với ít nhất 2 đương lượng mol của sulphonyl clorua $\text{R}_9\text{-SO}_2\text{Cl}$ hoặc sulphonic anhydrit $\text{R}_9\text{-SO}_2\text{-O-SO}_2\text{-R}_9$, trong đó R_9 là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-perfloalkyl}$ hoặc aryl, tốt hơn metansulphonyl clorua với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 5 đương lượng mol, với sự có mặt của amin bậc ba với lượng ít nhất là 2 đương lượng mol (ví dụ, trimetylamin, trietylamin, diisopropyletylamin) hoặc pyridin (ví dụ, pyridin, 4-N,N-dimetylaminopyridin, colidin, các picolin, các lutidin), tốt hơn là, trietylamin với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 5 đương lượng mol, để thu hợp chất có công thức **VI**:



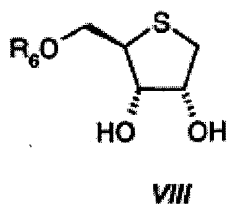
Tốt hơn là, bước phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C .

Trong bước ba, bissulphonat **VI** được phản ứng với ít nhất 1 đương lượng mol của natri sulfua (Na_2S) trong dung môi không proton phân cực, như, ví dụ, DMF, NMP, DMA, DMSO, DMEU, tốt hơn là, NMP (N-metylpyrrolidon), ở

nhệt độ cao hơn 50°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 100°C, để thu thiofuranoza có công thức VII:



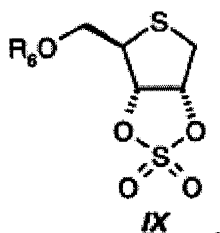
Trong bước bốn, thiofuranoza có công thức VII được chuyển hóa trong hỗn hợp dung môi gồm nước và dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm các ete (ví dụ, diethyl ete, THF, dioxan, MTBE), các rượu (ví dụ, metanol, etanol, isopropanol), các axit carboxylic (ví dụ, axit axetic), các hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, toluen), tốt hơn là trong hỗn hợp của tetrahydrofuran (THF) và nước, với một axit được chọn từ nhóm các axit khoáng (ví dụ, HCl, H₂SO₄, H₃PO₄), các axit alkansulphonic (ví dụ, axit metansulphonic), các axit arylsulphonic (ví dụ, axit benzensulphonic, axit toluensulphonic), các axit perflosulphonic (ví dụ, axit triflometansulphonic, axit nonaflobutansulphonic) hoặc các axit perfloalkancarboxylic (ví dụ, axit trifloaxetic) với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5 đương lượng mol, tốt hơn là H₂SO₄ với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5 đương lượng mol, thành diol có công thức VIII:



Tốt hơn là, bước phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C.

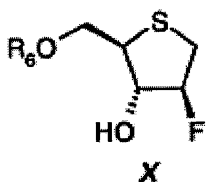
Diol VIII được tách bằng cách kết tinh từ hỗn hợp dung môi gồm alkan hoặc các hỗn hợp của nó - tốt hơn là heptan - và este của carboxylic - tốt hơn là isopropyl axetat hoặc etyl axetat.

Trong bước năm, cho diol có công thức chung VIII phản ứng với sự có mặt của ít nhất 0,2 đương lượng mol của bazơ có công thức AH , A_2CO_3 hoặc $A(OtBu)$, trong đó A là kim loại kiềm; tốt hơn là có mặt natri hydrua với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 3 đương lượng mol, chất phản ứng hoạt hóa diol có công thức $X_1-SO_2-X_2$ với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng mol, trong đó X_1 và X_2 độc lập với nhau là Cl hoặc imidazolyl, tốt hơn là sulphonyldiimidazol với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng mol, để thu được sulphat este vòng có công thức IX:



Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-5^{\circ}C$ đến $20^{\circ}C$.

Trong bước sáu, trước tiên cho sulphat este vòng có công thức IX phản ứng với amoni florua có công thức $N(R_{11})_4F$ với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3 đương lượng mol, trong đó R_{11} là C_1-C_6 -alkyl, tốt hơn là tetrabutylamoni florua với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3 đương lượng mol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^{\circ}C$ đến $30^{\circ}C$, và cho hỗn hợp phản ứng thu được theo cách này phản ứng với axit được chọn từ nhóm bao gồm các axit khoáng (ví dụ, HCl , H_2SO_4), các axit alkylsulphonic (ví dụ, axit metansulphonic), các axit arylsulphonic (ví dụ, axit benzensulphonic, axit toluensulphonic), các axit perflosulphonic (ví dụ, axit triflometansulphonic, axit nonaflobutansulphonic) hoặc các axit perfloalkancarboxylic (ví dụ, axit trifloaxetic), tốt hơn là, axit sulphuric (H_2SO_4), để thu được ete có công thức X:



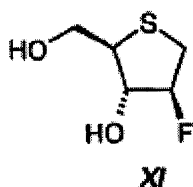
Bước nhỏ thứ hai của phản ứng, tốt hơn là, được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 70°C.

Trong bước bảy, trước tiên cho ete có công thức X trong bước nhỏ a), phản ứng với sự có mặt của bo halogenua BY_3 với lượng ít nhất là 1 đương lượng mol, trong đó Y là F, Cl hoặc Br, tốt hơn là, sử dụng bo tricolorua với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 4 đương lượng mol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến -80°C.

