

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 653**

51 Int. Cl.:

C07C 27/00 (2006.01)

C07C 29/10 (2006.01)

C07C 31/125 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07B 51/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.04.2012 PCT/JP2012/060623**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012 WO12144562**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2012 E 12774758 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2700628**

54 Título: **Método de desprotección para grupos hidroxilos protegidos**

30 Prioridad:

21.04.2011 JP 2011095211

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.02.2017

73 Titular/es:

**ASAHI GLASS COMPANY, LIMITED (100.0%)
5-1, Marunouchi 1-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 100-8405, JP**

72 Inventor/es:

**ISHIBASHI, YUICHIRO y
MATSUMURA, YASUSHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 600 653 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de desprotección para grupos hidroxilos protegidos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un método para la desprotección eficaz de un compuesto alcohólico protegido con un grupo t-butildimetilsililo.

Antecedentes de la técnica

10 Hasta ahora, en la realización de diversas reacciones sintéticas orgánicas, ha sido común proteger un grupo hidroxilo alcohólico en un compuesto de partida en una forma inactiva. Normalmente, tal "protección" se lleva a cabo uniendo directamente un compuesto llamado grupo protector a un grupo hidroxilo alcohólico para ser inactivado. Después de la finalización de la reacción necesaria, el compuesto unido al grupo hidroxilo es desconectado, por lo cual el grupo hidroxilo protegido es liberado para estar en el estado inicial. Esta operación es la "desprotección".

Un grupo t-butildimetilsililo (grupo TBS) es conocido como un grupo protector que hace posible la protección y desprotección bajo condiciones relativamente suaves.

15 Un método conocido para la protección con un grupo TBS es, por ejemplo, un método que hace reaccionar t-butildimetilclorosilano e imidazol con un alcohol a temperatura ambiente en un disolvente como dimetilformamida, o un método que hace reaccionar t-butildimetilclorosilano y sulfuro de litio con un alcohol a temperatura ambiente en un disolvente como acetonitrilo, con lo cual el alcohol puede convertirse fácilmente en un TBS éter bajo condiciones suaves. Aquí, el TBS éter representa el alcohol protegido con un grupo t-butildimetilsililo (grupo TBS).

20 El TBS éter es estable bajo condiciones básicas e inerte a una reacción con, por ejemplo, un alcoholato o enolato, un nucleófilo como hidruro de litio y aluminio, un compuesto organometálico tal como n-butillitio, un reactivo de Grignard o hexametildisilazida de litio, o un agente oxidante tal como ácido crómico, y por lo tanto, es ampliamente utilizado como grupo protector para un alcohol en una reacción tal como una reacción aldólica, una reacción de Wittig o una oxidación de Swern. Particularmente, es muy útil como grupo protector para compuestos que son inestables frente a un ácido, entre productos naturales, sus derivados, intermedios, etc. Tales productos naturales incluyen, por ejemplo, sustancias antibióticas tales como β -lactamas, macrólidos, etc., sustancias relacionadas con lípidos tales como prostaglandinas, leucotrienos, etc., ácidos nucleicos y azúcares, fármacos anticancerosos como taxanos, furaquinocinas, etc., ginkgólidos, palitoxinas, etc., y se usan, por ejemplo, en sus derivados o intermedios en muchos casos.

30 Métodos de desprotección para un grupo TBS están resumidos en el documento no patente 1. Métodos comunes de desprotección para un grupo TBS se clasifican en general en un método mediante iones fluoruro y un método mediante un ácido (tal como un ácido de Bronsted o un ácido de Lewis). Como otros métodos, se presentan ejemplos en donde se emplea N-bromosuccinimida, hidruro de isobutil aluminio o complejos de paladio, pero ninguno de ellos es un método que tiene la generalidad de sustratos.

35 El método de desprotección mediante iones fluoruro puede ser, por ejemplo, un método que emplea ácido fluorhídrico, un método que emplea un complejo de amina y fluoruro de hidrógeno, tal como piridina-nHF o trietilamina-nHF, un método que emplea una sal inorgánica tal como fluoruro de cesio, fluoruro potásico, borofluoruro de litio (LiBF_4) o fluoruro amónico, o un método que emplea una sal orgánica tal como fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF). Sin embargo, el ácido fluorhídrico es altamente tóxico y, por lo tanto, no es fácil de manejar. El complejo de amina y fluoruro de hidrógeno es más seguro que el ácido fluorhídrico, pero todavía tiene un posible peligro de liberación de ácido fluorhídrico y es inferior al ácido fluorhídrico en la capacidad como agente de desprotección, y su precio es también elevado. Las sales inorgánicas de fluoruro tienen una solubilidad baja en el disolvente orgánico que es normalmente utilizado en la desprotección, y su capacidad como agente de desprotección es también insuficiente.

40 El fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) es superior a otros agentes de desprotección que tienen iones fluoruro en cuanto a seguridad, a solubilidad en un disolvente orgánicos y a capacidad como agente de desprotección, y, por lo tanto, se usa frecuentemente en desprotección para retirar el grupo TBS.

45 Sin embargo, si se emplea TBAF, una gran cantidad de una sal de amonio permanecerá después de la reacción, y para su separación, es necesario añadir agua y realizar extracción y lavado. Esta operación se convierte en una etapa muy engorrosa particularmente cuando la producción es a gran escala y en consecuencia, no es adecuado para la producción a gran escala.

50 Con el fin de evitar tales etapas de extracción y lavado después de la desprotección, en el documento no patente 2, la sal de amonio es retirada por adición de una resina de intercambio iónico y carbonato cálcico a la solución de la reacción después de la desprotección del grupo hidroxilo alcohólico mediante TBAF, para tener TBAF y otras sales de amonio unidas iónicamente a la resina de intercambio iónico, seguida de filtración. Sin embargo, este método requiere filtración en vez de la etapa de extracción y lavado.

