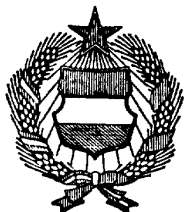


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 189 582

A bejelentés napja: (22) 1982. 05. 20.

(21) 1618/82

A bejelentés elsőbbsége: (33) (32) (31)
US: 1981. 05. 21. (266 004)

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 10. 28.

Megjelent: (45) 1988. XI. 30.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 C 49/597
C 07 C 53/134
C 07 C 147/107

Feltaláló(k): (72)

FLOYD Jr. Middleton Brawner, vegyész, Suffern, New York, US

Szabadalmaz: (73)

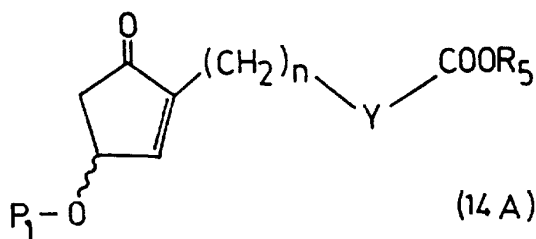
American Cyanamid Company, New Jersey, US

(54) ELJÁRÁS 7-(4-SZUBSZTITUÁLT-CIKLOPEN-2-ÉN-1-ON-2-IL)-HEPT-2-TRANSZ-ENOÁTOK,
2-ARILTIO-ALKÁN-DIKARBONSAVAK ÉS EZEK FURILSZÁRMAZÉKAI ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással előállított (14A) általános képletű köztitermékek képletében n értéke 3, 4 vagy 5, R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, P₁ jelentése hidrogénatom vagy tri(1-4 szénatomos)alkil-szilil-csoport, Y jelentése kétértékű (a) képletű vagy (b) általános képletű csoport, utóbbi képletben Aril jelentése fenilcsoport.

A fenti köztitermékeket biológiailag aktív prosztaglandinszármazékok előállítására használják.



A találmány tárgya eljárás olyan új vegyületek előállítására, amelyeket a (11) képletű 1-metil-16,16-dimetil-11 α ,15 α -dihidrox-9-oxo-2,13-transz, transz-prosztadienoát és racém elegyei, valamint származékai előállításában mint köztitermékeket használhatunk. A (11) képletű vegyületnek ismeretlen menstruációt és szülést időben megindító, valamint abortív hatása van, Matsumoto és munkatársai [Abstracts of the Fourth International Prostaglandin Conference, May 27–31, 1979, p. 77 és Prostaglandins 15, 907 (1978)] szerint.

A találmány tárgya tehát új eljárás új köztitermékek előállítására.

A találmány szerinti eljárás kiindulási anyagai a (12) általános képletű 2-aril-tio-alkán-diészter és vegyes savészter köztitermékekből állíthatók elő. A (12) általános képletben n értéke 3–5 lehet, R₁ jelentése hidrogénatom vagy R₂ csoport, R₂ és R₃ jelentése egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoport, és Aril jelentése fenil-csoport.

A találmány szerinti eljárás kiindulási anyagai a (13) általános képletű új furán-származék köztitermékek. A (13) általános képletben R₄ jelentése hidrogénatom, W jelentése kétértékű karbonil- (—CO—) vagy karbinol-csoport (—CHOH—), és Aril jelentése és n értéke a fenti.

A fenti (13) általános képletű vegyületekből a találmány szerinti eljárással a (14A) általános képletű új ciklopentenon köztitermékek állíthatók elő. A (14A) képletben R₅ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport, Y jelentése kétértékű, telítetlen (a) képletű csoport vagy egy (b) általános képletű kétértékű csoport, P₁ jelentése hidrogénatom vagy trialkil-szilil-védőcsoport, például trimetil-szilil- vagy dimetil-terc-butil-szilil-csoport.

A P₁ csoportra jellemző, hogy az alább ismertetett 1,4-addíciós reakció körülményei között – amelyben az olyan (14A) általános képletű vegyületeket alakítjuk át, amelyek képletében Y jelentése (a) képletű csoport – stabil védőcsoportot képez, és a reakció lejárásodása után – rendszerint enyhe savas kezeléssel – a képződött prosztaglandin-termék elbomlása nélkül eltávolítható.

Abban az esetben, mikor a (14A) általános képletben P₁ és R₅ egyaránt hidrogénatomot és Y (a) képletű csoportot jelent, a vegyület azonos a 4 061 670. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom 12. oszlopában leírt (23) és (24) képletű vegyületek 5-cisz-izomerjeiből levezethető 2-transz-izomerek racém elegyével.