Trong bước nhỏ b), cho hỗn hợp phản ứng thu được trong bước nhỏ a) phản ứng với hỗn hợp của:

thành phần rượu được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 -alkanol (ví dụ, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol, isobutanol), arylalkanol (ví dụ, rượu benzylic) và các phenol (ví dụ, phenol); và

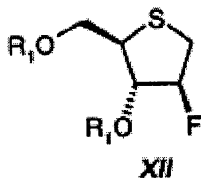
bazơ được chọn từ các amin bậc ba béo (ví dụ, trimetylamin, trietylamin, diisopropyletylamin) hoặc từ nhóm các pyridin (ví dụ, pyridin, 4-N,N-dimetylaminopyridin, colidin, các picolin, các lutidin); tốt hơn là sử dụng hỗn hợp của metanol và pyridin, để thu được diol có công thức XI:



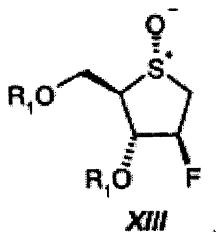
Tốt hơn là, quy trình và sự tôi hỗn hợp phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến -80°C.

Ở bước tám, diol có công thức XI được cho phản ứng với sự có mặt của bazơ được chọn từ các amin bậc ba béo (ví dụ, trimetylamin, trietylamin, diisopropyletylamin) hoặc từ các pyridin (ví dụ, pyridin, 4-N,N-dimetylaminopyridin, colidin, các picolin, các lutidin) với lượng ít nhất là 2 đương lượng mol, tốt hơn là sử dụng pyridin với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 10 đương lượng mol, với axit clorua R_1-C_1 hoặc anhydrit axit R_1-O-R_1 với

lượng ít nhất là 2 đương lượng mol, trong đó R_1 là $-C(O)-C_1-C_6\text{-alkyl}$ hoặc $-C(O)\text{-aryl}$; tốt hơn là sử dụng benzoyl clorua với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 5 đương lượng mol, để thu được hợp chất có công thức XII:



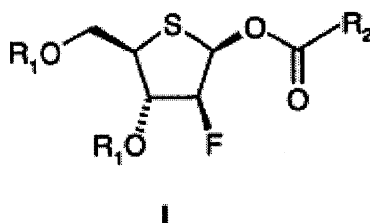
Trong bước chín, sulfua có công thức XII được cho oxy hóa trong hỗn hợp dung môi gồm nước và keton có công thức $R_9-C(O)-R_9'$ trong đó R_9 và R_9' độc lập với nhau là $C_1-C_6\text{-alkyl}$, $C_1-C_4\text{-perfloalkyl}$ hoặc aryl, tốt hơn là axeton, với persulphat kim loại kiềm có công thức $AHSO_5$ với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1 đương lượng mol, trong đó A^+ là kim loại kiềm, tốt hơn là sử dụng OXONE (muối bậc ba kali monopersulphat, $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$) với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1 đương lượng mol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C , để thu được sulphoxit có công thức XIII:



Sản phẩm XIII được tách bằng cách kết tinh từ dung môi phù hợp, tốt hơn là từ methyl tert-butyl ete.

Trong bước mười, sulphoxit có công thức XIII được cho phản ứng với ít nhất 1 đương lượng mol của anhydrit axit $R_2-C(O)-O-C(O)-R_2$, trong đó R_2 là $C_1-C_6\text{-alkyl}$, $C_1-C_4\text{-perfloalkyl}$ hoặc aryl, tốt hơn là sử dụng anhydrit axetic với lượng ít nhất là 5 đương lượng mol, với sự có mặt của axit protic được chọn từ nhóm bao gồm các axit khoáng (ví dụ, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 , bisulphat kim loại kiềm, các phosphat kim loại kiềm monobazơ), các axit alkansulphonic (ví dụ, axit metansulphonic), các axit arylsulphonic (ví dụ, axit benzensulphonic, axit toluensulphonic), các axit perflosulphonic (ví dụ, axit triflometansulphonic,

axit nonaflobutansulphonic) hoặc các axit perfloalkancarboxylic (ví dụ, axit trifloaxetic) với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2 đương lượng mol, hoặc có mặt axit Lewis (ví dụ, LiCl , MgBr_2 , $\text{Ti}(\text{OR}_{13})_4$) với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2 đương lượng mol, trong đó R_{13} là C_1 - C_6 -alkyl hoặc arylmetylen; tốt hơn là kali bisulphat với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2 đương lượng mol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 100°C để thu được hợp chất có công thức I:



Sản phẩm I được tách bằng cách kết tinh từ dung môi phù hợp, tốt hơn là etanol.

Cho đến nay, tài liệu chuyên ngành không đưa ra bất kỳ ví dụ nào trong đó kali bisulphat thúc đẩy sự tái sắp xếp Pummerer của sulfoxit với thioaxetal tương ứng và ngăn chặn sự hình thành các sản phẩm phụ.

Các nhóm C_1 - C_6 -alkyl của các gốc R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_9 , R_9' , R_{11} , và R_{13} có thể là, ví dụ, các nhóm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl hoặc n-hexyl.

Các nhóm arylmetylen của các gốc R_6 , R_9 , và R_{13} có thể là, ví dụ, các nhóm benzyl hoặc 4-metoxymethyl.

Các nhóm aryl của các gốc R_1 , R_2 , R_7 , R_8 , R_9 , và R_9' ví dụ có thể là các nhóm phenyl hoặc phenyl được thế.

Các nhóm C_1 - C_4 -perfloalkyl của các gốc R_2 , R_7 , R_8 , R_9 , và R_9' ví dụ có thể là các nhóm triflometyl, pentafluoretyl hoặc nonaflobutyl.

Các kim loại kiềm A của các chất cho hydrua có các công thức $A(\text{AlH}_4)$, $A(\text{BH}_4)$ của các bazơ AH , A_2CO_3 , AOtBu , của các persulphat kim loại kiềm AHSO_5 có thể là, ví dụ, lithi, natri hoặc kali.

Các nhóm $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyl}$ của gốc R_1 có thể là, ví dụ, các nhóm axetyl, n-propanoyl, isopropanoyl, n-butanoyl, t-butanoyl, isobutanoyl, n-pentanoyl, hoặc n-hexanoyl.

Các nhóm $-\text{C}(\text{O})\text{-aryl}$ của gốc R_1 có thể là, ví dụ, benzoyl hoặc các nhóm benzoyl được thế.

Tốt hơn, quy trình theo sáng chế được sử dụng để điều chế hợp chất I (theo sơ đồ 3) trong đó:

R_1 là benzoyl, và

R_2 là metyl,

nghĩa là, để điều chế hợp chất có công thức $\text{II}\beta$.

Theo sáng chế, đặc biệt ưu tiên quy trình điều chế hợp chất có công thức $\text{II}\beta$ (theo sơ đồ 3) trong đó:

R_7 , R_8 và R_9 là metyl, và

R_6 là benzyl.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian theo phương án ưu tiên của quy trình theo sáng chế (Sơ đồ 4), cụ thể là:

1-O-benzyl-3,4-O-isopropyliden-L-arabinitol (C2);

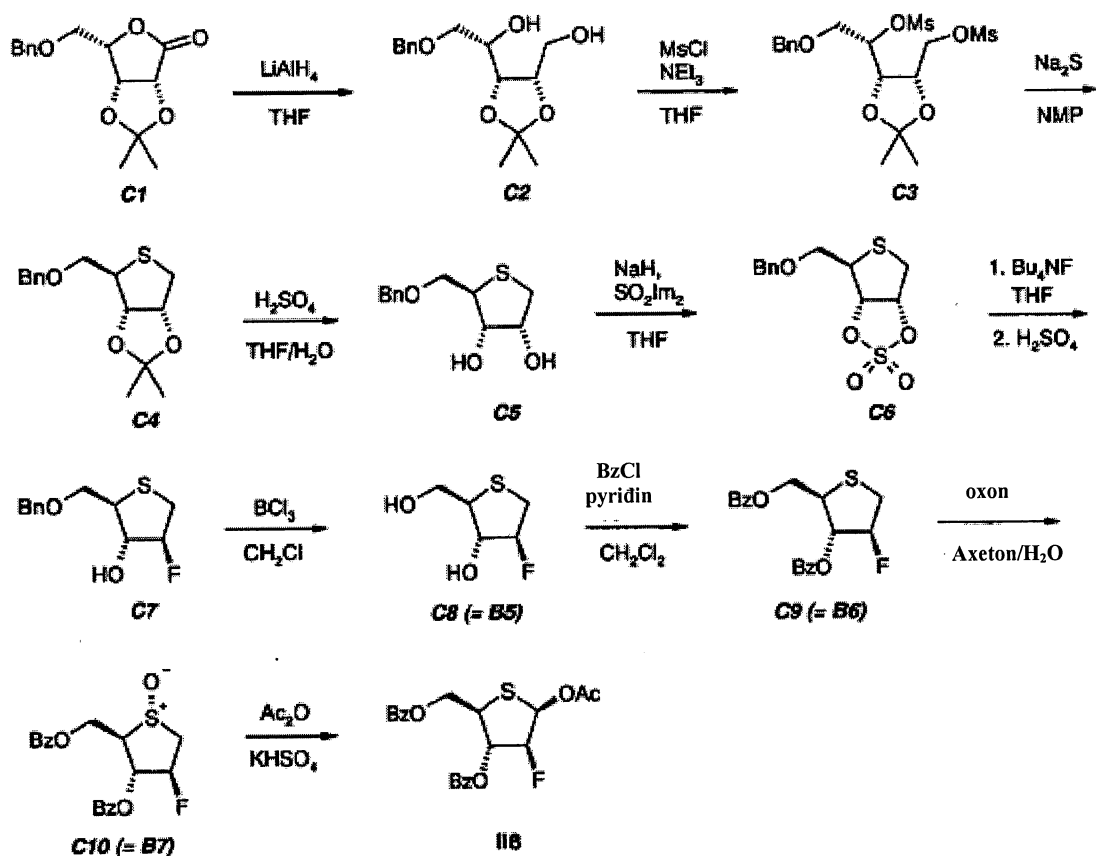
1-O-benzyl-3,4-O-isopropyliden-2,5-di-O-metansulphonyl-L-arabinitol (C3);

1,4-anhydro-5-O-benzyl-2,3-O-isopropyliden-4-thio-D-ribitol (C4);

1,4-anhydro-5-O-benzyl-2,3-O-sulphonyl-4-thio-D-ribitol (C6);

1,4-anhydro-5-O-benzyl-2-deoxy-2-flo-4-thio-D-arabinitol (C7) .

Sơ đồ 4



Hợp chất C1 (5-O-benzyl-2,3-O-isopropyliden-L-lyxono-1,4-lacton) có bán trên thị trường. Dưới đây, các quy trình cho các phản ứng được thể hiện trong sơ đồ 4 được mô tả.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các quy trình tổng hợp

1-O-benzyl-3,4-O-isopropyliden-L-arabinitol (C2):

Ở nhiệt độ từ 0 đến 10°C , 44,68g (116,78mmol) lithi nhôm hydrua được cho vào dung dịch chứa 50g (179,66mmol) C1 trong 450ml THF, và hỗn hợp được khuấy cho đến khi phản ứng kết thúc. Ở nhiệt độ 20°C , nước và dung dịch natri hydroxit trong nước được bổ sung, và chất rắn kết tủa được lọc ra và sản phẩm được rửa bằng THF. Dung dịch sản phẩm thô được cô và lấy ra khỏi dung môi, thu được 53,26g C2 (105%) dưới dạng sản phẩm thô mà được sử dụng ở dạng này trong bước C3 tiếp theo.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 7,39-7,24 (m, 5H, H-7 đến H-9), 4,81 (t, 1H, 5,46 Hz, 1-OH), 4,65 (d, 1H, 5,84 Hz, 4-OH), 4,5 (s, 2H, 2xH-6), 4,15-4,00 (m, 2H, H-2 và H-3), 3,76 (qd, 1H, 6Hz, 2,5 Hz, H-4), 3,7-3,55 (m, 2H, 2xH-1), 3,49-3,35 (m, 2H, 2x H-5), 1,38 (s, 3H, 10-CH₃), 1,25 (s, 3H, 10-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl₃): 138,0, 128,8, 128,2, 128,1 (Ar), 108,9 (O-C-O), 77,7 (CH₂), 76,9 (CH₂), 73,8 (CH), 71,9 (CH), 68,9 (CH₂), 61,0 (CH), 28,1 (CH₃), 25,6 (CH₃).