Además, TBAF es un compuesto básico y sus iones fluoruro tienen nucleofilia, por lo cual tiene el inconveniente de que no puede usarse para un compuesto que es débil bajo condiciones básicas o un compuesto que es reactivo con un nucleófilo. Además, TBAF tiene una naturaleza tal que es difícil desproteger un TBS éter que esté estéricamente impedido, por lo que frecuentemente requiere temperaturas elevadas y largos tiempos para la desprotección de un TBS éter de, por ejemplo, un alcohol secundario.

Por otra parte, en la desprotección mediante un ácido de Bronsted o un ácido de Lewis, se considera que un átomo de oxígeno de un alcohol protegido con TBS estará coordinado al protón o ácido de Lewis, y el grupo TBS será retirado. En consecuencia, la velocidad de desprotección depende en gran parte de la fuerza y concentración del ácido empleado. Los principales ácidos próticos para ser empleados para la desprotección a fin de retirar un grupo TBS como se discutió en el documento no patente 1 son los siguientes. Aquí, un número entre paréntesis representa un pKa (en agua) como un índice que muestra la fuerza del ácido, y cuanto menor sea el número, más fuerte es el ácido. En el caso de los llamados ácidos polibásicos que tienen una pluralidad de hidrógenos activos ionizables, se describe el pKa basado en la constante de disociación ácida (K_a) de la primera etapa. Ácido trifluorometanosulfónico (-14), ácido clorhídrico (-8), ácido sulfúrico (-3), ácido metanosulfónico (-3), ácido p-toluensulfónico (-1), una resina de intercambio iónico que tiene un grupo ácido p-toluensulfónico en su extremo, ácido trifluoroacético (0,2), ácido peryódico (1,6), ácido fluorhídrico (3,2), ácido fórmico (3,8), ácido acético (4,8). De acuerdo con el documento no patente 1, un alcohol protegido con un grupo TBS es desprotegido (alta reactividad) en una solución acuosa que tiene un pH como máximo de 4, pero no es desprotegido (baja reactividad) en una solución acuosa que tiene un pH mayor que 4. La desprotección para separar un grupo TBS será fácil usando un ácido fuerte como el ácido trifluorometanosulfónico, pero en el caso de la desprotección de un compuesto que contiene un resto débil a un ácido, es probable que ocurra descomposición durante la desprotección. Por otra parte, si se usa un ácido débil como el ácido acético o ácido fórmico, la desprotección para separar un grupo TBS no puede avanzar suavemente. Para acelerar la reacción, está disponible un método de calentamiento o de aumento de la concentración, pero en tal caso, un compuesto que contiene un resto débil a un ácido puede algunas veces descomponerse. Además, el ácido acético o el ácido fórmico tienen una solubilidad elevada en un disolvente orgánico y también tienen un punto de ebullición elevado, y por lo tanto, en un caso donde no es posible usar una solución acuosa alcalina para la extracción y lavado después de la reacción, por ejemplo, en un caso donde el alcohol objetivo es inestable bajo condiciones alcalinas o en un caso donde el compuesto objetivo en sí mismo es también un ácido, tiene el inconveniente de que la separación del ácido acético o el ácido fórmico suele ser difícil ya sea por el método de extracción y lavado o destilación bajo presión reducida.

En el documento no patente 3, el ácido fórmico es usado para la desprotección para separar un grupo TBS en la síntesis total del producto natural (-)-Lankacidina C. En este caso, el ácido fórmico se hace reaccionar con un producto TBS protegido del alcohol alílico que es un intermedio inestable a los iones fluoruro o fluoruro de hidrógeno, a temperatura ambiente durante 3 horas en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (THF) y agua, para obtener el alcohol desprotegido con un rendimiento del 82%. Sin embargo, como se menciona arriba, el ácido fórmico tiene una solubilidad elevada en un disolvente orgánico y también tiene un punto de ebullición elevado, y a menudo es difícil de separar.

En el documento no patente 4, el ácido peryódico se usa para la desprotección de un grupo TBS en la síntesis total de Indolizomicina. En este caso, se añade una solución acuosa de ácido peryódico a un producto TBS protegido de un alcohol secundario disuelto en tetrahidrofurano (THF) y se hace reaccionar con el mismo a temperatura ambiente durante 8 horas para obtener el alcohol desprotegido. Sin embargo, el ácido peryódico tiene una naturaleza explosiva, y para usarlo a escala industrial, es necesario instalar un equipo a prueba de explosión. Se hace la observación de que hay bibliografía en la que el valor de pKa del ácido peryódico en agua se describe como 1,6 (documento no patente 5), pero en bibliografía posterior, ha sido corregido a 3,3 (documento no patente 6), y en un libro reciente, un valor de 3,3 ha sido adoptado como el pKa (documento no patente 7).

El documento no patente 8 describe un protocolo para la desprotección selectiva de TBDMS éteres usando KHSO_4 en metanol acuoso al 30%.

En el documento de patente 1, la desprotección de un alcohol protegido con el grupo trimetilsililo que puede ser separado más fácilmente que un grupo TBS, se lleva a cabo mediante el ácido oxálico que es un ácido más fuerte que el ácido fórmico. En este documento, la desprotección se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene una pluralidad de grupos hidroxilos protegidos con un grupo TBS y un grupo trimetilsililo en el mismo compuesto, con ácido oxálico en metanol a temperatura ambiente, por lo cual, mientras el grupo trimetilsililo es fácilmente separado, el grupo TBS no es separado. El grupo TBS es separado mediante TBAF o una solución acuosa de ácido fluorosilícico (H_2SiF_6) que es un ácido más fuerte que el ácido oxálico, y se entiende que un grupo TBS no será separado por el ácido oxálico dependiendo del disolvente y las condiciones de temperatura.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de Patente

Documento de Patente 1: US2008/0280859 A1

Documentos no Patente

Documento no Patente 1: "Protective groups in organic synthesis (3rd ed.)"

