

Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-0756-12**Chirálné epoxidy, jednoduché enantiomerne syntony na prípravu enantiomerne čistých produktov**Zodpovedný riešiteľ **Ing. Vladimír Žvak, CSc..**Príjemca **TAU-CHEM, s.r.o.****Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený**

1. TAU-CHEM, s.r.o
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

- 1.
- 2.
- 3.

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

1. 0
- 2.
- 3.

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Synthesis of Versatile Chiral Synthons from Optically Enriched 1,2-Epoxy-5-hexenes. 18th Tetrahedron Symposium 27.-30.06.2017, Budapešť 2017, Babjaková, Babjak
2. (R)-1,2-Epoxy-5-hexen as starting material for synthesis of two Eribulin fragments, Babjaková, Babjak, Žvak, Gracza, Smolenice 2016
3. 1,2-Epoxy-5-hexen v priemyselnej syntéze bioaktívnych zlúčenín, písomná práca k dizertačnej skúške, RNDr. Babjaková, december 2016
- 4.
- 5.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu sú uplatnené vo výrobnej a výskumnej činnosti firmy TAU-CHEM. Zaradenie nových produktov do katalogu. Zhodnotenie tzv. odpadných zložiek na produkty so zaujímavým obchodným potencialom. Rozpracovanie syntéz API (alogliptín, Eribulín, APD371) na báze (R) resp. (S)-1,2- epoxy-5-hexénu

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku

(max. 20 riadkov)

Práce na projekte sme formálne rozdelili do dvoch častí: Laboratorný výskum a technologický výskum.

Sumarizácia poznatkov technologického výskumu:

A, zhodnotenie "odpadového diolu" na chirálny 1,2-epoxy-5-hexen v podmienkach medzifázovej katalýzy (tetrabutylamníum bromid PT katalyzátor). Retencia konfigurácie na asymetrickom centre. (2014). Zvládnutie uvedenej transformácie ako "one pot reaction"(2014) Enantioméren nadbytok ee, (S)-1,2-Epoxy-5-hexenu 90%, výťažok 70 % (2014).

Zhodnotenie takto pripraveného epoxidu hydrolytickou kinetickou resolúciou na (S)-(-)-1,2-Epoxy-5-hexen vo výťažku 90% enantiomernej čistote ee 99%+, chemickej čistote 99%+. (2014)

B, Úspešný vývoj technológie zhodnotenia "odpadového diolu"s inverziou konfigurácie na asymetrickom centre (2015)

C: HKR 1,2-Epoxy-5-hexenu s 50 kg východiskovej látky (up scale).

D:Optimalizácia výroby (5R)-5-(3-butenyl)-tetrahydro-2-furanonu v kilogramových množstvách, Fragment I Halavenu (2016)

E: Optimalizácia výroby 2-(R)-5-oxo-(2-tetrahydropyranyl)-1,2-epoxypentanu v kilogramových množstvách. Fragment II Halavenu (2016)

F: Optimalizácia výroby (1S,2S,5R) bicyklo(3,1,0)hexan-2-olu. Intermediat API AMD271, (2016)

Sumarizácia poznatkov laboratórneho výskumu:

A: Zvládnutie syntézy (5R)-5-(3' butenyl)-tetrahydro-2-furanone v 100g množstvách. Produkt je kľúčový intermediat v syntéze rastlinného hormónu (+)-giberelovej kyseliny zlepšujúceho klíčivosť rastlín, (2014)

B: Zvládnutie hydrolytickej kinetickej resolúcie diepoxidov. (2014)

C: Zvládnutie syntézy komerčne zaujímavého (R)-2-(2-bromoetyl)oxirán a (R)-1,4-dibromo-bután-2-ol. Významný v syntéze spirozlúčenín využívaných vo farmaceutickom priemysle (2014)

D: Vyriešenie novej syntézy (R)-1,2-Epoxyheptan-olu, kľúčového intermediatu pri príprave API (2015)

E: Zvládnutie syntézy bicyklo(3,1,0)hexán-2-ónu, kľúčového intermediátu API firmy ArenaPharmaceutical (2015)

F: Syntéza dvoch kľúčových intermediatov (5R)-5-(3-butenyltetrahydro-2-furanonu (originálna cesta) a 6-heptin-1,4-diolu v príprave onkologického API Halaven (2015,2016)

G: Vypracovanie nového postupu prípravy piliferolidu B z 1,2-Epoxy-7-oktenu (2014-2015-2016)

H: Vypracovanie novej cesty prípravy (R)-3-Aminopiperidínu, kľúčového intermediatu API Alogliptín z 5-hexen-1,2-diolu. odpadného produktu pri syntéze 1,2-epoxy-5-hexenu. 2017

Sumarizácia poznatkov technologického výskumu:

A, zhodnotenie "odpadového diolu" na chirálny 1,2-epoxy-5-hexen v podmienkach medzifázovej katalýzy (tetrabutylamníum bromid PT katalyzátor). Retencia konfigurácie na asymetrickom centre. (2014). Zvládnutie uvedenej transformácie ako "one pot reaction"(2014)

Enantiomérny nadbytok ee, (S)-1,2-Epoxy-5-hexenu 90%, výťažok 70 % (2014).
 Zhodnotenie takto pripraveného epoxidu hydrolytickou kinetickou resolúciou na (S)-(-)-1,2-Epoxy-5-hexen vo výťažku 90% enantiomernej čistote ee 99%+, chemickej čistote 99%+. (2014)

B, Úspešný vývoj technológie zhodnotenia "odpadového diolu"s inverziou konfigurácie na asymetrickom centre (2015)

C: HKR 1,2-Epoxy-5-hexenu s 50 kg východiskovej látky (up scale).