1-O-benzyl-3,4-O-isopropyliden-2,5-di-O-metansulphonyl-L-arabinitol (C3):

Ở nhiệt độ 20°C, 54,54g (538,97mmol) triethylamin được bổ sung vào dung dịch chứa 53,26g C2 (sản phẩm thô) (179,66mmol, được coi là hiệu suất 100% trong bước C2) trong 450ml THF, và 39,39g (431,17mmol) metansulphonyl clorua được cho vào ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C. Sau đó, hỗn hợp được khuấy cho đến khi phản ứng kết thúc, nước được bổ sung và các pha được tách. Pha nước được tách bằng MTBE, và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa và dung dịch natri bicacbonat loãng. Dung dịch chứa sản phẩm thô được cô và được loại bỏ hoàn toàn dung môi, thu được 86,66g C3 (110%) dưới dạng sản phẩm thô mà được sử dụng ở dạng này cho bước C4 tiếp theo.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): 7,40-7,30 (m, 5H), 4,90 (dt, 1H, 11,5 Hz, 6,6 Hz), 4,56 (dd, 2H, 11,8 Hz), 4,42-4,39 (m, 2H), 4,38-4,35 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H, 10,61 Hz, 6,06 Hz), 3,70 (dd, 1H, 10,61 Hz, 5,05 Hz), 3,10 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl₃): 136,8, 128,6, 128,2, 128,0 (Ar), 109,7 (O-C-O), 77,8, 75,6, 74,5, 73,7 (CH₂), 69,6 (CH₂), 67,7 (CH₂), 39,0, 37,5, 27,2, 25,4.

1,4-Anhydro-5-O-benzyl-2,3-O-isopropyliden-4-thio-D-ribitol (C4):

Bổ sung 50,99g (215,59mmol) natri sulfua (độ tinh khiết 33%) vào dung dịch chứa 86,66g C3 (sản phẩm thô) (179,66mmol, giả sử là hiệu suất 100% trong bước C3) trong 550ml N-metyl-2-pyrrolidon, và hỗn hợp được đun nóng

đến nhiệt độ bên trong 80°C và khuấy ở nhiệt độ này cho đến khi phản ứng kết thúc. Ở nhiệt độ bên trong 20°C, nước và MTBE sau đó được bổ sung, các pha được tách và pha nước được chiết bằng MTBE. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước. Dung dịch của sản phẩm thô được cô và được loại bỏ hoàn toàn dung môi, thu được 56,41g C4 (112%) dưới dạng sản phẩm thô mà được sử dụng ở dạng này trong bước C5 kế tiếp.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 7,40-7,25 (m, 5H, H-7 đến H-9), 4,89 (t, 1H, 4,7 Hz, H-2), 4,73 (d, 1H, 5,65 Hz, H-3), 4,50 (s, 2H, 2xH-6), 3,55-3,42 (m, 2H, 2xH-5), 3,37 (t, 1H, 6,2 Hz, H-4), 3,10 (dd, 1H, 12,6 Hz, 4,7 Hz, H-1), 2,76 (d, 1H, 12,6 Hz, H-1').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 137,9, 128,4, 127,9, 127,5 (Ar), 110,9 (O-C-O), 86,3 (CH), 83,8 (CH), 73,2 (CH_2), 72,2 (CH_2), 53,3 (CH), 38,3 (CH_2), 27,2 (CH_3), 25,3 (CH_3).

1,4-Anhydro-5-O-benzyl-4-thio-D-ribitol (C5):

Bổ sung dung dịch gồm 50ml nước và 9,22g (0,094mmol) axit sulphuric vào dung dịch chứa 56,41g C4 (sản phẩm thô) (179,66mmol, giả sử hiệu suất 100% trong bước C4) trong 450ml THF, và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C và khuấy ở nhiệt độ này trong nhiều giờ. Để đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn, vài ml được chưng cất ở nhiệt độ 70°C. MTBE sau đó được bổ sung ở nhiệt độ 20°C, các pha được tách và pha nước được chiết bằng MTBE. Các pha hữu cơ kết hợp được trung hòa bằng dung dịch kali cacbonat bão hòa. Chất rắn là sản phẩm lọc và rửa không sử dụng MTBE. Dung dịch chứa sản phẩm thô được chưng cất lại thành isopropyl axetat, và sản phẩm được kết tinh bằng cách bổ sung heptan, thu được 33,67g C5 (78% trong 4 bước bắt đầu bằng C1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,39-7,29 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 4,37 (dt, 1H, 7,33 Hz, 3,54 Hz), 4,04 (dt, 1H, 7,07 Hz, 6,82 Hz), 3,70 (dd, 1H, 9,09 Hz, 5,31 Hz), 3,62 (t, 1H, 9,09 Hz), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,11 (d, 1H, 3,54 Hz), 3,05 (dd, 1H, 11,62 Hz, 4,55 Hz), 2,85 (dd, 1H, 11,62 Hz, 3,03 Hz), 2,65 (d, 1H, 3,54 Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 137,4, 128,6, 128,0, 127,8 (Ar), 80,4, 74,8, 73,6 (CH_2), 73,0 (CH_2), 47,0, 33,6 (CH_2).