Documento no Patente 2: Org. Let. 2007, Vol. 9, p 723

Documento no Patente 3: J. Am. Chem. Soc. 1995, Vol. 117, p 8258

5 Documento no Patente 4: J. Am. Chem. Soc. 1993, Vol. 115, p 30

Documento no Patente 5: J. Am. Chem. Soc. 1949, Vol. 71, p 3031

Documento no Patente 6: J. Am. Chem. Soc. 1951, Vol. 73, p 82

Documento no Patente 7: World Encyclopedia (Heibonsha Limited, Publishers), 2nd ed., sección para el ácido peryódico

10 Documento no Patente 8: Org. Let. 2004, Vol. 33, p 1146

Descripción de la invención

Problema técnico

15 Es un objeto de la presente invención desarrollar un nuevo método de desprotección para un grupo hidroxilo alcohólico y así hacer la desprotección lo más eficaz posible para un alcohol que tiene un resto inestable a un ácido, que solía ser difícil de conseguir.

Solución al problema

20 Los presentes inventores han llevado a cabo una investigación con el fin de lograr el objeto arriba indicado y han encontrado que es posible llevar a cabo la desprotección sin descomposición incluso para un alcohol que tiene un resto débil a un ácido por el siguiente método donde el tipo de ácido y el disolvente se seleccionan de manera adecuada. Así, la presente invención proporciona lo siguiente.

- 25 (1) Un método de desprotección que comprende tratar un alcohol que tiene un grupo hidroxilo protegido con un grupo t-butildimetilsililo para separar el grupo t-butildimetilsililo, en presencia de un disolvente, donde la desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido o de una sal de ácido que tiene un pKa de 1,0 a 3,0 en agua, y donde el disolvente es capaz de disolver al menos 1% vol de agua a temperatura ambiente y es un nitrilo.
- (2) El método de acuerdo con (1), donde el pKa del ácido o de la sal de ácido en agua es desde 1,0 a 2,0.
- (3) El método de acuerdo con (1) o (2), donde el ácido es un ácido carboxílico.
- (4) El método de acuerdo con (3), donde el ácido carboxílico tiene al menos dos grupos carboxilo por molécula.
- (5) El método de acuerdo con (3) o (4), donde el ácido carboxílico es ácido oxálico o ácido maleico.
- 30 (6) El método de acuerdo con (1) o (2), donde la sal del ácido es una sal ácida de ácido inorgánico.
- (7) El método de acuerdo con (6), donde la sal ácida de ácido inorgánico es un hidrógeno sulfato de un metal alcalino o amonio.
- (8) El método de acuerdo con (7), donde la sal ácida del ácido inorgánico es hidrogeno sulfato sódico.
- 35 (9) El método de acuerdo con cualquiera de (1) a (8), donde se usa como disolvente, una mezcla de disolventes de un disolvente orgánico y agua.
- (10) El método de acuerdo con (9), donde la proporción de agua en la mezcla de disolventes es $0,01 \leq \text{agua}/(\text{disolvente orgánico} + \text{agua}) \leq 0,8$ por relación de volumen, más preferiblemente la relación de agua a disolvente orgánico es de 0,05 a 0,6 por relación de volumen.
- (11) El método de acuerdo con cualquiera de (1) a (8), donde la temperatura de reacción es de 0 a 100° C.
- 40 (12) El método de acuerdo con cualquiera de (1) a (11), donde el alcohol desprotegido es un alcohol que tiene al menos un resto inestable a un ácido, seleccionado de un resto vinil éter, un resto alil éter, un resto alcohol alílico, un resto acetal, un resto β-hidroxicarbonilo, un grupo tetrahidropiranioloxi, un grupo epoxi, un enlace amida, un enlace éster y un resto polieno.

- (13) El método de acuerdo con cualquiera de (1) a (12), donde el alcohol desprotegido es una prostaglandina que tiene un resto inestable a un ácido, más preferiblemente donde la prostaglandina tiene un resto vinil éter, un resto alil éter, o ambos.

Efectos ventajosos de la invención

- 5 De acuerdo con la presente invención, un alcohol protegido con TBS puede ser eficazmente desprotegido bajo condiciones suaves. Además, de acuerdo con la presente invención, la desprotección se puede hacer de forma estable incluso para un alcohol que tiene un resto inestable a un ácido.

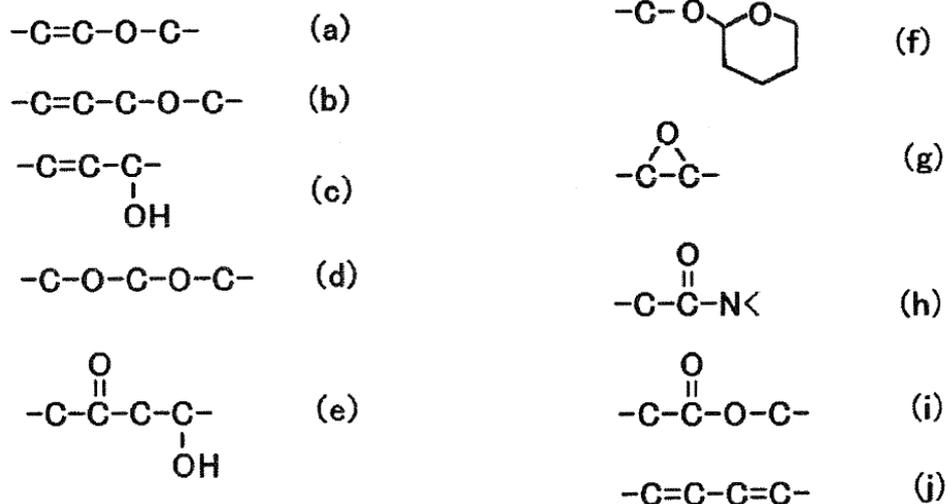
Descripción de realizaciones

Ahora, la presente invención será descrita en detalle

- 10 [Alcohol]

El alcohol que va a ser usado en la presente invención no está particularmente limitado, y por ejemplo, puede ser o un alcohol alifático como 1-octanol o 2-octanol, o un alcohol aromático como fenol o cresol. La presente invención se caracteriza por que es capaz de desproteger un alcohol protegido con TBS sin perjudicar a un resto inestable a un ácido, y en consecuencia, el método de desprotección de la presente invención es aplicable de forma particularmente eficaz a un alcohol que tiene un resto inestable a un ácido. El resto inestable a un ácido puede ser, por ejemplo, un resto vinil éter (a), un resto alil éter (b), un resto alcohol alílico (c), un resto acetal (d), un resto β-hidroxicarbonilo (e), un grupo tetrahidropiranioloxi (f), un grupo epoxi (g), un enlace amida (h), un enlace éster (i) o un resto polieno (j).

Las estructuras esqueléticas de los restos respectivos se muestran abajo.



- 20 A átomos de carbono e hidrógeno en estructuras esqueléticas de arriba, se unen un átomo de carbono, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo), un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de silicio, un átomo de fósforo, un átomo de sulfuro, etc. Un compuesto que tiene el anterior resto de alcohol alílico (c) o resto de β-hidroxicarbonilo (e) puede además tener un grupo hidroxilo. Además, el alcohol puede tener dos o más de estas estructuras esqueléticas.

Entre los alcoholes que tienen las estructuras esqueléticas anteriores, los compuestos que tienen un resto vinil éter (a), un resto alil éter (b), un resto alcohol alílico (c), un resto β-hidroxicarbonilo (e) o un grupo epoxi (g) son particularmente preferidos, ya que estos restos son particularmente inestables a un ácido, y los compuestos que tienen un resto vinil éter (a), un resto alcohol alílico (c) o un resto β-hidroxicarbonilo son los más preferidos.

- 30 Como alcohol a ser usado en la presente invención, se prefiere particularmente una prostaglandina. En la presente invención, la prostaglandina incluye varias prostaglandinas naturales y sus derivados, que son compuestos que tienen al menos un grupo hidroxilo. Muchas de estas prostaglandinas tienen al menos un tipo de los restos anteriormente mencionados inestables a un ácido, junto con un grupo hidroxilo. Particularmente, ellos tienen un resto vinil éter (a), un resto alcohol alílico (c) o ambos. Por eso, en la síntesis de tales prostaglandinas donde se llevan a cabo varias conversiones químicas mientras se protegen sus grupos hidroxilos, seguidas de desprotección para obtener las prostaglandinas que tienen los grupos hidroxilos liberados, es preferible llevar a cabo la desprotección por el método de desprotección de la presente invención.

[Acido y sal de ácido]

En la presente invención, como sustancia ácida para la desprotección, se usa un ácido o una sal del ácido que tienen un pKa de 1,0 a 3,0 en agua. El ácido puede ser un ácido orgánico o un ácido inorgánico. La sal de ácido puede ser también una sal ácida de un ácido orgánico o una sal ácida de un ácido inorgánico.

- 5 Si el pKa del ácido o de la sal de ácido es mayor que 3,0, la reacción de desprotección para separar el grupo TBS tiende a ser lenta, lo que no resulta práctico. Por otro lado, si el pKa es menor que 1,0 la posibilidad de dañar el compuesto inestable a un ácido tiende a incrementarse.

10 Preferiblemente, se usa un ácido carboxílico que tiene un pKa de 1,0 a 3,0 en agua, o una sal ácida de un ácido inorgánico que tiene un pKa de 1,0 a 3,0. Como otras sustancias ácidas, pueden mencionarse ácidos inorgánicos tales como ácido sulfuroso que tiene un pKa de 1,9 en agua, y ácido fosfórico que tiene un pKa de 2,1 en agua,.

[Acido carboxílico]

15 El ácido carboxílico que se va a usar para la desprotección en la presente invención puede ser un ácido carboxílico que tiene un grupo carboxilo por molécula (ácido carboxílico monobásico) o un ácido carboxílico que tiene dos o más grupos carboxilos por molécula (ácido carboxílico polibásico). Además, puede ser un ácido carboxílico saturado o un ácido carboxílico insaturado, y puede tener un grupo reactivo distinto de un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, etc. El ácido carboxílico que tiene un pKa de 1,0 a 3,0 en agua puede ser, por ejemplo, un ácido carboxílico alifático tal como ácido oxálico (pKa: 1,2), ácido dicloroacético (pKa: 1,3), ácido maleico (pKa: 1,9), ácido monocloroacético (pKa: 2,9), ácido monobromoacético (pKa: 2,9), ácido fumárico (pKa: 3,0) o ácido malónico (pKa: 2,8), un ácido carboxílico aromático tal como ácido nitrobenzoico (pKa: 2,2) o ácido ftálico (pKa: 3,0), o un aminoácido como alanina (pKa: 2,4), glicina (pKa: 2,3) o cisteína (pKa: 1,7). Entre ellos, desde el punto de vista de la solubilidad en un disolvente, se prefiere un ácido carboxílico sin grupos amino.

