



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 143134

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 311/00



(21) Ansøgning nr. 179/79 (22) Indleveret den 16. jan. 1979

(24) Løbedag 15. maj 1974

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggelseesskriftet offentliggjort den 29. jun. 1981

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(30) Prioritet begæret fra den
15. maj 1973, 23045/73, GB

(41) Alm. tilg. 16. jan. 1979

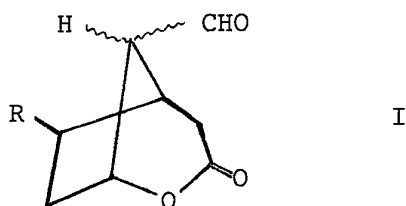
(71) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, Thames House North, Millbank,
London SW1P 4QG, GB.

(72) Opfinder: Richard Philip Peel, The Department of Chemistry, University
of Manchester, Lancashire, GB: James Kenneth Sutherland, The Department
of Chemistry, University of Manchester, Lancashire, GB.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Firmaet Chas. Hude.

(54) 6-halogen-3-oxo-2-oxabicyklo(3,2,1)octan-8-carbaldehydforbindelser til
anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af prostaglandiner og
prostaglandinlignende forbindelser.

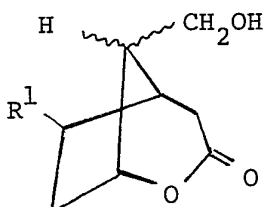
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 6-halogen-3-oxo-2-oxabicyclo[3, 2, 1]octan-8-carbaldehydforbindelser, der skal anvendes som mellemprodukter til fremstilling af prostaglandiner og prostaglandinlignende forbindelser, hvilke forbindelser er ejendommelige ved, at de har formlen



hvor R^1 er et brom-, chlor- eller jodatom.

De væsentligste fordele ved at benytte omhandlede forbindelser med formlen I til fremstilling af prostaglandiner og prostaglandinlignende forbindelser sammenlignet med anvendelsen af de udgangsmaterialer, der kendes fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 1775/72, består i, at udgangsmaterialet til fremstilling af forbindelserne med formlen I, dvs. norbornadien, er et let tilgængeligt i handelen gående produkt, hvorimod udgangsmaterialet for fremstilling af de fra nævnte danske patentansøgning kendte mellemprodukter er vanskeligere at fremskaffe og normalt skal syntetiseres specielt til formålet via en totrinsproces. Hertil kommer, at man ved at anvende de her omhandlede mellemprodukter med formlen I undgår anvendelsen af et " α -halogen-acrylonitril" som reaktant ved omdannelsen af α -acetoxymethylen-5-chlorbicyclo[2,2,1]hept-2-en-5-carbonitril som nævnt i beskrivelsen til nævnte patentansøgning, hvorved det bemærkes, at α -halogenacrylonitriler er farlige stoffer med kraftige tårefremkaldende og hudætsende egenskaber, som gør stofferne anvendelige som kampstoffer. Endelig kræves der færre reaktionstrin til at nå frem til de her omhandlede mellemprodukter med formlen I end til at nå frem til de mellemprodukter, der kendes fra dansk patentansøgning nr. 1775/72.

De omhandlede mellemprodukter med formelen I kan fremstilles ved, at man oxiderer den tilsvarende hydroxymethylforbindelse med formelen

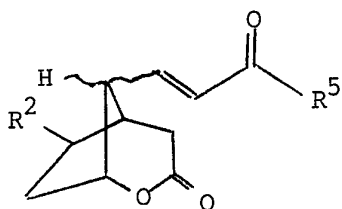


- 5 hvori R^1 har den ovennævnte betydning, f.eks. med Collins' reagens (chromtrioxid/pyridin).

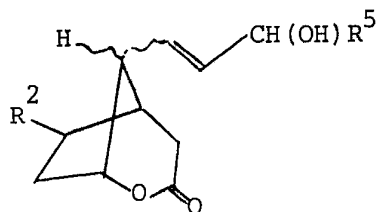
8-Anti-hydroxymethylforbindelsen er en kendt forbindelse, og den tilsvarende 8-syn-hydroxymethylforbindelse kan fremstilles ved hjælp af lignende fremgangsmåder.

