

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

307 790

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2016-330**
(22) Přihlášeno: **03.06.2016**
(40) Zveřejněno: **13.12.2017**
(Věstník č. 50/2017)
(47) Uděleno: **27.03.2019**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **09.05.2019**
(Věstník č. 19/2019)

C07C 37/86 (2006.01)
C07C 39/12 (2006.01)
C07C 45/85 (2006.01)
C07C 47/23 (2006.01)
C07C 47/546 (2006.01)
C07C 47/55 (2006.01)
C07C 51/487 (2006.01)
C07C 51/493 (2006.01)
C07C 63/42 (2006.01)
C07C 63/44 (2006.01)
C07C 63/72 (2006.01)
C07C 209/88 (2006.01)
C07C 211/61 (2006.01)
C07C 315/04 (2006.01)
C07C 315/06 (2006.01)
C07C 317/14 (2006.01)
C07C 317/44 (2006.01)
C07C 319/28 (2006.01)
C07C 321/26 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)
G01N 30/02 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

Braiek M. B. a kol.: "Synthesis and resolution of 2-hydroxyhexahelicene", Tetrahedron Lett. 2013, 54, 424-426; Katz T. J. a kol.: "An efficient synthesis of functionalized helicenes" J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10054-10063; Thongpanchang T.: "I. Mechanism of helicene resolution, II. Studies on water soluble helicenes", disertační práce, Columbia University 1999, dostupná na <http://202.28.199.34/multim/9949048.pdf>; Gingras M. a kol.: "One hundred years of helicene chemistry. Part 2: stereoselective syntheses and chiral separations of carbohelicenes" Chem. Soc. Rev. 2013, 42, 1007-1050; Fox J. M. a kol.: "Efficient Synthesis of functionalized [7]helicenes" J. Org. Chem. 1998, 63, 7456-7462; Nuckolls C. a kol.: "Synthesis and aggregation of a conjugated helical molecule" J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 79-88; Dreher S. D. a kol.: "Acidified alcohols as agents to introduce and exchange alkoxyls on the periphery of helicenes" J. Org. Chem. 2000, 65, 806-814.
WO 97/08262 A2.

(73) Majitel patentu:

Ústav chemických procesů AV ČR, v. v. i., Praha 6
– Suchbát, CZ
Lach-Ner, s.r.o., Neratovice, CZ

(72) Původce:

Ing. Martin Jakubec, České Budějovice, CZ
RNDr. Jaroslav Žádný, Ph.D., Praha 6, CZ
Ing. Jan Storch, Ph.D., Praha 10, CZ
Ing. Petr Velíšek, Praha 10 - Strašnice, CZ
Ing. Jiří Vokál, Ph.D., Poříčí nad Sázavou, CZ

(74) Zástupce:

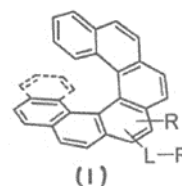
HARBER IP s.r.o., Dukelských hrdinů 567/52,
170 00 Praha 7, Holešovice

(54) Název vynálezu:

**Způsob separace enantiomerů
substituovaných [n]helicenů**

(57) Anotace:

Způsob separace enantiomerů substituovaných [n]helicenů, kde n = 6,7, vyznačený tím, že obsahuje následující kroky:
a) substituent R výchozího substituovaného [n]helicenu, kde n = 6,7, obecného vzorce I se podrobí reakci s chirální sloučeninou,
b) chromatografická separace výsledných diastereomerů,
c) uvolnění výchozího substituovaného helicenu z rozdělených diastereomerů odstraněním funkčních skupin vzniklých reakcí s chirální sloučeninou.



Způsob separace enantiomerů substituovaných [n]helicenů

Oblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká resoluce substituovaných [n]helicenů ($n = 6,7$) na jednotlivé enantiomery pomocí přípravy diastereomerních sloučenin a jejich následné separace chromatografií na nechirálních stacionárních fázích.

10

Dosavadní stav techniky

Heliceny jsou inherentně chirální polyaromatické látky, které mohou nacházet uplatnění v řadě odvětví, zejména pak v materiálovém inženýrství, optoelektronice, nebo například katalýze. Značná část těchto aplikací klade vysoké požadavky na enantiomerní čistotu použitých látek. Jednou z nečastějších metod pro přípravu helicenů je fotocyklizační reakce vhodných stilbenických prekurzorů, která však poskytuje pouze racemické produkty, a pro přípravu vysoce čistých enantiomerů jednotlivých helicenů je nutno tyto směsi dále dělit.

Nejpřímější metodou pro separaci enantiomerů helicenů je chromatografie s využitím chirálních stacionárních fází. Tato metoda nevyžaduje žádnou derivatizaci helicenů a poskytuje vysoké rozlišení, avšak může dělit pouze malá množství, popřípadě vyžaduje velmi nákladné preparativní kolony. Alternativu pro chirální kolony přineslo použití silikagelu s naneseným chirálním komplexačním činidlem TAPA (2-(2,4,5,7-tetranitro-9-fluorenylidenaminoxy)propanová kyselina), které je poměrně levné, a umožňuje dělení některých helicenů na základě silné charge transfer interakce. Za těchto podmínek však obvykle dochází pouze k částečnému rozdělení enantiomerů, a zdaleka se nejedná o univerzální metodu.