20

[Sal ácida de un ácido inorgánico]

25 La sal ácida de un ácido inorgánico que tiene un pKa de 1,0 a 3,0 en agua es una sal ácida de un ácido inorgánico como el ácido sulfúrico, y el ácido inorgánico es preferiblemente un ácido inorgánico que no contiene halógeno. De modo especialmente preferible, la sal ácida de un ácido inorgánico es un hidrogeno sulfato. El hidrogeno sulfato puede ser, por ejemplo, una sal de un metal alcalino o una sal de amonio tal como hidrogeno sulfato sódico (pKa: 2,0), hidrogeno sulfato potásico (pKa: 2,0) o hidrogeno sulfato amónico (pKa: 2,0). En un caso en que la sal ácida de un ácido inorgánico puede estar en forma de anhídrido o hidrato, puede emplearse cualquiera de ellas. En un caso en que se usa un hidrato, se calcula la cantidad de agua de hidratación contenida en la sal ácida del ácido inorgánico, y la cantidad de agua que se va a usar como disolvente se rebaja en la cantidad correspondiente al agua de hidratación en la sal ácida del ácido inorgánico, por lo cual es posible obtener los mismos resultados que en el caso en que se usa un anhídrido de la sal ácida del ácido inorgánico.

30

35 Entre los ácidos y las sales de ácidos anteriores (ambos pueden de aquí en adelante ser referidos como ácidos en general), aquellos que tienen un pKa de 1,0 a 2,0 en agua son especialmente preferidos en vista de la velocidad de reacción y de que ejercen un daño menor sobre un compuesto inestable a un ácido. Tales ácidos son capaces de llevar a cabo la desprotección sin dañar al alcohol protegido con TBS usando el disolvente descrito después y ajustando la temperatura y el tiempo de reacción.

40 Además, dependiendo de la estructura del alcohol como compuesto objetivo, hay un caso donde no es posible llevar a cabo la extracción y el lavado con una solución acuosa alcalina, y por lo tanto, el ácido es preferiblemente uno que puede ser fácilmente separado por extracción y lavado con agua neutra. Tal ácido puede ser, por ejemplo, un ácido carboxílico dibásico tal como ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico o ácido malónico, o un hidrogeno sulfato como el hidrogeno sulfato sódico, hidrogeno sulfato potásico o hidrogeno sulfato amónico.

45 Ácido oxálico, ácido maleico, hidrogeno sulfato sódico, hidrogeno sulfato potásico e hidrogeno sulfato amónico son los más preferidos, ya que tienen un pKa de 1,0 a 2,0, son excelentes en la capacidad de separación en el momento de la extracción, pueden manipularse fácilmente como sólidos estables a temperatura ambiente y son menos tóxicos para el cuerpo humano o el medio ambiente.

50 El ácido de la presente invención sirve de catalizador para la desprotección, y desde el punto de vista de la fórmula de reacción, no hay límite en la cantidad de ácido. En la práctica, a medida que aumenta la cantidad de ácido añadida, la reacción tiende a avanzar suavemente, pero la posibilidad de reacciones secundarias tiende a incrementarse. También desde el punto de vista del coste de la materia prima, cuanto menor es la cantidad de ácido que se añade, mejor. Así, la cantidad de ácido a ser añadida es preferiblemente de 0,05 a 20, más preferiblemente de 0,1 a 10, lo más preferiblemente de 0,2 a 5, por número de moles de hidrógenos activos/número de moles del alcohol protegido con TBS. Aquí, por hidrógenos activos se entiende átomos de hidrógeno que se ionizan convirtiéndose en protones en la solución de reacción, entre los átomos de hidrógeno contenidos en el ácido.

55

[Disolvente]

En la presente invención, se prefiere usar una mezcla de disolventes de un disolvente orgánico y agua. Al adicionar agua, la reacción de desprotección se acelerará, y es posible suprimir una reacción secundaria tal como la descomposición del sustrato. El mecanismo por el cual tales efectos son desarrollados por la adición de agua, no se entiende con claridad, pero se considera que un intermedio inestable es rápidamente protonado y convertido en un alcohol estable y de esa forma se proporciona un efecto para suprimir una reacción secundaria, y el agua se coordina con el ácido para debilitar la reactividad y de ese modo proporcionar un efecto que permita que la desprotección proceda eficazmente bajo amplias condiciones de temperatura y tiempo.

Para permitir que se desarrollen los efectos de la adición de agua, se puede usar un disolvente orgánico capaz de disolver al menos 1% vol de agua a temperatura ambiente. Es preferible un disolvente orgánico capaz de disolver al menos un 5% vol de agua, y es más preferible un disolvente orgánico capaz de disolver al menos un 20% vol de agua.

El disolvente capaz de disolver al menos 1% vol de agua puede ser, por ejemplo, un nitrilo tal como acetonitrilo o propionitrilo. Desde el punto de vista de la velocidad de reacción y del rendimiento de la desprotección, el acetonitrilo es el más preferido.