- 10 En lacton ifølge opfindelsen (I) kan anvendes til fremstilling af kendte prostaglandinmellemproduktet, f.eks. den nedenfor anførte forbindelse med formelen V som følger:

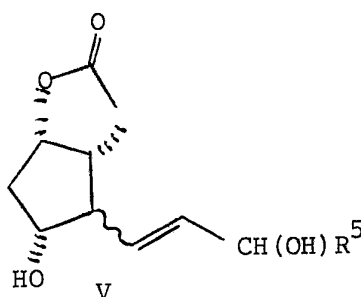
- En lacton I omsættes med et fosfonat $(CH_3O)_2PO.CH_2COR^2$, hvori R^2 er C-16 og opefter i en kendt prostaglandinanalogs, i nærværelse af en stærk base til opnåelse af en enon III, som reduceres, f.eks. med natriumborhydrid, zinkborhydrid, aluminiumtriisopropoxid eller diisobornylaluminiumisopropoxid, til dannelsen af en enol IV. Enolen IV omlejres under basiske betingelser, f.eks. under anvendelse af natriumhydroxid og hydrogenperoxid, eller ved anvendelse af hydroxylamin, til opnåelse af en diol V, der er et kendt prostaglandinmellemprodukt (se f.eks. Corey et al., Journal of The American Chemical Society, 1969, Vol. 91, side 5675-5677, forbindelse 11 deri, $R^2=n$ -pentyl).



III



IV



V

Det vil forstås, at opfindelsen angår såvel den enantiomere med formlen I, der er mellemprodukt til fremstilling af optisk aktive prostaglandiner af den naturlige række samt dermed analoge optisk aktive prostaglandinlignende forbindelser, som den racemiske form, der omfatter ovennævnte enantiomere med formlen I sammen med dens spejlbillede, hvilken racemiske form er mellemprodukt til fremstilling af racemiske prostaglandiner og prostaglandinlignende forbindelser, idet det er et spørgsmål om almen viden, hvorledes racematet skal spaltetes.

Opfindelsen illustreres nærmere ved hjælp af det efterfølgende eksempel.

Eksempel.

En opløsning af 6-exo-chlor-8-anti-hydroxymethyl-3-oxo-2-oxabicyklo[3,2,1]octan (1,135 g) i tørt methyldichlorid (5 ml) blev sat til en opløsning af chromtrioxid (3,575 g) i pyridin (5,744 ml) og methyldichlorid (100 ml). Blandingen blev omrørt i 15 minutter ved stuetemperatur, og op-

løsningen blev dekanteret fra en tjæreagtig rest. Resten blev vasket med ether, som blev kombineret med den dekanterede opløsning og fortyndet med ethylacetat. Opløsningen blev vasket i rækkefølge med 1N saltsyre, natriumbicarbonat=

5 opløsning og saltvand samt tørret. Opløsningsmidlet blev af-dampet under formindsket tryk, og resten krystalliserede ved findeling med ether til opnåelse af 6-exo-chlor-3-oxo-2-oxa= bicyklo[3,2,1]octan-8-anti-carbaldehyd, hvis kernemagnetiske resonansspektrum i deuteriochloroform er som følger (δ -værdier):

10

2,4 - 3,3, 6H, multiplet, C-1, 4, 7 og 8 protoner
 4,37, 1H, bred singlet, C-6 proton
 5,25, 1H, bred singlet, C-1 proton
 9,8, 1H, singlet, -CHO.

15 6-exo-chlor-3-oxo-2-oxabicyklo[3,2,1]octan-8-anti-carbaldehydet kan anvendes til fremstilling af et kendt prostaglandinmellemprodukt som følger:

Natriumhydrid (50% dispersion i olie, 29 mg) blev sat til en opløsning af dimethyl-2-oxoheptyl-phosphonat (169 mg) i tør

20 1,2-dimethoxyethan (2 ml), og blandingen blev omrørt og kølet til -60°C . En opløsning af bicyklo[3,2,1]octan-produktet fremstillet som anført ovenfor (57 mg) i tør 1,2-dimethoxyethan (2 ml) blev tilsat i én portion, og blandingen fik lov til at blive opvarmet til stuetemperatur, blev fortyndet med

25 ethylacetat, vasket i rækkefølge med vand, natriumbicarbonat= opløsning og saltvand samt tørret. Opløsningsmidlet blev af-dampet under reduceret tryk, og resten blev rensed ved hjælp af kromatografi på silica under eluering med ether til opnåelse af 6-exo-chlor-3-oxo-8-anti-(3-oxo-oct-1-trans-enyl)-2-

30 oxabicyklo[3,2,1]octan med smeltepunkt $65-67^{\circ}\text{C}$ efter krystallisation fra benzen/let jordolie.