A találmány szerinti új eljárás során a (12) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy 2-halogén-alkándioát-diésztert valamely alkálifém-tio-(monociklusos)aril-származékkal reagáltatunk. A kapott 2-aril-tio-alkándioát-diészterről a szterikusan kevésbé gátolt észtercsoportot ezután hidrolizissal – előnyösen valamely erős bázissal – lehasítjuk, vegyes sav-észtert kapva. Az utóbbit azután egy anhidriddel vagy savhalogeniddel reagáltatva vegyes anhidridet kapunk, amelyet viszont furánnal reagáltatunk, olyan (13) általános képletű acil-furán-származékot kapva, amelynek képletében W karbonil-csoportot jelent. A karbonil-csoportot ezután egy alkalmas redukálószerrel – előnyösen egy bór-hidriddel – karbinol-csoporttá redukáljuk,

vagyis olyan (13) általános képletű vegyületet kapunk, amelynek képletében W—CHOH— csoportot jelent. A karbinol-maradékot ezután sav-katalizálta átrendeződésnek és izomerizációnak vetjük alá, majd a kapott vegyületet kívánt esetben észterezzük. A reakciók eredményeként egy (14B) általános képletű 3-hidroxi-izomer köztitermékben keresztül egy (14A) általános képletű 4-hidroxi-ciklopentenon-származékot – amelynek képletében Y egy (b) általános képletű csoportot jelent – kapunk. A (b) általános képletű aril-tio-csoportot ezután aril-szulfoxid-csoporttá oxidáljuk, majd a (14A) általános képletű 2-transz-olefin-vegyületet (amelyben Y jelentése (a) képletű csoport) egy szerves persavval végzett hőbontással alakítjuk ki.

A ciklopentenon 4-helyzetű hidroxil-csoportját ezután (további reakciók esetén) megfelelő P₂ védőcsoporttal védjük.

A kapott (14A) általános képletű vegyületeket prosztaglandinszármazékok előállítására használhatjuk fel.

Meglepő módon úgy találtuk, hogy a prosztaglandin-típusú vegyületek β -láncát a (14A) általános képletű vegyületek – amelyek képletében Y jelentése (a) képletű csoport – 3-ciklopentenonil-helyzetében egy lítium-réz-reagenssel, vagy annak reakcióképes származékával kialakíthatjuk. A fenti reagens képes a (15) általános képletű prosztaglandin β -láncot – a képletben P₂ egyértékű védőcsoportot jelent – a megfelelő helyre beépíteni. A reakció terméke a (16) általános képletű vegyület – a képletben m értéke 2–4 lehet, P₂ és P₃ egyértékű védőcsoportot jelent és n jelentése az előzőek szerinti –. A fenti lítium-réz-reagenseket vagy azok reakcióképes származékait például a [J. Org. Chem. 43, 3450 (1978)] irodalmi helyen találjuk. A P₂ védőcsoportnak ugyanazon tulajdonságokkal kell rendelkeznie, mint az előzőekben ismertetett P₁ védőcsoportnak, és jelentése független a P₂ egyidejű jelentésétől.

Ezután a P₂ és P₃ védőcsoportokat hidrolizissal eltávolítva racém elegyhez jutunk. Abban az esetben, ha (16) általános képletben n értéke 4, m értéke 3 és R₅ jelentése metil-csoport, a termék a (11) képletű vegyület 11 α -hidrox-15 α , β -hidrox-izomerjeinek elegye. Az elegyet kromatográfiásan rezorválhatjuk az egyes izomerekre, és d1-metil-16,16-dimetil-11 α ,15 α -dihidrox-9-oxo-2,13-transz, transz-prosztadienoátot izolálhatunk belőlük.

A pontozott vonal a képletekben azt jelenti, hogy a szubsztituensek α -konfigurációban, azaz a ciklopentenonil-gyűrű síkja alatt helyezkednek el.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek közül sok vegyület aszimmetria-centrummal rendelkezik, ezért racém elegyként vagy egyedi enantiomerek formájában állíthatók elő. A racém elegyet kívánt esetben a megfelelő reakciólépésnél rezorválhatjuk szakemberek által ismert módszerekkel, hogy a kívánt egyedi enantiomert nyerjük. Természetesen mind a racém elegyek, mind az egyes enantiomerek előállíthatók a találmány szerinti eljárással.

A találmány szerinti eljárás kiindulási anyagaina (101) általános képletű 2-halogén-alkán-diészterből állíthatjuk elő – a képletben Halo jelentése

klór-, bróm- vagy jódatom -. A 2-bróm-dietil-észter előállítása a [Ber. 89, 51, (1956)] irodalmi helyen található.

A teljes eljárást az A. reakcióvázlattal szemléltetve ismertetjük.

Az A. reakcióvázlat szerint a (101) általános képletű 2-halogén-diésztert az A reakciólépésben egy (102) általános képletű alkálifém-tio-aril-oxiddal reagáltatjuk, (103) általános képletű 2-aril-tio-alkándioátot kapva. Az alkálifém (AM₁) nátrium-, kálium- vagy lítiumatom lehet. A tio-aril-oxid aril részének jelentése azonos az Aril jelentésre megadottal. A reakciót előnyösen alkoholos oldatban hajtjuk végre.

A B lépésben a (103) általános képletű 2-aril-tio-vegyületet hidrolizálva a (104) általános képletű monoésztert kapjuk, a sztérikusan hozzáférhetőbb észtercsoport hasad le a hidrolízis során. A hidrolízist előnyösen egy erős hidroxiddal végezzük.