Uno de estos disolventes orgánicos puede mezclarse con agua, o una pluralidad de dichos disolventes orgánicos puede mezclarse con agua. La relación de agua a disolvente orgánico es preferiblemente de 0,01 a 0,8, más preferiblemente de 0,05 a 0,6, lo más preferible de 0,1 a 0,4, por relación de volumen de agua/(disolvente orgánico+agua), con el fin de permitir que el alcohol protegido con TBS se disuelva a un cierto nivel en el disolvente, mientras permite que se desarrollen los efectos de adición del agua. La reacción avanza o en un sistema homogéneo donde el disolvente orgánico y el agua están completamente compatibilizados, o en un sistema bifásico donde el disolvente orgánico y una parte del agua están separados. En muchos casos, incluso si el sistema de reacción es un sistema bifásico al comienzo de la reacción, al ir avanzando la reacción, el alcohol desprotegido y el t-butildimetilsilanol se incrementarán y actuarán como un buen disolvente para el sustrato, por lo que el sistema llegará a ser uniforme. Se prefiere un sistema donde la solución llegue a ser uniforme al finalizar la reacción, ya que de este modo la reacción avanza más suavemente.

[Concentración]

Es mejor que la concentración de la solución sea elevada desde el punto de vista de los costes, pero si la concentración es demasiado alta, aumenta la posibilidad de una reacción secundaria indeseable tal como una reacción del propio alcohol desprotegido. Por lo tanto, la concentración en peso de la solución es preferiblemente de 1 a 20%, más preferiblemente de 3 a 15%, más preferiblemente de 5 a 10%. El orden de adición del TBS éter, el disolvente orgánico, agua y el ácido, no está especialmente limitado. Sin embargo, para evitar el contacto del TBS éter y el ácido a una concentración elevada, es preferible añadir el alcohol protegido con TBS o el ácido al final.

[Atmósfera de reacción, temperatura y presión]

La reacción en la presente invención avanza eficazmente en aire o en un gas inerte como nitrógeno o argón. Es preferible llevar a cabo la reacción en aire, por lo que la operación puede ser hecha con más bajos costes. La temperatura de reacción no está especialmente limitada con tal que se encuentre dentro de un intervalo donde el disolvente no solidifique o entre en ebullición. Sin embargo, con miras a reducir el tiempo de reacción y minimizar los daños al sustrato, es preferible de 0 a 100°C, más preferiblemente de 0 a 70°C, lo más preferible de 10 a 60°C. La presión de reacción para esta reacción no está especialmente limitada, con tal que no sea una presión tan baja que el disolvente vaporice, pero se prefiere la presión atmosférica por lo que no habrá restricción con respecto al dispositivo de reacción.

[Tratamiento posterior]

El producto obtenido por el método de desprotección para un alcohol de la presente invención puede ser aislado y purificado por un método que se usa normalmente para el aislamiento y la purificación de compuestos orgánicos habituales. Por ejemplo, la mezcla de reacción puede tratarse con una solución acuosa de cloruro sódico o agua y extraerse con un disolvente orgánico como dietil éter, acetato de etilo, cloruro de metileno o cloroformo. La solución extraída se seca sobre sulfato magnésico anhidro o sulfato sódico anhidro y se concentra para obtener un producto bruto, que se puede purificar por destilación, cromatografía o recristalización, según lo requiera el caso.

50 **Ejemplos**

Los métodos de medida adoptados en la presente invención son los siguientes.

Cromatografía de gases; Agilent Serie 6850 fabricado por Agilent Technologies.

HPLC; Agilent Serie 1200 fabricado por Agilent Technologies. NMR; JNM-AL300, fabricado por JEOL Ltd.

[Ejemplo 1]

A una suspensión preparada mezclando 0,2 g (0,82 mmol) de t-butildimetil(octiloxi)silano como compuesto que tiene 1-octanol protegido con TBS, 12 ml de acetonitrilo y 4 ml de agua, se añadieron 0,66 g (5,7 mmol) de ácido maleico, y seguidamente se agitó en aire a temperatura ambiente. Dos horas después, el líquido resultó ser uniforme, y después de confirmar la desaparición de los materiales de partida por cromatografía en capa fina, se añadieron 10 ml de agua, y seguidamente se extrajo dos veces con 10 ml de cloroformo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener 0,13 g de un líquido, que se analizó por cromatografía de gases y HPLC, con lo que el rendimiento de 1-octanol fue 98%, y no se detectó nada de ácido maleico.

Las características estructurales del 1-octanol fueron las siguientes:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,88 (m, 3H), 1,29-1,55 (m, 12H), 2,40 (s, 1H), 3,60 (t, 2H)

[Ejemplo 2]

A una solución preparada mezclando 0,2 g (0,82 mmol) de t-butildimetil(2-octan-2-iloxi)silano como compuesto que tiene 2-octanol protegido con TBS, 12 ml de acetonitrilo y 4 ml de agua, se añadieron 0,66 g (5,7 mmol) de ácido maleico, y seguidamente se agitó al aire a temperatura ambiente. Dos horas después, el líquido resultó ser uniforme, y después de confirmar la desaparición de los materiales de partida por cromatografía en capa fina, se añadieron 10 ml de agua, y seguidamente se extrajo dos veces con 10 ml de cloroformo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener 0,12 g de un líquido, que se analizó por cromatografía de gases y HPLC, con lo que el rendimiento de 2-octanol fue 96%, y no se detectó nada de ácido maleico.

Las características estructurales del 2-octanol fueron las siguientes:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,89 (m, 3H), 1,18-1,51 (m, 12H), 1,68 (s, 1H), 3,80 (m, 2H)

[Ejemplo 3]

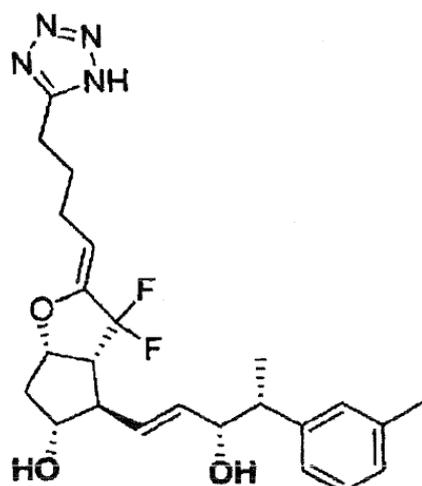
Se llevó a cabo la desprotección del siguiente compuesto 2 como compuesto que tiene el siguiente compuesto 1 protegido con TBS.