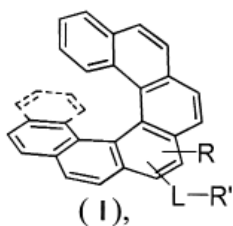
V případě substituovatelných derivátů je popsáno několik metod, které využívají derivatizaci helicenů pomocí vhodné chirální molekuly. Tyto diastereomerní sloučeniny jsou poté buďto frakčně krystalizovány [J. Org. Chem., 2000, 65, 7602–7608], nebo chromatografovány na nechirální stacionární fázi [Tetrahedron Lett., 2013, 54, 424–426]. Krystalizační metody vynikají svojí nízkou nákladností, avšak jejich využitelnost je omezená z důvodu velké časové náročnosti vyvinutí takovéto metody a její nízké univerzálnosti. Chromatografické metody využívají rozdíly v retenčních faktorech jednotlivých diastereomerů. Ty jsou velmi často malé, dělení proto probíhá s malými výtěžky a pro rozdělení celého výchozího množství látky je nutné dělicí proces opakovat. Ve většině případů navíc tyto metody nejsou reprodukovatelné pro různé deriváty helicenů, a proto tento způsob dělení enantiomerů nabízí značný prostor pro zvýšení využitelnosti jednotlivých chirálních činidel pro různé deriváty a zároveň pro maximalizaci rozlišení chromatografických metod.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález si klade za úkol vytvořit metodu separace založenou na dělení diastereomerů odvozených od racemických helicenů a enantiomerně čistých látek s dostatečným rozlišením jednotlivých diastereomerů a maximálními výtěžky separace v jednokrokovém dělicím procesu.

Předmětem předkládaného vynálezu je tedy způsob separace enantiomerů substituovaných [n]helicenů, kde $n = 6,7$, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje následující kroky:

a) výchozí substituovaný [n]helicen, kde $n = 6,7$, obecného vzorce I



kde

- 5 R je vybráno ze skupiny sestávající z thiolu (–SH), aminu (–NH₂), C1–C4 sulfanylalkylu, C1–C4–alkylaminu, C1–C4 aminoalkylu, amoniové soli (–NH₃⁺X[–]), C1–C4 amoniumalkylu, aldehydu (–CHO), C1–C4 formylalkylu, karboxylu (–COOH), C1–C4 karboxyalkylu, přičemž R může být vázáno na kterémkoliv kruhu helicenů, a přičemž může být přítomen jeden substituent R nebo více substituentů R, které mohou být stejné nebo různé,
- 10 L je vybráno ze skupiny sestávající z jednoduché vazby, C1–C6 alkylenů,
- a R' je funkční skupina vybraná ze skupiny sestávající z H, halogenu, C1–C6 alkoxy skupiny, aminu, aldehydu, karboxylu, halogenidu karboxylu, nitrilu, C1–C6 esteru, amidu, thiolu, sulfidu, sulfoxidu, sulfonátu, sulfinátu, C1–C6 alkylu, C6–C12 arylu,
- 15 přičemž –L–R' může být vázáno na kterémkoliv kruhu helicenů, a přičemž může být přítomen jeden substituent –L–R' nebo více substituentů –L–R', které mohou být stejné nebo různé, se případně podrobí reakci substituentů R' s chránicím činidlem, pokud obsahuje substituenty R', které by mohly reagovat s chirální činidlem použitým v následující reakci, a následně se podrobí reakci s chirální sloučeninou vybranou ze skupiny zahrnující
- 20 chirální kyseliny, zejména kyselinu (2*R*,3*R*)–2,3–dihydroxybutandiovou, (2*R*,3*R*)–2,3–dibenzoyloxybutandiovou, (*R*)–2–hydroxypropanovou, (*S*)–3–fenyl–2–hydroxypropanovou, (*S*)–2–hydroxybutandiovou, (*R*)–2–hydroxy–2–fenyloctovou, (1*R*)–kafr–10–sulfonovou, chirální aminokyseliny, zejména N–acetylvalin, alanin, chirální deriváty arylpropanových kyselin, zejména (*S*)–2–(4–(2–methylpropyl)fenyl)propanovou kyselinu, (*S*)–2–(6–methoxynaftalen–2–yl)propanovou kyselinu, (*S*)–2–(3–benzoylfenyl)propanovou kyselinu, (*S*)–2–(5–benzoyl–2–thienyl)propanovou kyselinu,
- 25 soli uvedených chirálních kyselin s alkalickými kovy, kovy alkalických zemin a přechodnými kovy,
- 30 anhydridy uvedených chirálních kyselin, halogenidy uvedených chirálních kyselin, C1–C4–alkyl estery uvedených chirálních kyselin, chirální alkoholy, zejména (1*R*,2*S*,5*R*)–2–isopropyl–5–methylcyklohexanol, a alkoholy odvozené od výše uvedených chirálních kyselin, zejména (*S*)–2–(4–(2–methylpropyl)fenyl)propanol, (*S*)–2–(6–methoxynaftalen–2–yl)propanol, (*S*)–2–(5–benzoyl–2–thienyl)propanol, (2*R*,3*R*)–2,3–dibenzoyloxybutandiol.
- 35 chininové alkaloidy, zejména (8*S*,9*R*)–6'–methoxycinchonan–9–ol, (3*S*,9*S*)–6'–methoxycinchonan–9–ol, (9*S*)–cinchonan–9–ol, (8*S*,9*R*)–cinchonan–9–ol, endo–(1*S*)–1,7,7–trimethylbicyklo[2.2.1]heptan–2–ol, (1*R*,2*S*,5*R*)–isopropyl–5–methylcyklohexanol, (*S*)–nebo (*R*)–1,1'–Bi–2–naftol (BINOL), (*S*)– nebo (*R*)–cinchonidin,
- 40 chirální aminy, zejména L–aminokyseliny chráněné na C–konci, (*S*)– nebo (*R*)–1,1'–binaftyl–2,2'–diamin, endo–(1*R*)–1,7,7–trimethylbicyklo[2.2.1]heptan–2–amin, a aminy připravené substitucí hydroxylové skupiny u výše uvedených chininových alkaloidů, zejména (9*S*)–6'–methoxycinchonan–9–amin, (9*R*)–6'–methoxycinchonan–9–amin, (9*S*)–cinchonan–9–amin a
- 45 (8*S*,9*R*)–cinchonan–9–ol,