Điểm nóng chảy: từ 78 đến 82°C

1,4-anhydro-5-O-benzyl-2,3-O-sulphonyl-4-thio-D-ribitol (C6):

Ở nhiệt độ 0°C, bổ sung dung dịch chứa 50g C5 (208,06mmol) trong 75ml THF vào huyền phù của 2,5g natri hydrua (trong dầu khoáng) trong 100ml THF, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian từ 1 đến 2 giờ. Ở nhiệt độ 0°C, dung dịch chứa 45,36g sulphonyldiimidazol trong 450ml THF sau đó được cho vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Ở dạng này, sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp cho bước C7 kế tiếp.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,40-7,26 (m, 5H), 5,41 (dt, 1H, 6,06 Hz, 3,28 Hz), 5,33 (dd, 1H, 6,32 Hz, 2,78 Hz), 4,54 (d, 2H, 2,53 Hz), 3,81 (dd, 1H, 9,85 Hz, 4,29 Hz), 3,72 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H, 9,85 Hz, 4,80 Hz), 3,47 (dd, 1H, 13,39 Hz, 5,81 Hz), 3,16 (dd, 1H, 13,39 Hz, 3,28 Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 137,0, 128,6, 128,2, 127,7 (Ar), 87,9, 86,1, 73,7 (CH_2), 71,2 (CH_2), 51,6, 36,8 (CH_2).

1,4-anhydro-5-O-benzyl-2-deoxy-2-flo-4-thio-D-arabinitol (C7):

Ở nhiệt độ 20°C, dung dịch chứa 131,3g tetrabutylamoni florua trihydrat trong 150ml THF được cho vào dung dịch của sản phẩm thô từ việc điều chế hợp chất C6. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C cho đến khi phản ứng kết thúc.

Hỗn hợp phản ứng sau đó được điều chỉnh đến độ pH = 1 bằng cách sử dụng axit sulphuric (nồng độ 33%) và khuấy ở nhiệt độ 50°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Ở nhiệt độ 20°C, độ pH được điều chỉnh để nằm trong khoảng từ 7 đến 10 bằng cách sử dụng dung dịch kali hydroxit trong nước, và kết tủa tạo thành được lọc. Các pha được tách và pha nước được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được cô và sau khi loại bỏ hoàn toàn dung môi, sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký để thu được 22,68g C7 (45%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,4-7,27 (m, 5H, H-7 đến H-9), 5,04 (qd, 1H, 51,7 Hz, 5,44 Hz, H-2), 4,55 (s, 2H, 2xH-6), 4,37 (td, 1H, 11,7 Hz, 4,9 Hz, H-3), 3,68-3,55 (m, 2H, 2xH-5), 3,45-3,38 (m, 1H, H-4), 3,2-2,99 (m, 2H, 2xH-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 137,65, 128,52, 127,91, 127,77 (Ar), 97,27 (C-2), 79,10 (C-3), 73,46 (C-6), 72,69 (C-5), 48,58 (C-4), 31,72 (C-1).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): -183,14 (m, 2-F).

Điểm nóng chảy: từ 83 đến 85°C

1,4-anhydro-2-deoxy-2-flo-4-thio-D-arabinitol (C8):

Ở nhiệt độ $< -65^\circ\text{C}$, dung dịch, được làm lạnh trước đến nhiệt độ -10°C , 50g (206,35mmol) C7 trong 350ml diclometan được bổ sung vào 546,82g bo trichlorua (412,69mmol) (1mol/l trong diclometan). Sau 30 phút ở nhiệt độ $< -65^\circ\text{C}$, phản ứng được đánh giá về mức chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp chứa 150ml metanol và 116ml pyridin sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ $< -65^\circ\text{C}$, và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 20°C sau 15 phút. Dung môi được loại bỏ hoàn toàn bằng cách chưng cất dưới áp suất giảm. Diclometan sau đó được bổ sung vào phần cặn, và dung môi được loại bỏ hoàn toàn để thu được 133g C8 (423%) dưới dạng sản phẩm thô (chứa các lượng dư pyridin và pyridin hydroclorua) mà được sử dụng ở dạng này trong bước C9 kế tiếp.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 5,49 (d, 1H, 4,77 Hz, 3-OH), 4,98 (qd, 1H, 51,55 Hz, 3,76 Hz, H-2), 4,94 (t, 1H, 5,2 Hz, 5-OH), 4,17 (ddd, 1H, 15,18 Hz, 4,14 Hz, 3,76 Hz H-3), 3,61-3,53 (m, 1H, H-5), 3,37-3,30 (m, 1H, H-5'), 3,19-3,02 (m, 2H, H-4 và H-1), 2,93 (ddd, 1H, 18,22 Hz, 12,1 Hz, 3,76 Hz, H-1').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 97,1 (d, 185 Hz, C-2), 77,5 (d, 24 Hz, C-3), 63,3 (d, 3 Hz, C-5), 50,9 (d, 4 Hz, C-4), 31,1 (d, 22 Hz, C-1).

1,4-anhydro-2-deoxy-2-flo-3,5-di-O-benzoyl-4-thio-D-arabinitol (C9):

133g C8 (sản phẩm thô) (206,35mmol, giả sử hiệu suất 100% trong bước C8) được hòa tan trong 400ml diclometan, và 97,92g (1237,9mmol) pyridin được bổ sung. 87,01g (618,97mmol) benzoyl clorua sau đó được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 10°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Sau đó, metanol được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Sau cùng, nước được bổ sung và các pha được tách. Dung dịch chứa sản phẩm thô được cô và loại bỏ hoàn toàn dung môi để thu được 114,53g C9 (154%) dưới dạng sản phẩm thô mà được sử dụng ở dạng này trong bước tiếp theo C10.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,20-8,00 (m, 4H), 7,65-6,90 (m, 6H), 5,85 (dt, 1H, 9,98 Hz, 2,64 Hz), 5,40 (ddd, 1H, 48,79 Hz, 7,16 Hz, 3,01 Hz), 4,54 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,95-3,82 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 165,0 (C=O), 133,6, 133,1, 129,8, 129,7, 128,5, 128,4, 96,5 (d, 184 Hz, C-2), 79,0 (d, 29 Hz, C-3), 65,2 (d, 4 Hz, C-5), 48,5 (C-4), 34,9 (d, 23 Hz, C-1).