A una suspensión preparada mezclando 1,5 g (2,2 mmol) de 4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-t-butildimetilsiloxi-4-(m-tolil)-1-pentenil]-7-t-butildimetilsiloxi-2-oxa-4,4-difluoro-biciclo[3.3.0]octan-3-iliden]-1-(tetrazol-5-il)butano (compuesto 2), 22,5 ml de acetonitrilo y 7,5 ml de agua, se añadieron 0,37 g (3,2 mmol) de ácido maleico, y seguidamente se agitó al aire a temperatura ambiente. 24 horas después, el líquido resultó ser uniforme, y después de confirmar la desaparición de los materiales de partida por cromatografía en capa fina, se añadieron 30 ml de agua, y seguidamente se extrajo dos veces con 30 ml de cloroformo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener 1,1 g de un sólido, que se analizó por NMR, cromatografía de gases y HPLC, con lo que el rendimiento de 4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-hidroxi-4-(m-tolil)-1-pentenil]-7-hidroxi-2-oxa-4,4-difluoro-biciclo[3.3.0]octan-3-iliden]-1-(tetrazol-5-il)butano (compuesto 1) fue 98%, y no se detectó nada de ácido maleico.

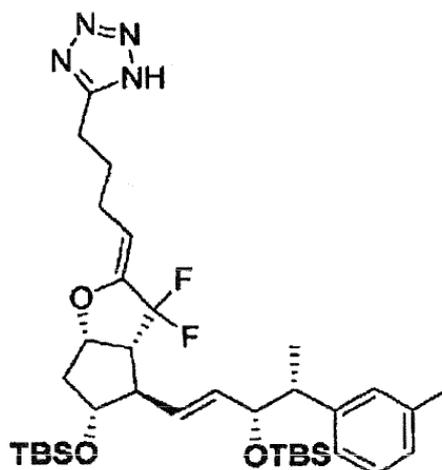
Las características estructurales del compuesto 1 fueron las siguientes:

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,30 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,69 (dddd, $J=14,6, 7,6, 3,0, 2,6$ Hz, 1H), 1,82-1,95 (m, 2H), 2,10-2,16 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,31-2,41 (m, 2H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,72 (q, $J=7,0$ Hz, 1H), 2,93 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,78 (q, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,69 (dt, $J=6,48, 2,96$ Hz, 1H), 4,79 (dt, $J=7,6, 5,0$ Hz, 1H), 5,36-5,46 (m, 2H), 6,95-7,13 (m, 4H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CD_3OD): -116,6 (d, $J=250,5$ Hz), -84,8 (ddd, $J=251,9, 17,3, 14,4$ Hz).



Compuesto 1



Compuesto 2

[Ejemplo 4]

5 A una suspensión preparada mezclando 1,5 g (2,2 mmol) de 4-[(Z)-(1S,5R,6R, 7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-t-butildimetilsiloxi-4-(m-tolil)-1-pentenil]-7-t-butildimetilsiloxi-2-oxa-4,4-difluoro-biciclo[3.3.0]octan-3-iliden]-1-(tetrazol-5-il) butano (el compuesto 2 anterior), 27 ml de acetonitrilo y 3 ml de agua, se añadieron 0,60 g (4,4 mmol) de hidrogeno sulfato sódico monohidratado, y seguidamente se agitó al aire a temperatura ambiente. 24 horas después, el líquido resultó ser uniforme, y después de confirmar la desaparición de los materiales de partida por cromatografía en capa fina, se añadieron 60 ml de bicarbonato sódico al 1,2% en agua, y seguidamente se lavó tres veces con 27 ml de heptano. A la fase líquida mixta de acetonitrilo-agua, se añadieron 1,2 g de hidrogeno sulfato sódico, y seguidamente se extrajo con 27 ml de acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con 30 ml de una solución acuosa de cloruro sódico al 5%. La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener 1,1 g de un sólido, que se analizó por NMR, cromatografía de gases y HPLC, con lo que el rendimiento de 4-[(Z)-(1S,5R,6R,7R)-6-[(1E,3R,4R)-3-hidroxi-4-(m-tolil)-1-pentenil]-7-hidroxi-2-oxa-4,4-difluoro-biciclo[3.3.0]octan-3-iliden]-1-(tetrazol-5-il)butano (el compuesto 1 anterior) fue 98%.

[Ejemplos 5 a 12 y ejemplos comparativos 1 a 5]

20 La reacción se llevó a cabo bajo las mismas condiciones que en el ejemplo 3 excepto que se modificaron respectivamente el tipo de ácido, la cantidad de ácido, el disolvente, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción (Ejemplos 5 a 12). Además, usando un ácido distinto del ácido de la presente invención, la reacción fue igualmente llevada a cabo bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 3 (Ejemplos comparativos 1 a 5).

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

En la Tabla 1, las abreviaturas, etc. son las siguientes.

NaHSO₄: hidrogeno sulfato sódico monohidratado

TfOH: ácido trifluorometano sulfónico

25 AN: Acetonitrilo

THF: Tetrahidrofurano

*1: El compuesto 2 experimentó descomposición.

*2: La reacción no avanzó.