b) chromatografická separace výsledných diastereomerů,

c) uvolnění výchozího substituovaného helicenu z rozdělených diastereomerů odstraněním funkčních skupin vzniklých reakcí s chirální sloučeninou.

5 V kroku a) jsou typicky produktem reakce substituentů R výchozího helicenu s chirální sloučeninou soli, estery, thioestery, karbamáty, iminy, amidy.

Pokud lze předpokládat, že by skupina R' mohla reagovat s chirální sloučeninou, je třeba ji chránit chráničí skupinou. Vhodné chráničí skupiny a odpovídající reakce jsou dobře známy odborníkovi v oboru.

10 V případě amino[n]helicenu (R je nebo obsahuje NH₂) se v kroku a) provádí ve výhodném provedení zejména reakce s chirálními kyselinami. Reakce může s výhodou probíhat v alkoholech C₁ až C₅, chlorovaných rozpouštědlech, toluenu, dimethylformamidu (DMF), dimethylsulfoxidu (DMSO), nebo v etherech, a to za teploty 0 °C až var rozpouštědla, za tvorby solí.

15 Z amino[n]helicenu (R je nebo obsahuje NH₂) se v kroku a) mohou připravit také amidy, buď reakcí s chloridy těchto kyselin, nebo přímo z kyselin, s využitím kaplovacích činidel, zejména N,N'-dicyklohexylkarbodiimid (DCC), benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinofosfoniumhexafluorofosfát (pyBOP), bromtripyrrolidinofosfonium hexafluorofosfát (pyBrOP), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorofosfát (HBTU), atd. Reakce probíhá za pokojové nebo zvýšené teploty v rozpouštědlech, zejména DMF, N,N-dimethylacetamidu (DMA), DMSO, toluenu, nebo v etherech.

25 Z amino[n]helicenu (R je nebo obsahuje NH₂) se v kroku a) mohou připravit také karbamáty. Nejprve reakcí aminohelicenu s chloridem kyseliny uhličitě v etherech, toluenu, dichlormethanu, nebo chloroformu při -30 °C až pokojové teplotě, vzniká [n]helicenylisokyanát. Ten dále reaguje s chirálními alkoholy v rozpouštědlech, kterými jsou zejména ethery, toluen, dichlormethan nebo chloroform, při pokojové teplotě a v přítomnosti terciárního aminu.

30 Z thio[n]helicenu (R je nebo obsahuje SH) se v kroku a) mohou připravit zejména thioestery v reakci s chirálními kyselinami, nebo jejich chloridy. Reakce probíhá v dichlormethanu, chloroformu, toluenu nebo etherech při pokojové teplotě nebo za varu, případně za kyselé katalýzy minerálními kyselinami, methansulfonovou kyselinou, trifluormethansulfonovou kyselinou, trifluoroctovou kyselinou.

35 Karboxylové kyseliny odvozené od [n]helicenu (R je nebo obsahuje COOH) se v kroku a) derivatizují například převedením na chloridy a reakcí s chirálními alkoholy nebo s chirálními aminy. Reakce probíhá za pokojové teploty až teploty varu rozpouštědla v rozpouštědlech kterými jsou zejména DMF, DMA, DMSO, toluen nebo v etherech.

40 Karboxylové kyseliny odvozené od [n]helicenu (R je nebo obsahuje COOH) se v kroku a) mohou také derivatizovat na diastereomerní soli reakcí s chirálními aminy. Reakce probíhá v rozpouštědlech, kterými jsou zejména aceton, DMF, DMA, DMSO, toluen, dichlormethan, chloroform nebo v etherech při teplotě od 0 do 60 °C.

45 [n]Helicenyl karbaldehydy (R je nebo obsahuje CHO) se v kroku a) derivatizují například na diastereomerní iminy reakcí s primárními chirálními aminy. Reakce probíhá v rozpouštědlech, kterými jsou zejména alkoholy C₁ až C₅, DMF, DMA, DMSO, toluen, ethery a chlorovaná rozpouštědla. Reakce využívá kyselé katalýzy, nejčastěji pak minerálními kyselinami nebo Lewisovskými kyselinami, zejména BF₃.Et₂O, TiCl₄, Ti(OiPr)₄ (isopropoxid titaničitý), CeCl₃, AlCl₃. Reakce je prováděna v teplotním rozmezí 0 až 50 °C, s výhodou v přítomnosti sušidel, kterými jsou zejména molekulová síta (např. 4 Å), Ti(OiPr)₄, orthoestery alifatických C₁ až C₅ kyselin nebo MgSO₄, Na₂SO₄ a SiO₂.