1,4-anhydro-2-deoxy-2-flo-3,5-di-O-benzoyl-4-sulphinyl-D-arabinitol (C10):

114,53g C9 (sản phẩm thô) (206,35mmol, giả sử hiệu suất 100% trong bước C9) được hòa tan trong 400ml axeton, và 60ml nước được bổ sung. Ở nhiệt độ 20°C, 69,77g OXONE (113,49mmol) được bổ sung một chút ở một thời điểm. Phản ứng được đánh giá về mức chuyển hóa hoàn toàn, và dung dịch natri sulphit loãng sau đó được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và sau đó axeton được loại bỏ hoàn toàn bằng cách chưng cất dưới áp suất giảm.

Diclometan được bổ sung vào huyền phù, chất rắn được lọc và khối bánh lọc là sản phẩm được rửa bằng diclometan. Dung dịch chứa sản phẩm thô được chưng cất lại thành MTBE và cô trong dung môi này để thu được 56,4g C10 (72,6% theo ba bước với C7).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,05 (m, 4H), 7,60 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 5,83 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,89 (ddd, 1H, 12,1 Hz, 5,1 Hz, 0,9 Hz), 4,75 (ddd, 1H, 12,4 Hz, 7,6 Hz, 0,9 Hz), 3,65 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,45 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 165,7, 165,2 (C=O), 134,0, 133,5, 130,0, 129,7, 128,6, 128,5 (Ar), 95,4 (d, 185 Hz, C-2), 77,2 (d, 33 Hz, C-3), 71,6 (C-4), 61,1 (d, 2 Hz, C-5), 55,8 (d, 19 Hz, C-1).

1-O-acetyl-2-deoxy-2-fluoro-3,5-di-O-benzoyl-4-thio-P-D-arabinofuranoza ($\text{II}\beta$):

80ml anhydrit axetic và 361mg (2,66mmol) kali bisulphat được bổ sung vào 10g C10 (26,57mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng sau đó bắt đầu đồng chung cất lặp lại nhiều lần với toluen và sau đó với etanol. Sau cùng, sản phẩm được kết tinh từ etanol để thu được 8,9g hợp chất $\text{II}\beta$ (80%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,10-7,90 (m, 4H, Ar), 7,63-7,29 (m, 6H, Ar), 6,18 (d, 1H, 4,4 Hz), 6,12-6,02 (m, 1H), 5,45 (dd, 1H, 9,04 Hz, 4,52 Hz), 5,28 (dd, 1H, 8,85 Hz, 4,52 Hz), 4,68 (dd, 1H, 11,49 Hz, 6,22 Hz), 4,49 (dd, 1H, 11,49 Hz, 6,41 Hz), 3,74 (dd, 1H, 13,56 Hz, 6,40 Hz), 2,12 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 169,6 (COCH_3), 165,8, 165,4 (COPh), 133,6, 133,1 (Ar) 129,8, 129,7, 128,5, 128,2 (Ar), 92,5 (d, 207 Hz, C-2), 75,7 (d, 23 Hz, C-3), 74,0 (d, 17 Hz, C-1), 66,1 (C-5), 42,4 (d, 7 Hz, C-4), 21,0 (CH_3).

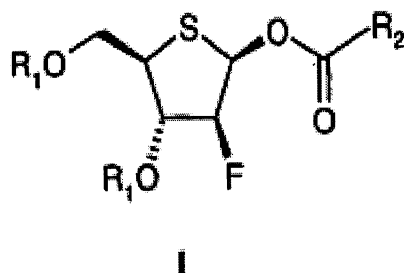
Điểm nóng chảy: 130°C

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Quy trình theo sáng chế là quy trình điều chế các hợp chất có công thức I có lợi và hiệu quả ở quy mô công nghiệp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức I:

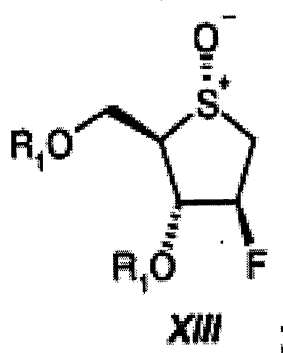


trong đó:

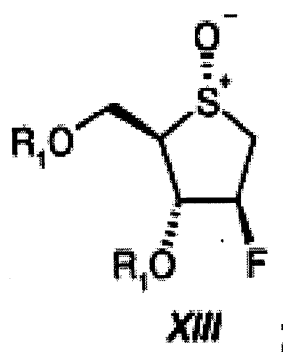
R_1 là $-C(O)-C_1-C_6$ -alkyl hoặc $-C(O)$ -aryl; và

R_2 là C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_4 -perfloalkyl hoặc aryl,

quy trình này bao gồm bước cho sulphoxit có công thức XIII:

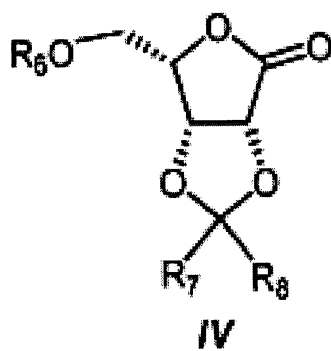


trong đó R_1 là benzoyl, phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 100°C với anhydrit axit $R_2-C(O)-O-C(O)-R_2$ với lượng ít nhất là 1 đương lượng mol, trong đó R_2 là C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_4 -perfloalkyl hoặc aryl; với sự có mặt của axit protic với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2 đương lượng mol được chọn từ nhóm bao gồm axit khoáng, axit alkansulphonic, axit arylsulphonic, axit perflosulphonic và axit perfloalkancarboxylic, trong đó sulphoxit có công thức XIII:



trong đó, R_1 là benzoyl, được điều chế theo các bước sau đây:

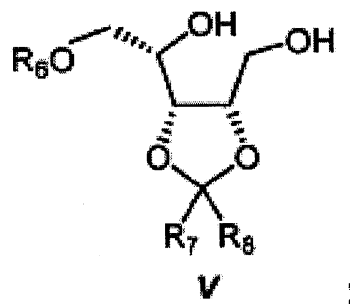
(1) khử lyxonolacton có công thức IV:



trong đó:

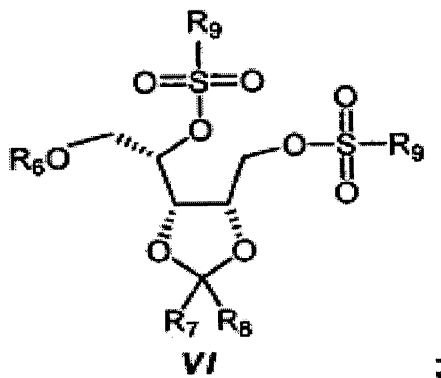
R_6 là C_1 - C_6 -alkyl hoặc arylmetylen; và

R_7 và R_8 độc lập là hydro, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -perfloalkyl hoặc aryl; với sự có mặt của hợp chất cho hydrua có công thức $A(AlH_4)$ hoặc $A(BH_4)$ với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 đương lượng mol, trong đó A là kim loại kiềm, thu được diol có công thức V:

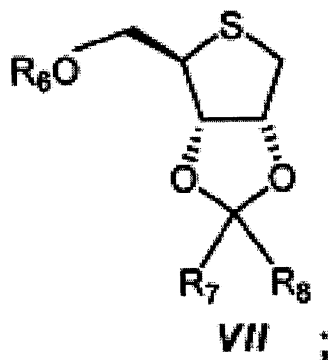


(2) cho diol có công thức V phản ứng với sulphonyl clorua R_9-SO_2Cl hoặc anhydrit sulphonic $R_9-SO_2-O-SO_2-R_9$ với lượng ít nhất là 2 đương lượng mol,

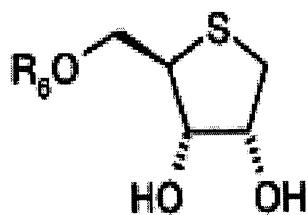
trong đó R_9 là C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -perfloalkyl hoặc aryl, với sự có mặt của amin bậc ba hoặc pyridin với lượng ít nhất là 2 đương lượng mol, thu được hợp chất có công thức VI:



(3) cho bisulphonat có công thức VI phản ứng với natri sulphua (Na_2S) với lượng ít nhất là 1 đương lượng mol trong dung môi phân cực không proton, ở nhiệt độ cao hơn $50^\circ C$, thu được thiofuranoza có công thức VII:

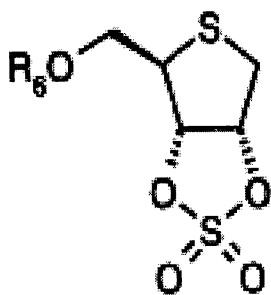


(4) chuyển hóa thiofuranoza có công thức VII trong hỗn hợp dung môi gồm nước và dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm ete, rượu, và hydrocacbon thơm, với 0,01 đến 5 đương lượng mol của axit được chọn từ nhóm bao gồm axit khoáng, axit alkansulphonic, axit arylsulphonic, axit perflosulphonic và axit perfloalkancarboxylic, thành diol có công thức VIII:



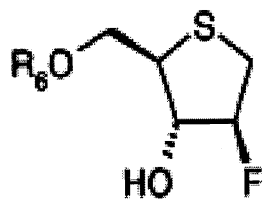
VIII ;

(5) cho diol có công thức VIII với sự có mặt của bazơ có công thức AH, A_2CO_3 hoặc A(OtBu) với lượng ít nhất là 0,2 đương lượng mol, trong đó A là kim loại kiềm; phản ứng với tác nhân hoạt hóa diol có công thức $X_1-SO_2-X_2$ với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng mol, trong đó X_1 và X_2 độc lập là Cl hoặc imidazolyl, thu được sulphat este vòng có công thức IX:



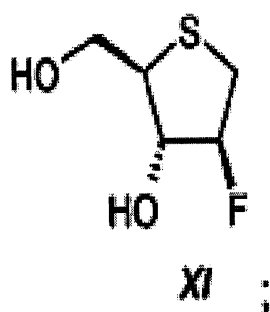
IX ;

(6) cho sulphat este vòng có công thức IX phản ứng trước tiên với amoni florua có công thức $N(R_{11})_4F$ với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3 đương lượng mol, trong đó R_{11} là C_1-C_6 -alkyl, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến $30^\circ C$, và hỗn hợp phản ứng thu được theo cách này được cho phản ứng với axit được chọn từ nhóm bao gồm axit khoáng, axit alkylsulphonic, axit arylsulphonic, axit perflosulphonic và axit perfloalkancarboxylic để thu ete có công thức X:

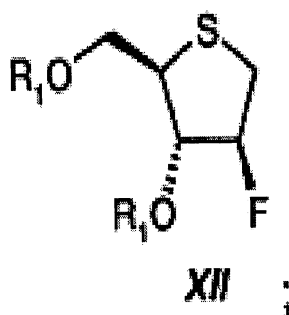


X ;