D:Optimalizácia výroby (5R)-5-(3-butenyl)-tetrahydro-2-furanonu v kilogramových množstvách, Fragment I Halavenu (2016)

E: Optimalizácia výroby 2-(R)-5-oxo-(2-tetrahydropyranyl)-1,2-epoxypentanu v kilogramových množstvách. Fragment II Halavenu (2016)

F: Optimalizácia výroby (1S,2S,5R) bicyklo(3,1,0)hexan-2-olu. Intermediat API AMD271, (2016)

Sumarizácia poznatkov laboratórneho výskumu:

A: Zvládnutie syntézy (5R)-5-(3' butenyl)-tetrahydro-2-furanone v 100g množstvách. Produkt je kľúčový intermediat v syntéze rastlinného hormónu (+)-giberelovej kyseliny zlepšujúceho klíčivosť rastlín, (2014)

B: Zvládnutie hydrolytickej kinetickej resolúcie diepoxidov. (2014)

C: Zvládnutie syntézy komerčne zaujímavého (R)-2-(2-bromoetyl)oxirán a (R)-1,4-dibromo-bután-2-ol. Významný v syntéze spirozlúčenín využívaných vo farmaceutickom priemysle (2014)

D: Vyriešenie novej syntézy (R)-1,2-Epoxyheptan-olu, kľúčového intermediatu pri príprave API (2015)

E: Zvládnutie syntézy bicyklo(3,1,0)hexán-2-ónu, , kľúčového intermediátu API firmy ArenaPharmaceutical (2015)

F: Syntéza dvoch kľúčových intermediatov (5R)-5-(3-butenyltetrahydro-2-furanonu (originálna cesta) a 6-heptin-1,4-diolu v príprave onkologického API Halaven (2015,2016)

G: Vypracovanie nového postupu prípravy piliferolidu B z 1,2-Epoxy-7-oktenu (2014-2015-2016)

H: Vypracovanie novej cesty prípravy (R)-3-Aminopiperidínu, kľúčového intermediatu API Alogliptín z 5-hexen-1,2-diolu. odpadného produktu pri syntéze 1,2-epoxy-5-hexenu (2016,2017).

CH: Optimalizácia podmienok prípravy 4-pentenolu, bicyklo(3,1,0)hexán-2olu a (5R)- 5-(3-butenyl)tetrahydrofuran-2-onu vo flow reaktore (2016 a 2017)

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

We have formally divided the work on the project into two parts: Laboratory Research and Technology Research.

Summarizing the findings of technological research:

A, evaluation of the "waste diol" to chiral 1,2-epoxy-5-hexene under the conditions of the interfacial catalysis (tetrabutylammonium bromide PT catalyst). Configuration retention on an asymmetric center. (2014) . Managing the transformation as "one pot reaction" (2014). Enantiomeric excess of ee, (S) -1,2-epoxy-5-hexene 90%, yield 70% (2014). Evaluation of the thus prepared epoxide by hydrolytic kinetic resolution to (S) - (-) - 1,2-Epoxy-5-hexene in 90% yield, enantiomeric purity 99% +, chemical purity 99% + (2014))

B, Successful development of the "waste diol" recovery technology with inversion of configuration at an asymmetric center (2015)

C. HKR of 1,2-Epoxy-5-hexene scaling up to 50 kg of starting material

D, Optimization of the production of (5R) -5-(3-butenyl)-tetrahydro-2-furanone in kilogram scale, Fragment I Halaven (2016)

E, Optimization of production of 2- (R) -5-oxo- (2-tetrahydropyranyl) -1,2-epoxypentane in kilogram scale. Fragment II Halaven (2016)

F: Optimization of the production of (1S, 2S, 5R) bicyclo (3,1,0) hexan-2-ol in kilogram scale Intermediate API AMD271 (2016)

Summarizing the findings of laboratory research

A, Mastering the synthesis of (5R) -5- (3'-butenyl) -tetrahydro-2-furanone in 100g quantities. The product is a key intermediary in the synthesis of (+) - gibberellic acid-enhancing plant germination (2014)

B, Managing hydrolytic kinetic resolution of diepoxides. (2014)

C, Managing the synthesis of commercially interesting (R) -2- (2-bromoethyl) oxirane and (R) -1,4-dibromobutan-2-ol. Significant in synthesis of spiro-compounds used in the pharmaceutical industry (2014)

D: Resolution of the new synthesis of (R) -1,2-Epoxyheptanal, key intermediate in the preparation of API (2015)

E, Mastering the synthesis of Bicyclo (3,1,0) Hexan-2-one, the Key Intermediate API from ArenaPharmaceutical (2015)

F: Synthesis of two key intermediates in the preparation of oncological API Halaven (2015,2016) (5R) -5- (3-butenyl)tetrahydro-2-furanone (original route) and 6-heptin-1,4-diol

G: Development of a new process for the preparation of piliferolide B from 1,2-epoxy-7-octene (2014-2015-2016)

H: Development of a new route for the preparation of (R) -3-aminopiperidine from 5-hexene-1,2-diol. by-product of the synthesis of 1,2-epoxy-5-hexene, a key intermediate API Alogliptin

CH: Optimization of conditions for the preparation of 4-pentenol, bicyclo (3,1,0) hexan-2-ol and (5R) -5- (3-butenyl)tetrahydrofuran-2-one in flow reactor (2016-2017)

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

Ing. Vladimír Žvak, CSc.

V Bratislave 30.10.2017

Štatutárny zástupca príjemcu

Neil Byland

V Bratislave 30.10. 2017

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu