PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2000 -3234

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 C 405/00
C 07 F 7/18

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.03.1998 20.04.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/465 1998/9801369**

(33) Země priority: **IN SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/SE99/00318**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/44990**

(71) Přihlašovatel:
ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;

(72) Původce:
Rangaishenvi Milind, Malleswaram, IN;

(74) Zástupce:
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Nový způsob

(57) Anotace:

Řešení se týká nového způsobu přípravy prostaglandinových sloučenin, které jsou použitelné jako léčiva.

CZ 2000 - 3234 A3

PV 2000 - 3234
27.11.00

Nový způsob

Oblast techniky

Přítomný vynález se týká nového způsobu přípravy prostaglandinových sloučenin, které jsou použitelné jako léčiva.

Dosavadní stav techniky

Prostaglandiny (PG) jsou skupina mastných kyselin s 20 atomy uhlíku v řetězci, které se nacházejí v podstatě ve všech savčích buňkách, a které jsou biologicky syntetizovány z polynenasycených mastných kyselin s 20 atomy uhlíku cestou cyklooxygenázového enzymatického systému (S. Bergstroem, Science, 157, 382 (1967)). Během několika desetiletí byly prostaglandiny objektem rozsáhlého úsilí v syntetické chemii. V důsledku potenciálních terapeutických výhod je na analoga prostaglandinů soustředěna stále větší pozornost. Nedostupnost vhodného přírodního zdroje společně s využitelností potenciálního léčiva vedl ke klinickému vývoji mnoha syntetických analog prostaglandinů. Mezi nimi jsou, jak farmakologicky tak klinicky obzvláště zajímavá analoga inkorporující methylové skupiny do prostaglandinového řetězce v poloze atomu uhlíku 1,5 (a) E. Yankee a kol., J. Amer. Chem. Soc., 96, 5865 (1974); b) E. Yankee a kol., J. Amer. Chem. Soc., 94, 3651 (1972); c) E. Yankee a kol., J. Amer. Chem. Soc., 96, 5875 (1964) a odkazy uvedené tamtéž). Ukázalo se, že nejrychlejší způsob metabolismu (deaktivace) přírodních prostaglandinů u člověka je oxidace allylového alkoholu s 15 atomy uhlíku, která je následována velmi rychlou redukcí dvojné vazby mezi atomy uhlíku v poloze 13 a 14. Enzym odpovědný za tuto oxidaci, 15-hydroxyprostaglandin-

27.11.00

dehydrogenáza byla izolována z různých tkáňových preparátů (B. Samuellson a kol., Advanc. Biosci., 9, 7 (1973)).

Obzvláště zajímavou sloučeninou je 15-methyl-$PGF_2\alpha$ (karboprost, Upjohn). Karboprost je klinicky zahrnut mezi léčiva pro terapii poporodního krvácení jako alternativa methylergometrinu, nebo tam, kde methylergometrin nevyvolá adekvátní odpověď. Intramuskulární injekcí 250 mg karboprostu jako roztoku ve sterilní vodě je nyní nejlepší dostupná forma léčby, velice úspěšná v případech již téměř indikovaných k uterektomii v důsledku krvácení, které se nezastaví metherginem atd. Tento přípravek je registrován pro tuto indikaci ve Švédsku a Indii (dostupný pod komerčními názvy Prostinefem ve Švédsku a Prosodin v Indii).

Vývoj kompletní syntetické cesty karboprostu je velmi žádoucí vzhledem k jeho slibnému klinickému potenciálu. Je již oznámen značný počet postupů syntézy prostaglandinů (E. J. Corey, J. Amer. Chem. Soc., 90, 3245 a 3247 (1968)). Nicméně známé syntetické postupy často zahrnují metodu vícekrokové lineární syntézy, která je vysoce nákladná a celkově vede k nízkém výtěžku finálního produktu. Noyori a kol. popsal konvergentní třísložkový kondenzační postup, ve kterém je kompletní uhlíková kostra sestavena stereoselektivně tandemovou alkylací příslušného opticky aktivního enonu (R. Noyori a kol., Angew. Chem. Int. Edn. (Eng.), 23, 847 (1984) a odkazy uvedené tamtéž). Prostaglandin PGE_2 byl rovněž syntetizován s použitím chemie pevné fáze (S Chen, IBC International Conference on Combinatorial Synthesis of Natural Products, prosinec 1997).