Tabla 1

	Tipo de ácido	Relación molar (ácido/compuesto 2)	Disolvente	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (hr)	Rendimiento del compuesto 1 (%)
Ej. 5	ácido maleico	1,5	AN:agua = 3:1	Temp. ambiente	28	>99
Ej. 6	ácido maleico	14	AN:agua = 3:1	60	2	89
Ej. 7	ácido oxálico	1,5	AN:agua = 3:1	Temp. ambiente	95	>99
Ej. 8	ácido oxálico	14	AN:agua = 3:1	Temp. ambiente	44	95
Ej. 9	NaHSO ₄	2	AN:agua = 3:1	Temp. ambiente	126	>99
Ej. 10	NaHSO ₄	2	AN:agua = 9:1	Temp. ambiente	24	>99
Ej. 11	NaHSO ₄	2	AN:agua = 19:1	Temp. ambiente	7	98
Ej. 12	NaHSO ₄	2	AN:agua = 19:1	40	8	95
Ej. comp. 1	ácido sulfúrico	14	Metanol	Temp. ambiente	3	22 ^{*1}
Ej. comp. 2	TfOH	14	THF	0	3	0 ^{*1}
Ej. comp. 3	TfOH	14	Cloruro de metileno	Temp. ambiente	3	0 ^{*1}
Ej. comp. 4	ácido cítrico	14	Metanol	Temp. ambiente	24	0 ^{*2}
Ej. comp. 5	ácido fórmico	14	AN:agua = 1:1	Temp. ambiente	100	0 ^{*2}

[Ejemplo 13]

5 A una suspensión preparada mezclando 1,0 g (2,5 mmol) de bis TBS éter de 3-fenoxipropano-1,2-diol, 18 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua, se añadieron 0,72g (5,0 mmol) de hidrogeno sulfato sódico monohidratado, y seguidamente se agitó al aire a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de confirmar la desaparición de los materiales de partida por cromatografía en capa fina, se añadieron 18 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico en agua y 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y seguidamente se extrajo dos veces con 18 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener 0,38 g de un líquido, que se analizó por cromatografía de gases y NMR, con lo que el rendimiento de 3-fenoxipropano-1,2-diol fue 88%.

10 Las características estructurales del 3-fenoxipropano-1,2-diol fueron las siguientes:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,49 (bs, 1H), 3,69-3,83 (3H), 3,96 (d, 2H), 4,07 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,24 (m, 2H).

[Ejemplo comparativo 6]

15 A una solución preparada por adición de 0,51 g (1,29 mmol) del bis TBS éter del 3-fenoxipropano-1,2-diol a 10 ml de tetrahidrofurano (THF), se añadieron 3,8 ml (3,8 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio , y seguidamente se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de confirmar la desaparición de los materiales de partida por cromatografía en capa fina, se añadieron 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico en agua fueron añadidos, y seguidamente se extrajo dos veces con 10 ml de acetato de etilo y luego lse lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se concentró a presión
20 reducida para obtener 0,45 g de un líquido, que se analizó por cromatografía de gases y NMR, con lo que el rendimiento de 3-fenoxipropano-1,2-diol fue 89%. En el producto bruto formado, la sal de tetrabutilamonio estaba contenida en una cantidad de 1,2 veces por mol del 3-fenoxipropano-1,2-diol.

Aplicabilidad Industrial

25 Mediante el uso del método de desprotección de la presente invención, es posible proteger varios alcoholes con TBS y llevar a cabo diversas reacciones, y es posible de este modo diversificar los diseños de reacción. En particular, el método de la presente invención contribuye de manera eficaz al diseño de reacciones de alcoholes que tienen restos inestables a ácidos (por ejemplo un alcohol que tiene un vinil éter en su molécula).

REIVINDICACIONES

1. Un método de desprotección que comprende tratar un alcohol que tiene un grupo hidroxilo protegido con un grupo t-butildimetilsililo para separar el grupo t-butildimetilsililo, en presencia de un disolvente, donde la desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido o una sal de ácido que tiene un pKa de 1,0 a 3,0 en agua, y donde el disolvente es capaz de disolver al menos 1% vol de agua a temperatura ambiente y es un nitrilo.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el pKa del ácido o de la sal de ácido en agua es de 1,0 a 2,0.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el ácido es un ácido carboxílico.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, donde el ácido carboxílico tiene al menos dos grupos carboxilo por molécula.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, donde el ácido carboxílico es ácido oxálico o ácido maleico.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la sal de ácido es una sal ácida de un ácido inorgánico.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde la sal ácida de ácido inorgánico es un hidrogeno sulfato de un metal alcalino o amonio.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, donde la sal ácida de ácido inorgánico es hidrogeno sulfato sódico.
9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde como disolvente, se usa una mezcla de disolventes de un disolvente orgánico y agua o una pluralidad de disolventes orgánicos y agua.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, donde la proporción de agua en la mezcla de disolventes es $0,01 \leq \text{agua} / (\text{disolvente orgánico} + \text{agua}) \leq 0,8$ por relación de volumen.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, donde la proporción de agua en la mezcla de disolventes es $0,05 \leq \text{agua} / (\text{disolvente orgánico} + \text{agua}) \leq 0,6$ por relación de volumen.
12. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la temperatura de reacción es de 0 a 100 °C.
13. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el alcohol protegido es un alcohol que tiene al menos un resto inestable a un ácido, seleccionado de un resto vinil éter, un resto alil éter, un resto alcohol alílico, un resto acetal, un resto β -hidroxicarbonil, un grupo tetrahidropiraniloxi, un grupo epoxi, un enlace amida, un enlace éster y un resto polieno.
14. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el alcohol desprotegido es una prostaglandina que tiene un resto inestable a un ácido.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, donde la prostaglandina tiene un resto vinil éter, un resto alil éter, o ambos.