A (104) általános képletű monoésztert a C lépésben egy (105A) általános képletű anhidriddel vagy egy (105B) általános képletű savhalogeniddel reagáltatva a (106) általános képletű vegyes anhidridet állítjuk elő. A (105A) illetve (105B) általános képletű reagensek képletében R₆ és R₇ jelentése adott esetben halogénatommal helyettesített 1-3 szénatomos alkilcsoport lehet, R₆ jelentése előnyösen azonos R₇ jelentésével, de attól különbözhet is. Előnyösen például a (F₃C—CO)₂O képletű reakcióképes anhidridet használjuk.

A (106) általános képletű vegyes anhidridet a D reakciólépésben furánnal reagáltatjuk, (107) általános képletű új acil-furán-származékot kapva.

A (107) általános képletű vegyületet az E reakciólépésben hidrolizáljuk, a reakció terméke a (108) általános képletű acil-furánsav.

A C, D és E reakciólépéseket adott esetben és előnyösen egyetlen reakcióelegyben végezhetjük, a (106) és/vagy (107) általános képletű köztitermékek elválasztása nélkül.

Az F lépésben a (108) általános képletű vegyület karbonil-csoportját redukálva új (109) általános képletű furil-karbinol-származékot nyerünk. A redukciónkat valamely karbinol-redukáló reagenssel, így bór-hidriddel – például nátrium-bór-hidriddel – végezzük, etilén-glikol-monometil-éterben vagy hasonló oldószerben. Az F reakciólépést előnyösen valamely gyenge sav sójának – például nátrium-karbonát vagy nátrium-acetát – jelenlétében hajtjuk végre a (108) általános képletű acil-furán oldódásának megkönnyítésére.

A (109) általános képletű furil-karbinol-származékot ezután a G lépésben egy sav-katalizálta átrendeződésnek vetjük alá, a reakció terméke a (110A) és (110B) általános képletű vegyületek izomerjeinek racém elegye. Az átrendeződést valamely gyenge szerves sav vizes oldatával – például hangyasavval – vagy vizes, savas, pH 3 körüli foszfát pufferoldattal hajtjuk végre (G-1 lépés), majd a kapott (110A) és (110B) általános képletű 3-hidroxi- illetve 4-hidroxi-ciklopentenon izomerek elegyét a G-2 lépésben – előnyösen ugyanabban a reakcióelegyben valamely erős savval – például kénsavval – a kívánt (110B) általános képletű 4-hidroxi-izomerré izomerizáljuk.

A (110B) általános képletű vegyületeket ezután előnyösen alkilezéssel észterezzük, például egy alkil-halogéniddel – így metil-jodiddal –, (111) általános képletű vegyületeket kapva. Az alkilezésre használt alkil-halogénidet előnyösen úgy választjuk meg, hogy az alkil-csoport jelentése megegyezzen a végtermékként előállítani kívánt prosztoglandintípusú vegyület – például egy (117) általános képletű vegyület – α -lánc R₁ észtercsoportjának jelentésével.

A J lépésben a (111) általános képletű vegyület 2-aril-tio-részét eltávolítjuk és a 2,3-helyzetű szénatomokat 2-transz kettős kötéssé redukáljuk úgy, hogy a (111) általános képletű vegyületeket szerves persavval reeagáltatjuk megfelelő oldószerben, köztitermékként egy szulfoxid-származékot kapunk, majd a köztiterméket hőbontásnak vetjük alá (például hosszabb ideig forraljuk visszafolyatós hűtő alatt), míg a kívánt új (112) általános képletű 2-transz-olefin-származékok kialakulnak. A persav aromás vagy alifás sav lehet, és szubsztituenset is tartalmazhat (például peroxi-ecetsav, peroxibenzoészav vagy meta-klór-peroxi-benzoészav). Oldószerként valamely halogénezett rövidszénláncú szénhidrogént – például diklór-metánt – használhatunk.

A (112) általános képletű vegyület hidroxilcsoportját a K reakciólépésben olyan P₂ védőcsoporttal szubsztituáljuk, amely a későbbiek során a molekula többi részének megváltoztatása nélkül eltávolítható, a reakció terméke a (113) általános képletű vegyület. A P₂ védőcsoport előnyösen trimetil-szilil-csoport lehet.

A kapott (14A) általános képletű köztiterméket az alábbiak szerint alakíthatjuk át biológiailag hatásos prosztoglandinszármazékokká.

Az L reakciólépésben a (113) általános képletű vegyületet egy olyan lítium-réz-reagenssel addicionáljuk, amely képes a (15) általános képletű prosztoglandin β -láncot a molekulába beépíteni – előnyösen egy (114) általános képletű reagenset használunk –, a reakció terméke a (115) általános képletű vegyületek racém elegye.

Meglepő módon a (114) általános képletű lítium-réz-reagens transz-CH=CH— képletű molekula-része a (113) általános képletű vegyület α -lánc helyett inkább a ciklopentenonil molekularész 3-helyzetéhez kapcsolódik.

Az M reakciólépésben a P₂ és P₃ csoportokat hidrolizálva újra kialakítjuk a szabad hidroxilcsoportokat. A hidrolízist például ecetsavval végezzük. A reakció terméke a (116) általános képletű vegyületek 15 α , β -hidroxi-izomerjeinek dl-racém elegye. Az elegyet kromatográfiásan rezolválva a kívánt izomereket elválasztjuk. Abban az esetben, ha a (116) általános képletben n értéke 4, m értéke 3 és R₁ jelentése metil-csoport, a vegyület azonos a (11) általános képletű vegyülettel.