50 Separace diastereomerů v kroku b) se může provádět pomocí sloupcové, preparativní vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC), nebo vysokoúčinné flash chromatografie (HPFC) na nechirálních stacionárních fázích. Směs diastereomerů se rozpustí v rozpouštědle (s výhodou v minimálním množství rozpouštědla), kterým mohou být zejména C₁ až C₅ alkoholy, chlorovaná rozpouštědla, ethery, C₅ až C₈ alkany, nebo ethylacetát. Tento roztok se nanese na

kolonu s přímou nebo reverzní fází a chromatografuje se mobilní fází, která obsahuje alespoň jednu z následujících složek: C₁ až C₅ alkoholy, chlorovaná rozpouštědla, ethery, C₅ až C₈ alkany, ethylacetát, acetonitril, případně směsi uvedených rozpouštědel, isokraticky nebo s gradientem koncentrace, podle zvolené stacionární fáze a charakteru dělené směsi. Po resoluci jsou typicky odpařením izolovány oba diastereomery v preparativním výtěžku a čistotě.

Uvolnění výchozího substituovaného helicenů **I** z diastereomerně čisté sloučeniny v kroku c) typicky probíhá v C₁ až C₅ alkoholech, etherech nebo směsích těchto rozpouštědel, obvykle při teplotě 40 °C až var. Reakce také může probíhat v uzavřeném mikrovlnném reaktoru při teplotě až 200 °C v závislosti na použitém rozpouštědle. V reakční směsi musí být přítomen alespoň 1 ekvivalent vody vzhledem k diastereomerů a také katalyzátor kyselý nebo bazický povahy. V případě kyselých katalyzátorů se jedná o minerální kyseliny a Lewisovské kyseliny. Bazické katalyzátory jsou pak především hydroxidy alkalických kovů.

Příklady uskutečnění vynálezu

Chromatografie byla provedena na přístroji Biotage[®] SPI se silikagelovou kolonou (KP–Sil 40+M), nebo s reverzní C18 kolonou (KP–C18–HS 40+M). Enantiomerní přebytky byly stanoveny pomocí HPLC s CHIRALCEL[®] OD–H kolonou (250 x 4,6 mm, 5 μm).

Příklad 1

2–Amino[6]helicen (0,3 mmol) byl rozpuštěn v suchém dioxanu (10 ml), k reakční směsi byl za chladu (0 °C) přikapán 20% roztok dichloridu kyseliny uhličitě v benzenu (1 ekv.). Roztok byl následně ponechán míchat za pokojové teploty do úplné konverze, která byla monitorována pomocí TLC (obvykle 3 až 5 h). Všechny kapalně složky byly poté oddestilovány a destilační zbytek byl dosušen za vakua olejové pumpy. Suché residuum bylo rozpuštěno v dichlormethanu (10 ml), byl přidán triethylamin (1,5 ekv.) a nakonec (*R*)–cinchonidin (1,1 ekv.). Reakční směs byla míchána za pokojové teploty do úplné konverze. Po promytí vodou byla organická fáze sušena (bezv. MgSO₄) a po odpaření byl vzniklý karbamát chromatografován pomocí mobilní fáze s gradientem 10 až 60 % ethylacetátu v petroletheru. Jednotlivé diastereomery byly po oddělení rozpuštěny v dioxanu (5 ml) s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (1 ml) a míchány za pokojové teploty dokud nebyl spotřebován veškerý výchozí karbamát (monitorováno pomocí TLC, obvykle 2 až 4 h). Reakční směsi byly vytřepány mezi vodný roztok Na₂CO₃ a dichlormethan. Po vysušení MgSO₄ a filtraci přes tenkou vrstvu silikagelu byly získány enantiomery 2–amino[6]helicenu v 82% výtěžku (98 % *ee*) pro (*M*)–izomer, resp. 78 % (97 % *ee*) pro (*P*)–izomer.

Příklad 2

2–Amino–15–methyl[6]helicen byl rozdělen na enantiomery stejným postupem jako v Příkladu 1 s tím rozdílem, že jako chirální činidlo byl použit (1*R*,2*S*,5*R*)–2–isopropyl–5–methylcyklohexanol (1,1 ekv.). 2–Amino–15–methyl[6]helicenu v 71% výtěžku (97 % *ee*) pro (*M*)–izomer, resp. 73 % (>99 % *ee*) pro (*P*)–izomer.

Příklad 3

9–Amino[7]helicen byl rozdělen na enantiomery stejným postupem jako v Příkladu 1 s tím rozdílem, že jako chirální činidlo byl použit (*S*)–2–(4–(2–methylpropyl)fenyl)propanol (1,1 ekv.). 2–amino[6]helicenu v 91% výtěžku (98 % *ee*) pro (*M*)–izomer, resp. 86 % (95 % *ee*) pro (*P*)–izomer.

Příklad 4

2-Amino[6]helicen hydrochlorid (0,3 mmol) byl rozpuštěn v suchém DMSO (5 ml) a k reakční směsi byl za pokojové teploty přikapán roztok (*S*)-2-hydroxypropanoátu stříbrného (1 ekv.) v suchém DMSO (5 ml). Z reakční směsi velmi rychle precipituje sraženina (AgCl), která byla po 15 minutách míchání odfiltrována. DMSO byl lyofilizován a odparek chromatografován na silikagelové koloně, isokraticky ve směsi petrolether/ethylacetát 6:1. Po oddělení iontových párů a odpaření rozpouštědla, byly jednotlivé diastereomery promyty zředěným roztokem Na₂CO₃, vysušeny MgSO₄ a odpařeny. Byly získány jednotlivé enantiomery 2-amino[6]helicenu v 51% výtěžku (>99 % *ee*) pro (*M*)-izomer, resp. 60 % (96 % *ee*) pro (*P*)-izomer.