(7) ete có công thức X trong bước riêng a) được cho phản ứng với sự có mặt của bo halogenua BY_3 với lượng ít nhất là 1 đương lượng mol, trong đó Y là F, Cl hoặc Br, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -80°C đến 0°C ; trong bước riêng b), hỗn hợp phản ứng thu được trong bước riêng a) được cho phản ứng với hỗn hợp chứa thành phần rượu được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 -alkanol, aryl alkanol và phenol; và bazơ được chọn từ nhóm bao gồm amin béo bậc ba và pyridin, thu được diol có công thức XI:



(8) cho diol có công thức XI với sự có mặt của bazơ được chọn từ amin béo bậc ba và pyridin với lượng ít nhất là 2 đương lượng mol phản ứng với axit clorua R_1 - C_1 hoặc axit anhydrit R_1 -O- R_1 với lượng ít nhất là 2 đương lượng mol, trong đó R_1 là $-C(O)$ - C_1 - C_6 -alkyl hoặc $-C(O)$ -aryl, thu được hợp chất có công thức XII:



(9) sulphua có công thức XII được oxy hóa trong hỗn hợp dung môi gồm nước và keton có công thức R_9 -C(O)- R_9' , trong đó R_9 và R_9' độc lập là C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -perfloalkyl hoặc aryl, với kim loại kiềm persulphat có công thức $AHSO_5$ với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1 đương lượng mol, trong đó A^+ là kim loại kiềm, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C .

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó, trong bước (1), lithi nhôm hydrua (LiAlH_4) được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5 đương lượng mol.
3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó bước (1) và/hoặc bước (2) được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C .
4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó, trong bước (2), metansulphonyl clorua được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 5 đương lượng mol và trietylamin được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 5 đương lượng mol.
5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó, phản ứng trong bước (3) được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 100°C trong N-metylpyrrolidon.
6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó phản ứng trong bước (4) được tiến hành trong hỗn hợp của tetrahydrofuran (THF) và nước với H_2SO_4 với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5 đương lượng mol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C và/hoặc quá trình tách diol có công thức VIII được tiến hành bằng cách kết tinh từ hỗn hợp dung môi chứa heptan và isopropyl axetat hoặc etyl axetat.
7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó, trong bước (5), natri hydrua với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 3 đương lượng mol và sulphonyldiimidazol với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng mol được sử dụng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến 20°C .
8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó, trong bước (6), tetrabutylamoni florua với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3 đương lượng mol được sử dụng và/hoặc hỗn hợp phản ứng thu được trong bước riêng thứ nhất được cho phản ứng với axit sulphuric (H_2SO_4) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 70°C .
9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó trong bước riêng a) của bước (7), bo trichlorua với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 4 đương

lượng mol được sử dụng và/hoặc trong đó, trong bước riêng b) của bước (7), hỗn hợp phản ứng của metanol và pyridin thu được trong bước riêng a) được cho phản ứng.

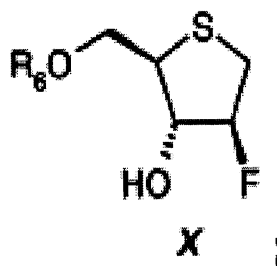
10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó các bước riêng của bước (7) được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -80°C đến 0°C .

11. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó bước (8) được tiến hành với sự có mặt của pyridin với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 10 đương lượng mol, sử dụng benzoyl clorua với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 5 đương lượng mol.

12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó bước (9) được tiến hành trong hỗn hợp dung môi của nước và axeton sử dụng 0,5 đến 1 đương lượng mol của $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (OXONE) và/hoặc sulphoxit có công thức XIII được tách bằng cách kết tinh từ methyl tert-butyl ete.

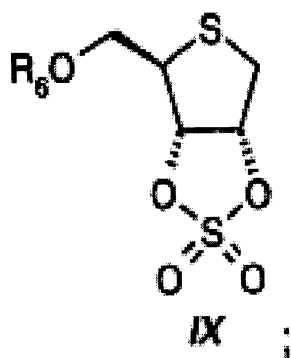
13. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó bước điều chế hợp chất có công thức I từ sulphoxit có công thức XIII được thực hiện với sự có mặt của kali bisulphat với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2 đương lượng mol, sử dụng ít nhất 5 đương lượng mol của anhydrit axetic và/hoặc sản phẩm I được tách bằng cách kết tinh từ etanol.

14. Quy trình điều chế hợp chất có công thức X:



trong đó R_6 là C_1 - C_6 -alkyl, arylmetylen, quy trình này bao gồm các bước sau đây:

(a) sulphat este vòng có công thức IX:



được cho phản ứng trước tiên với amoni florua có công thức $N(R_{11})_4F$ với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3 đương lượng mol, trong đó R_{11} là C_1 - C_6 -alkyl, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến $30^\circ C$, và

(b) cho hỗn hợp phản ứng thu được theo cách này phản ứng với axit được chọn từ nhóm bao gồm các axit khoáng, các axit alkylsulphonic, các axit arylsulphonic, các axit perflosulphonic và các axit perfloalkancarboxylic.

15. Quy trình theo điểm 14, trong đó tetrabutyl amoni florua được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3 đương lượng mol và hỗn hợp phản ứng thu được trong bước riêng thứ nhất được cho phản ứng với axit sulphuric (H_2SO_4) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $20^\circ C$ đến $70^\circ C$.

16. Hợp chất trung gian được chọn từ:

1-O-benzyl-3,4-O-isopropyliden-2,5-di-O-metansulphonyl-L-arabinitol;

1,4-anhydro-5-O-benzyl-2,3-O-isopropyliden-4-thio-D-ribitol;

1,4-anhydro-5-O-benzyl-2,3-O-sulphonyl-4-thio-D-ribitol; và

1,4-anhydro-5-O-benzyl-2-deoxy-2-flo-4-thio-D-arabinitol.