Az A. reakcióvázlattal szemléltetett eljárás során a (110A), (110B), (111), (112) és (113) általános képletű vegyületeket optikailag aktív izomerek racém elegyeként állítjuk elő. Az előállítási eljárás során bármely reakciólépésnél rezolválhatjuk az izomer-elegyeket, szakemberek által jól ismert kromatográfiás módszerrel, a megfelelő optikailag ak-

tív izomert kapva, és a további reakciólépéseket folytathatjuk az izomerek egyikével egymagában is. Ennek megfelelően a (115) általános képletű vegyületek racém elegyét az M reakciólépés előtt is rezolválhatjuk, az M lépés utáni rezolválás helyett, az egyes 15 α és 15 β izomerekre. Az M lépés után végrehajtott rezolválással az izomereket natív konfigurációjukban állíthatjuk elő.

Megjegyezzük továbbá, hogy az E hidrolízislépés elhagyható, ha a (107) általános képletben R₃ jelentése megegyezik a (111) általános képletben R₃ kívánt jelentésével, és ebben az esetben természetesen a H észterezési lépés is elhagyható.

A találmány szerinti eljárással előállított közti-termékek a (118) képletű vegyület előállítására is alkalmasak. A (118) képletű vegyület Tsuboi és munkatársai [Arch. int. Pharmacodyn. 247, 89 (1980) és Trombus Research 20, 573 (1980)] szerint alkalmas lehet angina kezelésére, és vélemezke aggregációt gátló hatással is rendelkezik. A (118) képletű vegyületet a (117) általános képletű vegyületek előállításához hasonló módon úgy állíthatjuk elő a találmány szerint, hogy a (114) általános képletű reagens helyett (119) általános képletű reagent használunk az L reakciólépésben.

A találmányt az alábbi kiviteli példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

Dietil-2-fenil-tio-1,8-oktándioát előállítása

175 ml 1,5 M etanolos nátrium-etilát-oldatot 0 °C-on keverünk, és az oldathoz 10 perc alatt 29,8 g benzol-tiól adunk 30 ml etanolban oldva. 10 perc elteltével az oldathoz 15 perc alatt 79,5 g dietil-2-bróm-1,8-oktán-dioátot [Ber. 89, 51 (1956)] adunk 70 ml etanolban oldva.

A kapott elegyet szobahőmérsékleten 60 percen át keverjük, majd visszafolyató hűtő alatt 60 percen át forraljuk, szobahőmérsékletre hűtjük, 3,0 ml jégecet adunk hozzá és vákuumban koncentrálnak. A maradékot víz és éter között megosztjuk. Az éteres fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk és bepároljuk. A maradékot desztillálva világossárga folyadékként kapjuk a cím szerinti terméket, forráspontja 165–180 °C, 19,35 Pa (0,15 mmHg) nyomáson.

2. példa

Etil-7-karboxi-2-fenil-tio-heptanoát előállítása

20,4 g dietil-2-fenil-tio-1,8-oktándioátot 100 ml etanolban oldunk és a jég hideg, kevert oldathoz cseppenként 12 ml vízben oldott 2,41 g nátrium-hidroxidot adunk, 5 perc alatt. A kapott oldatot 0 °C-on tartjuk 3,5 napon keresztül, majd további két órán át szobahőmérsékleten tartjuk. Az etanol fő tömegét vákuumban kidesztilláljuk, majd a maradékot éter és víz között megosztjuk. A vizes fázist híg hidrogén-klorid-oldattal megsavanyítjuk és a savas anyagokat éterrel extraháljuk. Az extraktumot vízzel és sóoldattal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetát-hep-

tán-ecetsav 30 : 20 : 1 arányú elegyet használunk. A cím szerinti terméket világossárga olaj formájában kapjuk. A termék infravörös spektrumában 1735 és 1700 cm⁻¹ frekvenciánál találunk abszorpció csúcsokat.

3. példa

8-(2-Furil)-8-oxo-2-fenil-tio-oktánsav előállítása

7,75 g etil-7-karboxi-2-fenil-tio-heptanoátot 25 ml diklór-metánban oldunk és a kevert, jég hideg oldathoz 2 perc alatt 3,5 ml trifluor-ecetsavanhidridet adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten 10 percen át keverjük, újra lehűtjük 0 °C-ra és 9 ml furánt adunk hozzá 2 perc alatt. A kapott oldatot szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük majd 1 : 1 arányú éter-petroléter és vizes nátrium-hidrogén-karbonát között megosztjuk. A szerves fázist vízzel és sóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A 6,75 g nyers észtert 4,95 g 85%-os kálium-hidroxidot és 10 ml vizet tartalmazó 75 ml etanolban oldjuk. Az oldatot visszafolyató hűtő alatt 20 percen át forraljuk, lehűtjük, majd vákuumban koncentrálnak. A maradékot víz és éter között megosztjuk. A vizes fázist megsavanyítjuk híg hidrogén-kloriddal, majd éterrel extraháljuk. Az extraktumot vízzel és sóoldattal mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A cím szerinti terméket olaj formájában kapjuk, azonosítására proton rezonancia spektroszkópiát (PMR) használunk. A kémiai eltolódás (δ) 2,800 (2,t,J=7).

4. példa

8-(2-Furil)-8-hidroxi-2-fenil-tio-oktánsav előállítása

3,61 g 8-(2-furil)-8-oxo-2-fenil-tio-oktánsav, 5,45 ml 1 M vizes nátrium-karbonát-oldat, 25 ml víz és 15 ml etilén-glikol-monometil-éter elegyéhez keverés közben 0,41 g nátrium-bór-hidridet adunk több részletben, 1 perc alatt. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 3,5 órán át keverjük, etil-acetáttal hígítjuk és 0–10 °C-on híg hidrogén-klorid-oldattal óvatosan megsavanyítjuk. A szerves fázist vízzel és sóoldattal extraháljuk, szárítjuk és koncentrálnak. 3,54 g olajos cím szerinti terméket kapunk, PMR δ : 4,800 (1,t,J=7).

5. példa

7-(4-Hidroxi-ciklopent-2-én-1-on-2-il)-2-fenil-tio-heptánsav előállítása

54,4 g 8-(2-furil)-8-hidroxi-2-fenil-tio-oktánsavat 815 ml etilén-glikol-monometil-éter és 610 ml víz elegyében oldunk és az oldathoz keverés közben egymás után 0,5 g hidrokinont, 12,0 g nátrium-hidrogén-karbonátot és 122 ml 90%-os hangyasavat adunk. A kapott oldatot 24 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 50 °C-ra hűtjük és cseppenként 40 ml tömény kénsavat adunk hozzá 15 perc alatt. A kapott oldatot 18 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, lehűtjük, etil-acetáttal

hígítjuk majd nátrium-kloriddal telítjük. A szerves fázist elválasztjuk, sóoldattal mossuk, szárítjuk és koncentrálnuk. A maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, kloroform-éter eleggyel eluáljuk, fokozatosan növekvő éterkoncentrációt alkalmazva. 13,0 g cím szerinti olajos terméket kapunk, PMR δ : 4,94 (1, széles s, CHOH).

6. példa

Metil-7-(4-hidroxi-ciklopent-2-én-1-on-2-il)-2-fenil-tio-heptanoát előállítás

4,38 g 7-(4-hidroxi-ciklopent-2-én-1-on-2-il)-2-fenil-tio-heptánsav, 199 g kálium-karbonát, 1,63 ml jód-metán és 26 ml acetone elegyét keverés közben 3,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az acetont kidesztilláljuk és a maradékot víz és éter között megosztjuk. Az éteres fázist sóoldattal mossuk, szárítjuk és koncentrálnuk. A cím szerinti terméket folyadék formájában kapjuk, PMR (δ): 3,67 (3, s).

7. példa

Metil-7-(4-hidroxi-ciklopent-2-én-1-on-2-il)-hept-2-transz-énoát előállítása

5,20 g metil-7-(4-hidroxi-ciklopent-2-én-1-on-2-il)-2-fenil-tio-heptanoátot 50 ml diklór-metánban oldunk és a jég hideg oldathoz keverés közben 45 perc alatt 3,33 g 85%-os m-klór-peroxi-benzoészav 100 ml diklór-metánnal készült oldatát adjuk. 2 perc múlva az elegyhez vizes nátrium-szulfítot adunk és éterrel hígítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mossuk, majd szárítjuk. A bepárlás után kapott 5,5 g olajos maradékot 150 ml etilenglikol-monometil-éterben oldjuk és 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószer elpárologtatása után kapott nyerstermékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluensként 100 : 1 arányú etil-acetát-ecetsav elegyet használunk. A cím szerinti terméket világossárga olaj formájában kapjuk, PMR δ : 5,75 (1,d,J = 15, =CH—CO).

8. példa

Metil-7-(4-trimetil-szililoxi-ciklopent-2-én-1-on-2-il)-hept-2-transz-énoát előállítása

1,15 g metil-7-(4-hidroxi-ciklopent-2-én-1-on-2-il)-hept-2-transz-énoátot 20 ml petroléterben oldunk és a kevert elegyhez 1,2 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamidot adunk. A kapott oldatot szobahőmérsékleten 1,5 órán át állni hagyjuk, majd petroléterrel hígítjuk, 0 °C-ra hűtjük és szűrjük. A szűrlet koncentráálásával nyert nyerstermékot rövidutas desztillációval tisztítjuk. A világossárga cím szerinti terméket folyadék formájában kapjuk, forráspontja 145 °C, 12,9 Pa (0,1 mmHg) nyomáson.