Příklad 5

2-(Methylamino)[6]helicen hydrochlorid byl rozdělen na enantiomery stejným postupem jako v Příkladu 4, jako chirální činidlo byla v tomto případě použita stříbrná sůl *N*-acetylvalinu. Byly získány jednotlivé enantiomery 2-(methylamino)[6]helicenu v 59% výtěžku (98 % *ee*) pro (*M*)-izomer, resp. 64 % (93 % *ee*) pro (*P*)-izomer.

Příklad 6

9-Amino[7]helicen byl rozdělen na enantiomery stejným postupem jako v Příkladu 4, jako chirální činidlo byla v tomto případě použita stříbrná sůl (*S*)-2-(3-benzoylfenyl)propanové kyseliny. Byly získány jednotlivé enantiomery 9-amino[7]helicenu v 66% výtěžku (94 % *ee*) pro (*M*)-izomer, resp. 69 % (96 % *ee*) pro (*P*)-izomer.

Příklad 7

2-Amino[6]helicen (0,3 mmol), triethylamin (2 ekv.), komplex fluoridu boritého s etherem (1 ekv.) a anhydridem kyseliny dibenzoylvinné (1 ekv.) byly rozpuštěny v suchém dichlormethanu (10 ml). Roztok byl následně ponechán míchat za pokojové teploty do úplné konverze, která byla monitorována pomocí TLC (obvykle 3 až 5 h). Reakční směs byla vytřepána vodou, vysušena MgSO₄ a odpařena. Odparek byl chromatografován na silikagelové koloně pomocí mobilní fáze s gradientem od 10 do 60 % ethylacetátu v petroletheru. Jednotlivé diastereomery byly po oddělení rozpuštěny v dioxanu (5 ml), do reakční směsi byl přidán koncentrovaný roztok KOH (20 ekv.) a směs byla zahřívána k varu 6 hodin. Reakční směs byla neutralizována zředěnou HCl (pH = 8 až 9) a vytřepána mezi vodu a dichlormethan. Po vysušení MgSO₄ a filtraci přes tenkou vrstvu silikagelu byly získány enantiomery 2-amino[6]helicenu v 85% výtěžku (>99 % *ee*) pro (*M*)-izomer, resp. 86 % (97 % *ee*) pro (*P*)-izomer.

Příklad 8

2-Amino-15-methyl[6]helicen byl rozdělen na enantiomery stejným postupem jako v Příkladu 7, jako chirální činidlo byl v tomto případě použit chlorid kyseliny (*S*)-2-(5-benzoyl-2-thienyl)propanové. Byly získány jednotlivé enantiomery 2-amino-15methyl[6]helicenu v 47% výtěžku (98 % *ee*) pro (*M*)-izomer, resp. 55 % (96 % *ee*) pro (*P*)-izomer.

Příklad 9

2-Sulfanyl[6]helicen (0,3 mmol), triethylamin (2 ekv.), komplex fluoridu boritého s etherem (1 ekv.) a chlorid (*S*)-2-(5-benzoyl-2-thienyl)propanové kyseliny (1,05 ekv.) byly rozpuštěny v suchém dichlormethanu (10 ml). Roztok byl následně míchán za pokojové teploty do úplné konverze, která byla monitorována pomocí TLC (obvykle 3 až 5 h). Reakční směs byla promyta vodou, vysušena MgSO₄ a odpařena. Odparek byl chromatografován na silikagelové koloně pomocí mobilní fáze s gradientem od 10 do 60 % ethylacetátu v petroletheru. Jednotlivé diastereomery byly po oddělení rozpuštěny v dioxanu (5 ml), do reakční směsi byl přidán

koncentrovaný roztok KOH (20 ekv.) a směs byla zahřívána k varu 6 hodin. Reakční směs byla neutralizována zředěnou HCl (pH = 8 až 9) a vytřepána mezi vodu a dichlormethan. Po vysušení MgSO₄ a filtraci přes tenkou vrstvu silikagelu byly získány enantiomery 2-sulfanyl[6]helicenu v 59% výtěžku (96 % *ee*) pro (*M*)-izomer, resp. 55 % (98 % *ee*) pro (*P*)-izomer.

5

Příklad 10

[6]Helicen-2-ylkarboxylová kyselina (0,3 mmol) byla rozpuštěna v suchém dioxanu (5 ml) a k reakční směsi byl za chladu (0 °C) přikapán roztok methylesteru alaninu (1 ekv.) v suchém dioxanu (5 ml). Reakční směs byla míchána za pokojové teploty, dokud nebyla pomocí TLC pozorována úplná konverze (obvykle 1 h). Reakční směs byla odpařena do sucha, a odparek rozpuštěn v minimálním množství suchého acetonitrilu. Roztok byl poté nanesen na reverzní kolonu. Chromatografie byla provedena isokraticky v čistém acetonitrilu. Po oddělení iontových párů a odpaření rozpouštědla, byly jednotlivé diastereomery vytřepány zředěným roztokem HCl, vysušeny MgSO₄ a odpařeny. Byly získány jednotlivé enantiomery [6]Helicen-2-ylkarboxylové kyseliny v 92% výtěžku (95 % *ee*) pro (*M*)-izomer, resp. 94 % (96 % *ee*) pro (*P*)-izomer.