En opløsning af dette produkt (279 mg) i ethanol (15 ml) blev omrørt og kølet til -20°C , og natriumborhydrid (124,5 mg) blev tilsat i én portion. Blandingens blev omrørt ved -20

35 til -25°C i 2 timer, hydridoverskuddet blev dekomponeret ved

tilsætning af vand, og der blev ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med mættet saltvand og tørret, og opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk til opnåelse af 6-exo-chlor-8-anti-(3-hydroxyoct-1-trans-enyl)-3-oxo-2-oxabicyclo[3,2,1]octan som en farveløs olie, hvis kernemagnetiske resonansspektrum i deuteriochloroform (δ -værdier) er som følger:

	0,9,	3H, triplet	} n-pentylprotoner
	1,1-1,8,	8H, multiplet	
10	1,9,	1H, bred singlet, OH	
	2,2-3,1,	6H, multiplet, C-4, 5, 7 og 8 protoner	
	4,1	1H, multiplet, -CH(OH)-	
	4,3	1H, multiplet, -CHCl-	
	4,84,	1H, bred singlet, -CH.O.CO-	
15	5,8,	2H, triplet, -CH=CH-	

Til en opløsning af dette produkt (101 mg) i tetrahydrofuran (3 ml) sattes en opløsning af natriumhydroxid (22 mg) i vand (2,5 ml) samt 100 volumen% hydrogenperoxid (0,75 ml). Blandingen blev holdt ved stuetemperatur i 1,25 timer, udholdt i natriummetabisulfitopløsning, syrnet samt ekstraheret med ethylacetat (4 gange). Ekstrakterne blev forenet, vasket med mættet saltvand og tørret, og opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk til opnåelse af den kendte 2,3,3a β ,6a β -tetrahydro-5 α -hydroxy-4 β -(3-hydroxyoct-1-trans-enyl)-2-oxocyclopenteno[b]furan, som ved tyndtlagskromatografi og n.m.r. spektroskopi er identisk med autentisk materiale fremstillet ved hjælp af publicerede metoder $R_f = 0,1$ [50% ethylacetat i toluen]; kernemagnetisk resonansspektrum i deuteriochloroform viste

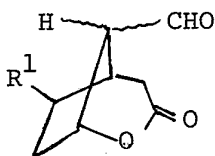
30	δ 0,75,	3H, bred triplet, methyl
	0,95-1,45,	8H, multiplet, CH ₂ 'er i n-pentyl
	1,45-2,9,	8H, multiplet, C-3, 3a, 4 og 6, og 2 hydroxylprotoner

3,32,	2H, multiplet, C-5 og sidekæde >CH(OH) protoner
4,06,	1H, multiplet, C-6a proton
4,6,	2H, multiplet, olefiniske protoner.

5 Alternativt blev 6-exo-chlor-8-anti-(3-hydroxyoct-1-trans-enyl)-
3-oxo-2-oxabicyklo[3,2,1]octan (100 mg), hydroxylaminhydro-
chlorid (121 mg) samt vandfrit natriumacetat (143 mg) opløst
i en blanding af vand (4 ml) og isopropanol. Opløsningen blev
omrørt ved stuetemperatur i 1 time og derpå opvarmet under til-
10 bagesvaling i 12 timer. Opløsningen blev kølet, syrnede til
pH 1 med fortyndet saltsyre, fortyndet med vand samt ekstrahe-
ret fire gange med ethylacetat. Ekstrakterne blev forenet,
vasket med mættet saltvand og tørret, og opløsningsmidlet blev
afdampet under reduceret tryk. Tyndtlagskromatografi viser,
15 at resten består af uændret udgangsmateriale, af 2,3,3a β ,6a β -
tetrahydro-5 α -hydroxy-4 β -(3-hydroxyoct-1-trans-enyl)-2-
oxocyclopenteno[b]furan, som i henseende til R_F (0,1 i 50%
ethylacetat i toluen) er identisk med autentisk materiale,
samt af en yderligere forbindelse.

20 P a t e n t k r a v.

6-halogen-3-oxo-2-oxabicyklo[3,2,1]octan-8-carbaldehydforbin-
delser til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af
prostaglandiner og prostaglandinlignende forbindelser, k e n-
d e t e g n e t ved, at de har formlen



25

hvor i R¹ er et brom-, chlor- eller jodatomb.

Fremdragne publikationer:

Dansk patentansøgning nr. 1775/72.