9. példa

dl-Metil-16,16-dimetil-11a,15-dihidroxi-9-oxo-2,13-transz,transz-prosztadienoát előállítás

1,36 g 4,4-dimetil-1-tri-(n-butil)-sztannil-3-trimetil-szililoxi-1-transz-oktént 2,4 ml tetrahydrofuránban oldunk és a kevert oldathoz -78 °C-on 1,25 ml 1,9 M hexános n-butil-lítiumot adunk. Az oldatot -40 °C-on 60 percen át keverjük, -78 °C-ra hűtjük, majd 0,95 ml hexametil-fosforotriamid és 6,0 ml éter elegyében oldott 0,34 g réz-pentint adunk hozzá. Az oldatot -78 °C-on egy órán át keverjük és 0,62 g metil-7-(4-trimetil-szililoxi-ciklopent-2-én-1-on-2-il)-hept-2-transz-énoátot adunk hozzá 5,0 ml éterben oldva. Az oldatot -40 °C-on 1,5 órán át keverjük, -78 °C-on 0,3 ml jégcezetet adunk hozzá 5,0 ml éterben oldva, éterrel hígítjuk, majd 15 ml telített ammónium-klorid és 15 ml 1 n hidrogén-klorid kevert elegybe öntjük. Az éteres fázist hideg, híg hidrogén-klorid-oldattal, vízzel, majd sóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 2,14 g világossárga folyadékot kapunk. A folyadékot 20 ml 4 : 2 : 1 arányú jégcezet-tetrahydrofurán-víz eleggyel kezeljük és a kapott elegyet 40 °C-on 45 percen át keverjük, majd toluollal hígítjuk és vákuumban szárazra pároljuk.

A bepárlási maradékban lévő tetrabutyl-sztannant úgy távolítjuk el, hogy a maradékot heptánban oldjuk és 15 g szilikagélen átfolyatjuk. A prosztadienoátok elegyét etil-acetáttal eluáljuk a szilikagélról. Az etil-acetát elpárologtatása után 1,06 g aranysárga olajat kapunk, amely a 11a,15a,β-dihidroxi-vegyületek dl-racém elegyéből áll. Infravörös spektruma 1740, 1665 és 1020 cm⁻¹ frekvenciánál mutat csúcsokat.

A fenti olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás módszerrel rezolváljuk. Eluensként 100 : 1 arányú etil-acetát-jégcezet elegyet használunk. 147 mg nagyobb mozgékonyaságú 15β-epimer mellett 113 mg kevésbé mozgékony 15a-epimert kapunk, világossárga olaj formájában.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás a (14A) általános képletű optikailag aktív vegyületek – a képletben n értéke 3, 4 vagy 5. R_s jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport, P₁ jelentése hidrogénatom vagy tri(1–4 szénatomos)alkil-szilil-csoport, Y jelentése kétértékű (a) képletű vagy (b) általános képletű csoport, utóbbi képletben Aril jelentése fenil-csoport –, és racém elegyeik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (13) általános képletű vegyület – amelynek képletében W jelentése kétértékű karbonilcsoport, Aril jelentése a tárgyi kör szerinti és R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport – redukálószerrel kezelünk, a kapott megfelelő karbinol-származékot sav-katalizálta átrendeződésnek és izomerizációnak vetjük alá, majd

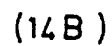
a kapott vegyületet kívánt esetben észterezzük, és/vagy kívánt esetben szerves persavas kezelésnek és hőbontásnak vetjük alá, és kívánt esetben 4-hidroxicsoporthán tri(1-4 szénatomos)alkil-szililcsoporthal védjük.

2. Az. 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási

módja olyan (14A) általános képletű vegyület előállítására, amelynek képletében R₁ jelentése metilcsoport, P₁ jelentése hidrogénatom, Y jelentése (a) képletű csoport és n értéke 4, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként metil-7-(4-hidroxiciklopent-2-én-1-on-2-il)-2-feniltioheptanoátot használunk.

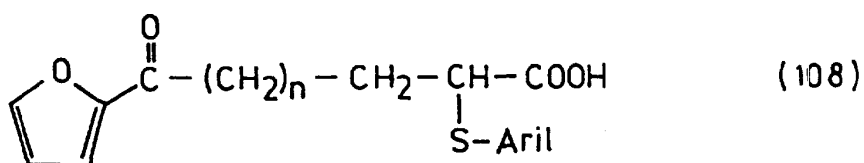
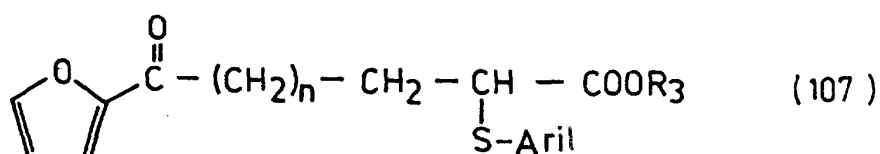
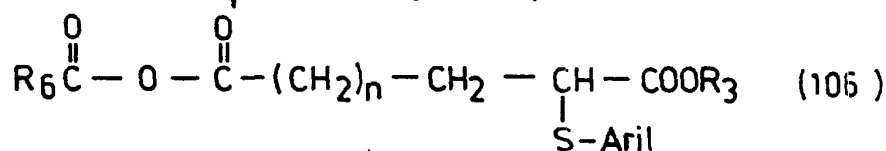
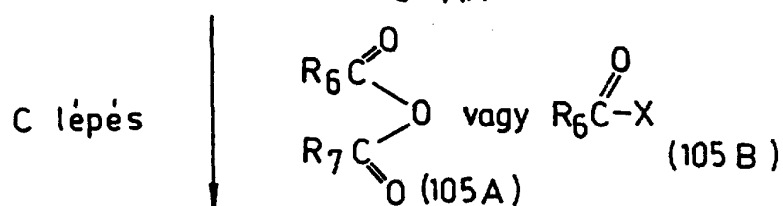
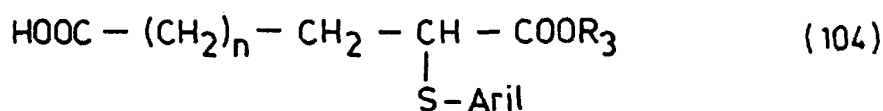
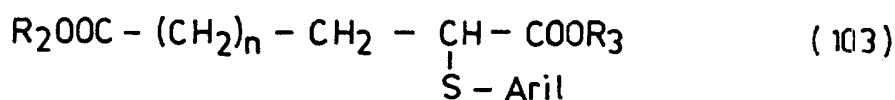
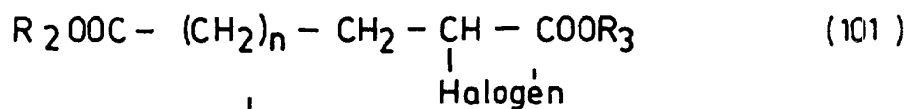
6 oldal rajz

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (878189/09)
88-2314 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

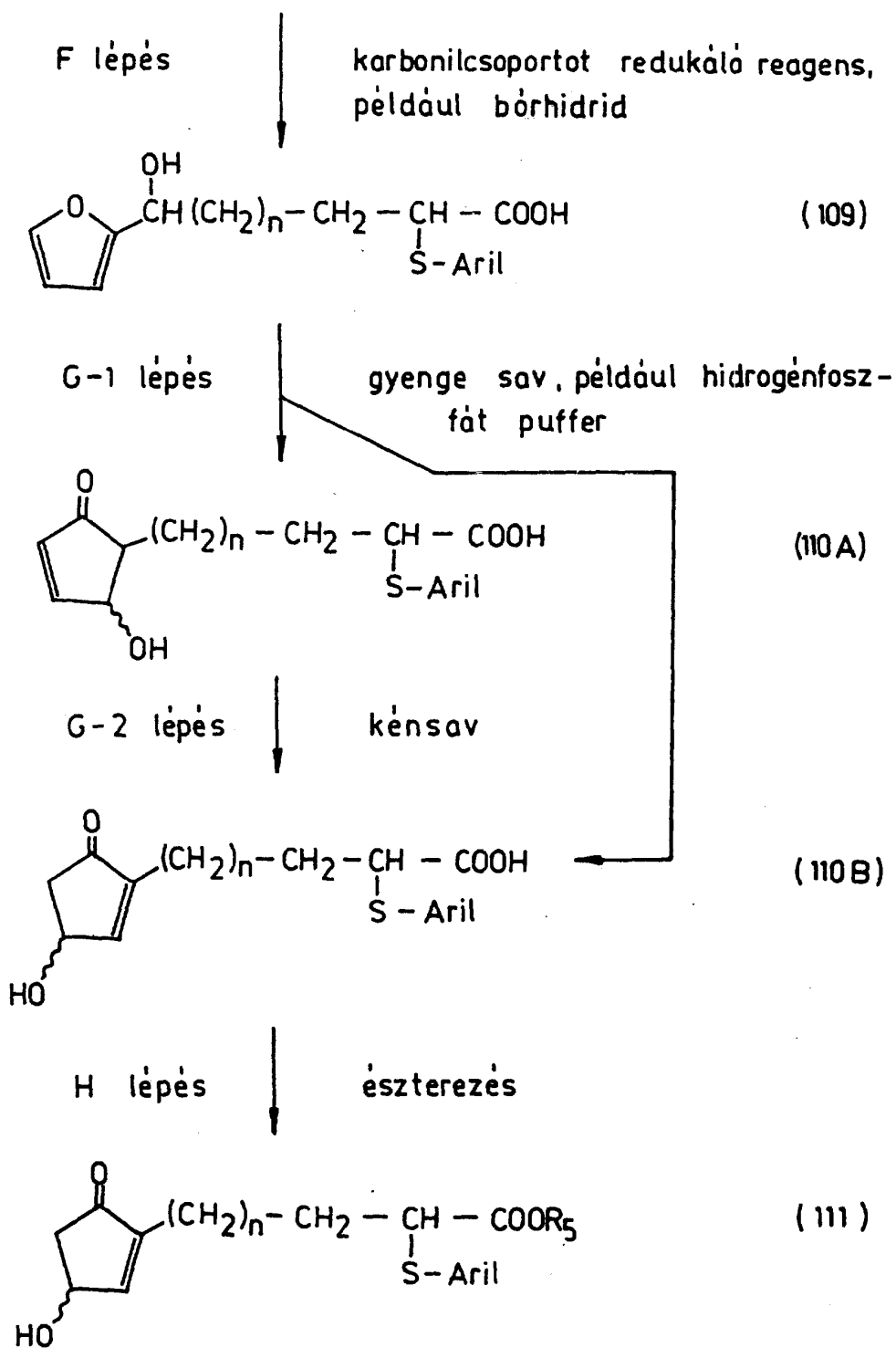




NSZO₄: C 07 C 49/597;
C 07 C 53/134;
C 07 C 147/107



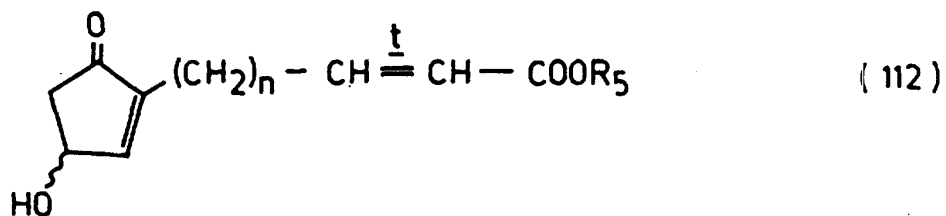
NSZO₄: C 07 C 49/597;
C 07 C 53/134;
C 07 C 147/107



NSZO: C 07 C 49/597;
C 07 C 53/134;
C 07 C 147/107

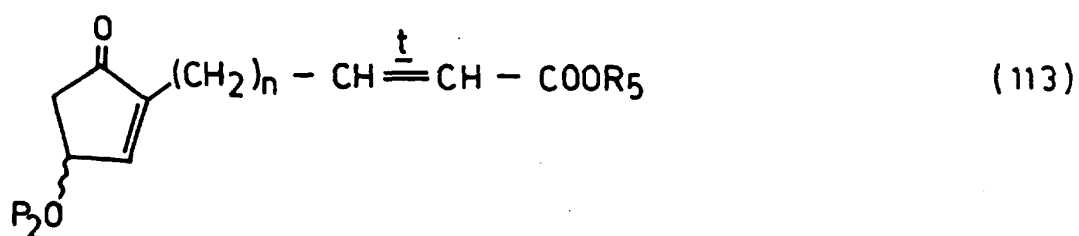
J lépés

szerves persav és hőbontás



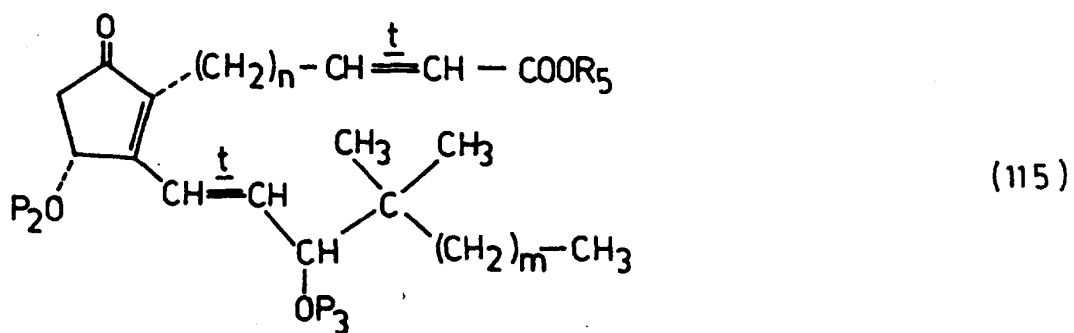
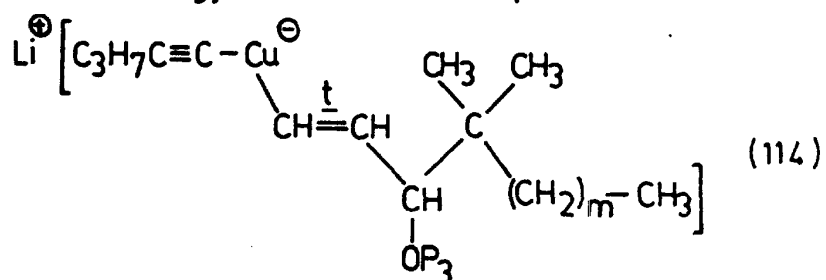
K lépés

hidroxilcsoport véde



L lépés

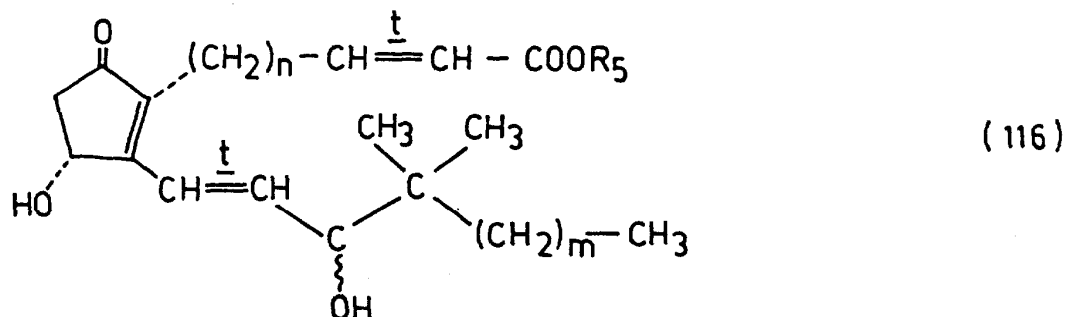
addíció egy lítium-réz komplexszel



NSZO₄: C 07 C 49/597;
C 07 C 53/134;
C 07 C 147/107

M lépés

védőcsoportok hidrolizise



N lépés

kromatográfiás rezolválás