15

Příklad 11

15-brom[6]helicen-2-ylkarboxylová kyselina byla rozdělena na enantiomery stejným postupem jako v Příkladu 11, jako chirální činidlo byl v tomto případě použit (8*S*,9*R*)-cinchonan-9-ol. Byly získány jednotlivé enantiomery 15-brom[6]helicen-2-ylkarboxylové kyseliny v 86% výtěžku (98 % *ee*) pro (*M*)-izomer, resp. 90 % (96 % *ee*) pro (*P*)-izomer.

25

Příklad 12

[6]Helicen-2-ylkarboxylová kyselina (0,3 mmol) byla rozpuštěna v suchém dioxanu, k reakční směsi byl přidán thionylchlorid (5 ekv.) a směs byla zahřívána 3 hodiny na 65 °C. Rozpouštědlo spolu s přebytečným SOCl₂ bylo odpařeno a odparek byl rozpuštěn v dichlormetanu. Do reakční směsi byl přidán triethylamin (2 ekv.), komplex fluoridu boritého s etherem (1 ekv.) a cinchonidin (1,05 ekv.). Reakční směs byla míchána za pokojové teploty do úplné konverze, následně byla vytřepána vodou, organické fáze byly sušeny MgSO₄ a odpařeny. Odparek byl chromatografován isokraticky na silikagelové koloně, pomocí mobilní fáze ethylacetát/petrolether 8:1. Jednotlivé diastereomery byly po oddělení rozpuštěny v dioxanu (5 ml), do reakční směsi byl přidán koncentrovaný roztok KOH (20 ekv.) a směs byla zahřívána k varu 6 hodin. Reakční směs byla neutralizována zředěnou HCl (pH = 4 až 5) a vytřepána mezi vodu a dichlormethan. Po vysušení MgSO₄ a filtraci přes tenkou vrstvu silikagelu byly získány enantiomery [6]helicen-2-ylkarboxylové kyseliny v 75% výtěžku (96% *ee*) pro (*M*)-izomer, resp. 73 % (>99 % *ee*) pro (*P*)-izomer.

35

Příklad 13

[7]Helicen-9-ylkarboxylová kyselina byla rozdělena na enantiomery stejným postupem jako v Příkladu 13, jako chirální činidlo byl v tomto případě použit *endo*-(1*S*)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol. Byly získány jednotlivé enantiomery [7]helicen-9-ylkarboxylové kyseliny v 62% výtěžku (94 % *ee*) pro (*M*)-izomer, resp. 58 % (96 % *ee*) pro (*P*)-izomer.

45

Příklad 14

15-methylsulfonyl[6]helicen-2-ylkarboxylová kyselina byla rozdělena na enantiomery stejným postupem jako v Příkladu 13, jako chirální činidlo byl v tomto případě použit (*S*)-2-(6-methoxy-naftalen-2-yl)propanol. Byly získány jednotlivé enantiomery 15-methylsulfonyl[6]helicen-2-ylkarboxylové kyseliny v 71% výtěžku (97 % *ee*) pro (*M*)-izomer, resp. 73 % (95 % *ee*) pro (*P*)-izomer.

50

55

Příklad 15

[6]Helicen-2-ylkarbaldehyd (0,3 mmol) byl rozpuštěn v dichlormetanu (5 ml), byl přidán hydrochlorid methylesteru alaninu (1,1 ekv.) a methyl orthoformiát (2 ekv.). Reakce byla míchána za pokojové teploty přes noc. Po dosažení úplné konverze byla reakční směs vytřepána vodným roztokem NaHCO₃, vysušena pomocí MgSO₄ a odpařena. Odparek byl chromatografován isokraticky na silikagelové koloně, pomocí mobilní fáze ethylacetát/petrolether 5:1. Jednotlivé diastereomery byly po oddělení rozpuštěny v tetrahydrofuranu (5 ml), do reakční směsi byla přidána HCl (roztok v isopropanolu, 3 ekv.) a voda (3 ekv.) a směs byla míchána za pokojové teploty přes noc. Reakční směs byla vytřepána zředěnou HCl (1M). Po vysušení MgSO₄ a odpaření byly získány enantiomery [6]helicen-2-ylkarbaldehydu v 83% výtěžku (94 % *ee*) pro (*M*)-izomer, resp. 79 % (97 % *ee*) pro (*P*)-izomer.

Příklad 16

15-chlor[6]helicen-2-ylkarbaldehyd (0,3 mmol) a AlCl₃ (1 ekv.) byl suspendován v minimálním množství dichlormetanu, a do této směsi byl přikapán roztok endo-(*R*)-1,7,7-trimethylbicyklo[2.2.1]heptan-2-aminu (1,05 ekv.) v triethylaminu (5 ml). Reakční směs byla míchána 3 hodiny, načež byla odpařena, odparek rozpuštěn v dichlormetanu a vytřepán vodou. Po vysušení pomocí MgSO₄ a odpaření rozpouštědla byl vzniklý imin chromatografován pomocí mobilní fáze ethylacetát/petrolether 5:1 na silikagelové koloně. Jednotlivé diastereomery byly po oddělení rozpuštěny v tetrahydrofuranu (5 ml), do reakční směsi byla přidána HCl (5M roztok v isopropanolu, 3 ekv.) a voda (3 ekv.) a směs byla míchána za pokojové teploty přes noc. Reakční směs byla vytřepána zředěnou HCl (1M). Po vysušení MgSO₄ a odpaření byly získány enantiomery 15-chlor[6]helicen-2-ylkarbaldehydu v 71% výtěžku (97 % *ee*) pro (*M*)-izomer, resp. 73 % (96 % *ee*) pro (*P*)-izomer.

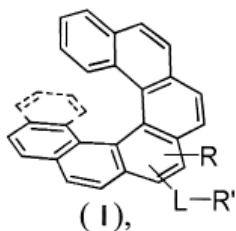
Příklad 17

2-([6]Helicen-2-ylacetaldehyd (0,3 mmol) byl rozpuštěn v dichlormetanu (5 ml), byl přidán hydrochlorid methylesteru alaninu (1,1 ekv.) a methyl orthoformiát (2 ekv.). Reakce byla míchána za pokojové teploty přes noc. Po dosažení úplné konverze byla reakční směs vytřepána vodným roztokem NaHCO₃, vysušena pomocí MgSO₄ a odpařena. Odparek byl chromatografován isokraticky na silikagelové koloně, pomocí mobilní fáze ethylacetát/petrolether 5:1. Jednotlivé diastereomery byly po oddělení rozpuštěny v tetrahydrofuranu (5 ml), do reakční směsi byla přidána HCl (roztok v isopropanolu, 3 ekv.) a voda (3 ekv.) a směs byla míchána za pokojové teploty přes noc. Reakční směs byla vytřepána zředěnou HCl (1M). Po vysušení MgSO₄ a odpaření byly získány enantiomery 2-([6]Helicen-2-ylacetaldehydu v 83% výtěžku (94 % *ee*) pro (*M*)-izomer, resp. 79 % (97 % *ee*) pro (*P*)-izomer.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob separace enantiomerů substituovaných [n]helicenů, kde n = 6,7, **vyznačený tím**, že obsahuje následující kroky:

a) výchozí substituovaný [n]helicen, kde n = 6,7, obecného vzorce I



kde

- 5 R je vybráno ze skupiny sestávající z thiolu, aminu, C1–C4 sulfanylalkylu, C1–C4 alkylaminu, C1–C4 aminoalkylu, amoniové soli, C1–C4 amoniumalkylu, aldehydu, C1–C4 formylalkylu, karboxylu, C1–C4 karboxyalkylu, přičemž R může být vázáno na kterémkoliv kruhu helicenu, a přičemž může být přítomen jeden substituent R nebo více substituentů R, které mohou být stejné nebo různé,
- 10 L je vybráno ze skupiny sestávající z jednoduché vazby, C1–C6 alkylenů, a R' je funkční skupina vybraná ze skupiny sestávající z H, halogenu, a C1–C6 alkoxy skupiny, aminu, aldehydu, karboxylu, halogenidu karboxylu, nitrilu, C1–C6 esteru, amidu, thiolu, sulfidu, sulfoxidu, sulfonátu, sulfinátu, C1–C6 alkylu, C6–C12 arylu, přičemž –L–R' může být vázáno na kterémkoliv kruhu helicenu, a přičemž může být přítomen jeden substituent –L–R' nebo více substituentů –L–R', které mohou být stejné nebo různé,
- 15 se podrobí reakci s chirální sloučeninou vybranou ze skupiny sestávající z následujících sloučenin:
- chirální kyseliny, zejména kyselina (2*R*,3*R*)–2,3–dihydroxybutandiová, (2*R*,3*R*)–2,3–dibenzoyloxybutandiová, (*R*)–2–hydroxypropanová, (*S*)–3–fenyl–2–hydroxypropanová, (*S*)–2–hydroxybutandiová, (*R*)–2–hydroxy–2–fenyloctová, (1*R*)–kafr–10–sulfonová, chirální aminokyseliny, zejména N–acetylvalin, alanin, chirální deriváty arylpropanových kyselin, zejména (*S*)–2–(4–(2–methylpropyl)fenyl)propanová kyselina, (*S*)–2–(6–methoxynaftalen–2–yl)propanová kyselina, (*S*)–2–(3–benzoylfenyl)propanová kyselinu, (*S*)–2–(5–benzoyl–2–thienyl)propanová kyselina,
- 25 soli uvedených chirálních kyselin s alkalickými kovy, kovy alkalických zemin a přechodnými kovy, anhydridy uvedených chirálních kyselin, halogenidy uvedených chirálních kyselin, C1–C4–alkyl estery uvedených chirálních kyselin,
- 30 chirální alkoholy, s výhodou (1*R*,2*S*,5*R*)–2–isopropyl–5–methylcyklohexanol, a alkoholy odvozené od výše uvedených chirálních kyselin, s výhodou vybrané ze skupiny tvořené (*S*)–2–(4–(2–methylpropyl)fenyl)propanolem, (*S*)–2–(6–methoxynaftalen–2–yl)propanolem, (*S*)–2–(5–benzoyl–2–thienyl)propanolem, (2*R*,3*R*)–2,3–dibenzoyloxybutandiolem, chininové alkaloidy, s výhodou (8*□*,9*R*)–6'–methoxycinchonan–9–ol, (3*□*,9*S*)–6'–methoxycinchonan–9–ol, (9*S*)–cinchonan–9–ol, (8*□*,9*R*)–cinchonan–9–ol, endo–(1*S*)–1,7,7–trimethylbicyklo[2.2.1]heptan–2–ol, (1*R*,2*S*,5*R*)–2–isopropyl–5–methylcyklohexanol, (*S*)– nebo (*R*)–1,1'–Bi–2–naftol, (*S*)– nebo (*R*)–cinchonidin, chirální aminy, s výhodou L–aminokyseliny chráněné na C–konci, (*S*)– nebo (*R*)–1,1'–binaftyl–2,2'–diamin, endo–(1*R*)–1,7,7–trimethylbicyklo[2.2.1]heptan–2–amin, a aminy připravené substitucí hydroxylové skupiny u výše uvedených chininových alkaloidů, s výhodou vybrané ze skupiny tvořené (9*S*)–6'–methoxycinchonan–9–aminem, (9*R*)–6'–methoxycinchonan–9–aminem, (9*S*)–cinchonan–9–aminem a (8*□*,9*R*)–cinchonan–9–olem, přičemž se substituovaný [n]helicen, pokud obsahuje substituenty R' schopné reakce s chirálním činidlem použitým v reakci se substituentem R, před touto reakcí podrobí reakci substituentů R' s
- 45 chránícím činidlem,

b) chromatografická separace výsledných diastereomerů,

- c) uvolnění výchozího substituovaného helicenu z rozdělených diastereomerů odstraněním funkčních skupin vzniklých reakcí s chirální sloučeninou.
2. Způsob podle nároku 1, **vyznačený tím**, že v případě amino[n]helicenu se v kroku a) provede reakce s chirálními kyselinami v alkoholech C₁ až C₅, chlorovaných rozpouštědlech, toluenu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, nebo v etherech, za tvorby solí.
3. Způsob podle nároku 1, **vyznačený tím**, že v případě amino [n]helicenu se v kroku a) připraví amidy reakcí s chloridy těchto kyselin, nebo přímo z kyselin, s využitím kaplovacích činidel, s výhodou vybraných ze sloučenin N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu, benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinofosfonium hexafluorofosfátu, bromtripyrrolidinofosfonium hexafluorofosfátu 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorofosfátu, přičemž reakce probíhá v rozpouštědlech dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, dimethylsulfoxidu, toluenu, nebo v etherech.
4. Způsob podle nároku 1, **vyznačený tím**, že v případě amino[n]helicenu se v kroku a) připraví karbamáty reakcí aminohelicenu s chloridem kyseliny uhličitě v etherech, toluenu, dichlormethanu nebo chloroformu, za vzniku [n]helicenylisokyanátu, který dále reaguje s chirálními alkoholy v rozpouštědlech, vybraných ze skupiny zahrnující ethery, toluen, dichlormethan nebo chloroform, v přítomnosti terciárního aminu.
5. Způsob podle nároku 1, **vyznačený tím**, že v případě thio[n]helicenu se v kroku a) připraví thioestery v reakci s chirálními kyselinami nebo jejich chloridy, v dichlormethanu, chloroformu, toluenu nebo etherech, případně za kyselé katalýzy minerálními kyselinami, methansulfonovou kyselinou, trifluormethansulfonovou kyselinou, trifluoroctovou kyselinou.
6. Způsob podle nároku 1, **vyznačený tím**, že v případě karboxylových kyselin odvozených od [n]helicenu se v kroku a) připraví chloridy karboxylových kyselin, a následně se podrobí reakci s chirálními alkoholy nebo s chirálními aminy v rozpouštědlech, vybraných ze skupiny zahrnující dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, toluen, ethery.
7. Způsob podle nároku 1, **vyznačený tím**, že v případě karboxylových kyselin odvozených od [n]helicenu se v kroku a) připraví diastereomerní soli reakcí s chirálními aminy v rozpouštědlech, vybraných ze skupiny zahrnující aceton, dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, toluen, dichlormethan, chloroform.
8. Způsob podle nároku 1, **vyznačený tím**, že v případě [n]helicenylkarbaldehydů se v kroku a) připraví diastereomerní iminy reakcí s primárními chirálními aminy, která probíhá v rozpouštědlech, vybraných ze skupiny zahrnující alkoholy C₁ až C₅, dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, toluen, ethery a chlorovaná rozpouštědla, za kyselé katalýzy, s výhodou v přítomnosti sušidel.
9. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačený tím**, že separace diastereomerů v kroku b) se provádí sloupcovou, preparativní vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií, nebo vysokoúčinnou flash chromatografií na nechirálních stacionárních fázích, přičemž směs diastereomerů se rozpustí v rozpouštědle, kterým jsou zejména C₁ až C₅ alkoholy, chlorovaná rozpouštědla, ethery, C₅ až C₈ alkany, a/nebo ethylacetát, tento roztok se nanese na kolonu s přímou nebo reverzní fází a chromatografuje se mobilní fází, která obsahuje alespoň jednu z následujících složek: C₁ až C₅ alkoholy, chlorovaná rozpouštědla, ethery, C₅ až C₈ alkany, ethylacetát, acetonitril, případně směsi uvedených rozpouštědel, isokraticky nebo s gradientem koncentrace.
10. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačený tím**, že uvolnění výchozího substituovaného helicenu I z diastereomerní čisté sloučeniny v kroku c) se provede reakcí s

alespoň 1 ekvivalentem vody vzhledem k diastereomeru, v přítomnosti katalyzátoru kyselého nebo bazického povahy.