Nejnovější přístup často používaným pro syntézu

27.11.00

prostaglandinů zahrnuje konjugační adici organokovových sloučenin k 4-hydroxy-2-cyklopentenonu substituovanému v α-poloze (M.P.L. Caton v publikaci „New Synthetic Routes to Prostaglandins", Academic Press N.Y., str. 105 (1982) a F. Sato a kol., J. Org. Chem., 59, 6153 (1994)). Dvousložkový postup sestává ze dvou nezávislých avšak komplementárních cest: napojení o-části řetězce na endo-enon nesoucí α-konec řetězce a napojení α-řetězce na exo-enon nesoucí o-konec řetězce.

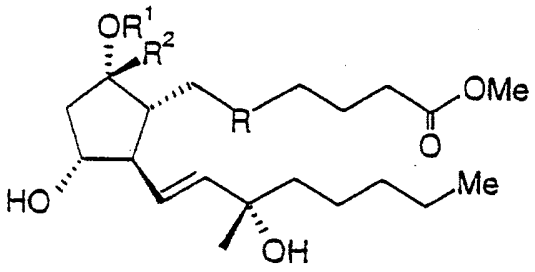
Podstata vynálezu

Přítomný vynález zahrnuje použití enantiomerně čistého endo-enonu (II) nesoucího α-konec řetězce a požadovaný o-řetězec se napojí konjugační adicí měďnatanu získaného za použití enantiomerně čistého β-řetězce jodidu (VI). Delinearizovaný způsob popisuje syntézu endo-enonu (II) s vynikající optickou čistotou (čistota vyšší než 99 % optického přebytku), postupem alkylační chemie stabilizovaného karbanionu a jeho štěpení za použití metody ultrazvukem zprostředkované irreverzi-bilní transesterifikace. V tomto spisu popisují původci způsob přípravy enantiomerině čistého alkoholu s β-řetězcem (čistota vyšší než 99 % optického přebytku) a jeho konverzi na komponentu B s velmi vysokou optickou čistotou. Uvedené postupy dvousložkového kondenzačního postupu zahrnují konjugační adici měďnatanu k opticky čistému enonu a jsou často spojeny s nekompletní adicí. To znamená získání nezreagovaného výchozího enonu vyčerpávajícím oddělením sloupcovou chromatografií. V přítomném postupu původci demonstrují použití Lewisových kyselin, jako je například BF_3-etherat, pro aktivaci enonu při teplotě například -78 °C, následované konjugační adicí měďnatanu, což vede ke

27.11.00

kompletnímu spotřebování enonu. Tento postup obchází chromatografické čištění kondenzovaného produktu a vyhýbá se ztrátě v průběhu chromatografického čištění. Další postupy následující kondenzaci a čištění produktu v posledním kroku poskytnou methylester karboprostu podle popisu v USP.

V prvním aspektu proto přítomný vynález poskytuje způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



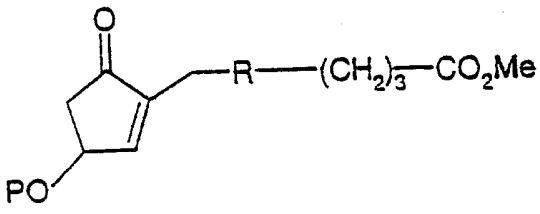
I

kde

R je CH=CH nebo CH_2CH_2 a

R^1 a R^2 jsou obě atom vodíku nebo vytváří dohromady vazbu,

zahrnující kondenzaci sloučeniny obecného vzorce II



II

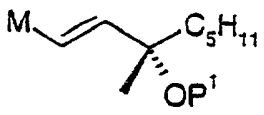
kde

27.11.00

R má význam popsaný u obecného vzorce I a

P je ochranná skupina,

se sloučeninou obecného vzorce III



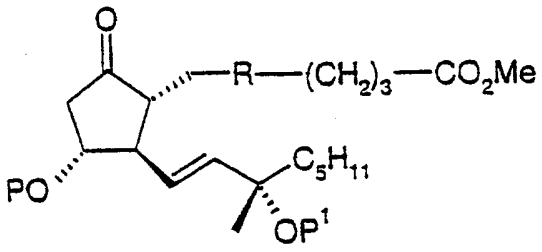
III

kde

P^1 je ochranná skupina a

M je meďnatan,

za účelem zisku sloučeniny obecného vzorce IA



IA

kde

P a P^1 mají význam popsaný výše,

a potom v jakémkoliv pořadí:

- popřípadě redukci sloučeniny obecného vzorce IA,
- odstranění jakékoliv z ochranných skupin.

27.11.00

R je vhodně CH=CH nebo CH_2CH_2, s výhodou R je CH=CH.

R^1 a R^2 jsou oba vhodně atom vodíku nebo vytváří společně vazbu tak, že skupiny OR^1 a R^2 vytváří karbonylovou skupinu. R^1 a R^2 jsou oba s výhodou atom vodíku.

Skupiny P a P^1, které mohou být stejné nebo rozdílné, mohou být jakákoliv vhodná ochranná skupina kyslíku, například tetrahydropyranová skupina, a obzvláště silylové ochranné skupiny, například terc.-butyldifenylsilylová skupina, dimethylfenylsilylová skupina, triethylsilylová skupina, terc.-butyldimethylsilylová skupina (TBDMS), trimethylsilylová skupina (TMS) a triizopropylsilylová skupina. S výhodou P je TBDMS a P^1 je TMS.

Reakce sloučenin obecného vzorce II a III se provede ve vhodném rozpouštědle, například v THF-hexanu, THF-etheru, s výhodou THF-etheru. Reakce se s výhodou provede při snížené teplotě, například při přibližně -78 °C. Reakce se s výhodou provede za přítomnosti Lewisovy kyseliny, obzvláště za přítomnosti $BF_3.OEt_2$. Bylo nalezeno, že použití $BF_3.OEt_2$ nejen aktivuje enon při nízkých teplotách a dovede reakci až do konce, obchází ale také problém dehydratace v poloze atomu uhlíku 15. Měďnatan obecného vzorce III se s výhodou připraví za použití organolithného činidla, s výhodou butyllithia.

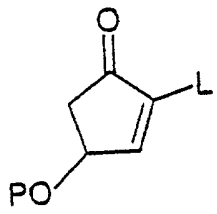
Redukce sloučeniny obecného vzorce IA se může provést za použití známých redukčních činidel. Například redukce cyklopentanonu se s výhodou provede za použití selektivního redukčního činidla, například K-selektridu, za účelem přípravy požadovaného cyklopentanolového izomeru.

27.11.00

Redukce trojné vazby může být provedena za použití běžných metod, například hydrogenace podle Lindlara.

Odstranění ochranných skupin může být provedeno běžnými postupy. Například v případě, kdy jsou obě ochranné skupiny P a P^1 silylové skupiny, může být sejmutí obou ochranných skupin provedeno použitím fluoridového činidla, jako je například TBAF, ve vhodném rozpouštědle, například v THF. Cyklopentanonová skupina je s výhodou redukována, poté se sejmou ochranné skupiny P a P^1 a následuje redukce trojné vazby za účelem zisku požadovaných sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce II mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce IV



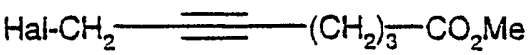
IV

kde

P má význam popsaný u obecného vzorce II a

L je odstupující skupina

se sloučeninou obecného vzorce V



V

kde

Hal je atom halogenu,

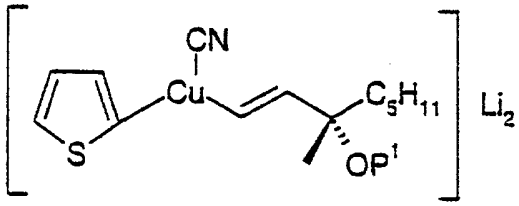
27.11.00

za přítomnosti organolithného činidla. L je s výhodou skupina, jako je -SePh, která stabilizuje generovaný karbanion, a Hal je atom bromu nebo jodu, s výhodou atom jodu.

Sloučeniny obecného vzorce IV, kde L je SePh, mohou být připraveny z odpovídajícího enonu a fenylselenyl-chloridu za použití postupů popsaných v literatuře. Enon může být připraven ochranou příslušného alkoholu, například zpracováním s TBDMS-chloridem běžnými postupy.

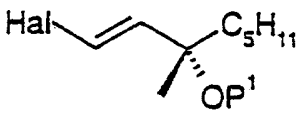
Sloučeniny obecného vzorce V mohou být připraveny halogenací příslušného alkoholu, který se naopak připraví známými postupy zde uvedenými v příkladech.

Sloučenina obecného vzorce III je vhodný měďnatan, obzvláště měďnatan a obzvláště thienylkuprat, obzvláště dilithium-[3-methyl,3-(trimethylsilyl)oxyoktyl]-2-thienyl-kyankuprat obecného vzorce IIIA



IIIA

který se připraví z korespondujícího halogenidu obecného vzorce VI



kde

27.11.00

Hal je atom halogenu, obzvláště atom jodu, a

P^1 je ochranná skupina mající význam popsaný u obecného vzorce III, obzvláště TMS skupina.

Tato sloučenina může být připravena postupy zde uvedenými v příkladech.

Nové meziprodukty vytváří další aspekt přítomného vynálezu.

Přítomný vynález je dále ilustrován následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Meziprodukt 1

Syntéza methyl-7-jod-5-heptionatu

a) Methyl-7-hydroxy-5-heptinoat

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví způsobem popsaným v publikaci R. J. K. Taylor a kol., Tetrahedron, 42, 5849 až 5856 (1986) jako olej.

Teplota varu 130 až 132 °C při tlaku 0,067 kPa.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4,15 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,0 (bs, 1H, výměnou za D_2O), 2,35 (t, 2H), 2,25 (t, 2H) a 1,75 (q, 2H).

b) Methyl-7-jod-5-heptionat

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví z výše

27.11.00

popsaného α-alkoholu způsobem popsaného v publikaci Carl Johnson a kol., JACS, 110, 4726 až 4735 (1988) jako olej.

Teplota varu 110 až 113 °C při tlaku 0,12 kPa.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,6 až 3,7 (bs, 5H), 2,4 (t, 2H), 2,25 (t, 2H) a 1,75 (q, 2H).

Meziprodukt 2

Syntéza racemického 4-hydroxycyklopentenonu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví způsobem, který je popsán v publikaci M. Minai, jap. patent., Kokai č. 62236 (1982).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,55 (dd, J = 6 Hz, 1,5 Hz, 1H), 6,2 (d, J = 6 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 17 Hz, 6 Hz, 1H), 2,25 (dd, J = 17 Hz, 6 Hz, 1H), a 2,0 (bs, 1H, výměnou za D_2O).

Meziprodukt 3

Syntéza 1-jod(S)-methyl-3-(trimethylsilyloxy)-2-oktenu

a) Racemický 3-methyl-1-oktin-3-ol

Baňka s kulatým dnem a se třemi hrdly o objemu 3 litrů se chladí pod proudem plynného dusíku a na její střední hrdlo se nasadí automatické míchadlo. Postranní hrdlo se napojí na objímku s přívodem plynu a chlazeným prstovým kondenzátorem. Další postranní hrdlo se napojí na přívod dusíku pod statickým tlakem. Chlazený prstový kondenzátor se naplní směsí suchého ledu a acetonu o

27.11.00

teplotě -78 °C a reakční baňka se uloží do izolované lázně. Přívodem plynu stálou rychlostí probublává plynný bezvodý amoniak (vysoušený skrze promývací nádobu obsahující KOH pelety), pod atmosférou dusíku, přičemž amoniak kondenzuje do reakční baňky. Kondenzace plynného amoniaku s výtěžkem asi 1,6 litru kapalného amoniaku trvá přibližně 2 hodiny. V tomto stadiu se kondenzace amoniaku přeruší a na místo promývačky amoniaku se napojí přívod dusíku. Druhé postranní hrdlo se uzavře. Kovový sodík se nařeže na malé kousky a promyje se bezvodým hexanem. Po přidání prvního kousku za mechanického míchání se barva reakční směsi v průběhu rozpouštění kovu změní na modrou. Jakmile modrá barva přetrvává, přidá se postranním hrdlem dusičnan železitý, čímž se reakce stane exotermická a během míchání modrá barva vymizí za vzniku šedavě bílého amidu sodného. Pokračuje se v přidávání kovového sodíku. Při přidání kovového sodíku je pozorováno objevení modrého zabarvení, v míchání se pokračuje, a během něj se pozoruje vznik zabarvení šedavě bílého. Poté, co je přidávání kovu ukončeno (kompletní přidávání kovového sodíku trvá 1 hodinu), se reakční směs míchá přibližně 0,5 hodiny pro ujištění, že vznik amidu sodného je úplně dokončen. V průběhu celého procesu se v prstovém chlazeném kondenzátoru udržuje statický tlak plynného dusíku a teplota -78 °C. Na jedno postranní hrdlo se napojí zkumavka s přívodem plynu a stálou rychlostí se pokračuje v probublávání plynného acetylenu (acetylen probublává skrze parafínový lapač a prázdný lapač se udržuje při teplotě -78 °C) během časového úseku 5 hodin, aby bylo jisté, že je vznikání acetylidu sodného ukončeno. Probublávání acetylenu se zastaví a na jedno postranní hrdlo reakční baňky se napojí tlak vyrovnávací dělička, která se naplní 287 g (2,511 mol) 2-heptanonu v 75 ml bezvodého etheru. Obsah se potom po kapkách za míchání přidává v průběhu 1 hodiny (pozor,

27.11.00

reakce je exotermická). Dělička se promyje 40 ml etheru a promývací kapalina se přidá do reakční baňky. Obsah reakční baňky se intenzivně míchá, v průběhu dalších 3 hodin se pokračuje v probublávání acetylenu, a potom se nechá stát bez míchání přes noc. Teplota v chlazeném prstovém kondenzátoru se pomalu zvýší na teplotu místnosti pro usnadnění odpařování plynného amoniaku.

Zpracování: Mechanické míchadlo a chlazený prstový kondenzátor se odpojí a baňka se třemi hrdly se ochladí na teplotu 0 °C pod dusíkovou atmosférou, za použití ledové lázně, a do reakční směsi se v malém množství přidá roztok NH_4Cl ve vodě (po 50 ml každé složky). Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu další 0,5 hodiny, zahřeje se na teplotu místnosti, a při této teplotě se míchá po dobu 2 hodin. Výsledný roztok se přefiltruje přes vrstvu z rozsivkové zeminy za použití G-3 nálevky ze slinutého materiálu. Filtrát se promyje dvakrát 150 ml petroletheru. Obsah baňky se přenese do děličky a vodná vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje třikrát 500 ml petroletheru. Spojená petroletherová část se promyje dvakrát 500 ml vody, 100 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se bezvodým Na_2SO_4. Odpařením těkavých látek ve vakuu se dostane 352 g surového β-alkoholu. Ten se dále čistí destilací ve vakuu (teplota varu 76 až 78 °C při tlaku 2,27 kPa), aby se dostalo 330 g (2,360 mol) β-alkoholu s 94% výtěžkem. Původní předek destilace poskytne nezreagovaný 2-heptanon (teplota varu 67 až 69 °C při tlaku 2,27 kPa), který se opět použije v následující várce pro přípravu racemického oktinolu.

Výtěžek racemického β-alkoholu: 330 g, 2,360 mol, 94 %.

Čistota větší než 99 % se ověří GC analýzou: sloupec: OV -

27.11.00

101, 90 °C, RT pro oktinol: 5 min, pro heptanon: 2,5 min.

b) Hydrogenftalat 3-methyl-3-karboxy-1-oktin-3-olu

i) Rekrystalizace ftalanhydridu - reprezentační postup

Předem vychlazená baňka s kulatým dnem o objemu 5 litrů s magnetickou míchací tyčinkou se naplní 570 g ftalanhydridu a 2,3 litru chloroformu. Obsah se zahřívá při zpětném toku ve vodné lázni po dobu 0,5 hodiny a přefiltruje za horka v děličce ze slinutého materiálu. Nerozpuštěný zbytek je kyselina ftalová. Filtrát se ponechá v lednici v důkladně uzavřené baňce, aby se dostal krystalický anhydrid kyseliny ftalové. Ten se přefiltruje, promyje hexanem a vysuší se v exsikatoru, teplota tání 130 až 131 °C.

ii) Hydrogenftalat 3-methyl-3-karboxy-1-oktin-3-olu

Předem vychlazená baňka s kulatým dnem o objemu 5 litrů s magnetickou míchací tyčinkou se naplní 0,92 kg (6,57 mol) racemického oktinolu, 0,979 kg (6,606 mol) ftalanhydridu, 0,08 kg (0,658 mol) DMAP a 0,67 kg (6,617 mol) triethylaminu. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku na teplotu 80 °C po dobu 6 hodin a nechá se ochladit na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Postup reakce se sleduje prostřednictvím TLC (systém rozpouštědel: 20% EtOAc v petroletheru) a sleduje se vymizení výchozího oktinolu. Reakční směs se ponechá přes noc při teplotě místnosti.

Zpracování: Baňka s kulatým dnem o objemu 20 litrů s přírubou a systémem mechanického míchání se naplní 7,4 litry vody, 0,731 litru koncentrované kyseliny chlorovodíkové a ochladí se na teplotu 0 °C za použití

27.11.00

ledové lázně. K této směsi se přidá hemiftalatová reakční směs za míchání, což je následováno přidáním 2,3 litru chloroformu. V míchání se pokračuje po dobu 1 hodiny. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje třikrát 3 litry chloroformu. Spojená organická vrstva se promyje dvakrát 500 ml vody a 500 ml roztoku chloridu sodného. Ta se vysuší bezvodým Na_2SO_4, těkavé látky se odpaří za použití rotační odparky a vysuší se ve vysokém vakuu.

V další baňce s kulatým dnem o objemu 20 litrů s přírubou a systémem mechanického míchání se naplní 5,5 litru petroletheru a ochladí se na teplotu 0 °C. Hemiftalat z předchozího kroku se za míchání nalije do petroletheru a v míchání se pokračuje po dobu 1 hodiny, přičemž krystaluje požadovaný hemiftalatester. Ten se přefiltruje za použití Buchnerovy nálevky, filtrát se promyje 500 ml chladného petroletheru a vysuší se odsátím. Zbytek se vysuší na vzduchu (teplota tání 61 až 62 °C, 0,915 kg). Matečná kapalina z filtrace se odpaří ve vakuu za použití rotační odparky a udržuje se v chladničce, aby se získala další várka hemiftalatesteru (druhá várka, 0,43 kg, teplota tání 61 až 62 °C). Nicméně při opakování sekvence se třetí várkou vykazuje získaná sloučenina (ve výtěžku 0,151 kg) vyšší teplotu tání, a proto se uchovává stranou a použije se pro získání racemického oktinolu.

Výtěžek hemiftalatesteru: 1,348 kg, 71%.

c) Brucinftalat 3-methyl-1-oktin-3-olu

Předem vychlazená baňka s kulatým dnem o objemu 20 litrů s mechanickým míchadlem se naplní 0,94 kg (3,262 mol) hemiftalatesteru racemického oktanolu, 1,432 kg (3,327 mol)

27.11.00

brucinu a 3,75 litry bezvodého acetonu. Reakční směs se zahřívá na teplotu 50 °C po dobu 1 hodiny, nechá se ochladit na teplotu místnosti a při této teplotě se míchá přes noc.

Zpracování: Vysrážená pevná látka se přefiltruje s použitím Buchnerovy nálevky a promyje se dvakrát 250 ml studeného acetonu, aby se odstranila kontaminace nežádoucím diastereomerem. Výsledná pevná látka se vysuší na vzduchu.

Výtěžek: 0,739 kg, 1,028 mol, 31,5 %, teplota tání 158 až 159 °C, $[\alpha]_D$ = - 12,0 ° ± 0,5 (c = 0,88, EtOH). Matečná kapalina se nechá stranou pro obnovení brucinu.

d) Hemiftalatester (S)-oktinolu z brucinové soli: hydrogenftalat (S)-3-methyl-3-karboxy-1-oktin-3-olu

Předem vychlazená baňka s kulatým dnem o objemu 20 litrů s mechanickým míchadlem se naplní 0,827 kg (1,15 mol) brucinové soli a 8,2 litru etheru. K této směsi se při teplotě místnosti během míchání přidá po malých množstvích 0,83 litru koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin a nechá se ohřát na teplotu místnosti.

Zpracování: Obsah baňky se přenese do děličky a etherová vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dvakrát 500 ml etheru. Spojená etherová vrstva se promyje dvakrát 250 ml vody, 250 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se bezvodým Na_2SO_4. Odstraněním těkavých látek ve vakuu se dostane požadovaný hemiftalatester (S)-oktinolu jako viskózní látka. Vodná vrstva se odstraní.

Výtěžek hemiftalatesteru (S)-oktinolu: 0,332 kg

27.11.00

(přibližně kvantitativně). Použije se jako takový bez dalšího čištění v dále uvedené reakci.

e) (S)-3-Methyl-1-oktin-3-ol

Předem vychlazená baňka s kulatým dnem o objemu 20 litrů se systémem pro mechanické míchání a kondenzátorem pro zpětný tok se naplní 0,332 kg (1,151 mol) hemiftalatesteru (S)-oktinolu a k němu se při teplotě místnosti přidá roztok 0,504 kg NaOH v 3,6 litru vody. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku ve vodné lázni po dobu 2 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přičemž dojde k oddělení vrstvy oktinolu. Obsah se přenese do děličky a oddělí se vrstva supernatantu. Vodná vrstva se extrahuje třikrát 500 ml petroletheru a smíchá se s oktinolovou frakcí. Spojená organická část se promyje třikrát 500 ml destilované vody až je pH = 7. Organická vrstva se vysuší bezvodým Na_2SO_4 a odpařením těkavých látek se dostane 155 g (96%) surového (S)-oktinolu, který se dále čistí destilací ve vakuu.

Teplota varu: 73 až 76 °C při tlaku 1,87 až 1,99 kPa.

Výtěžek: 128,87 g, 0,921 mol, 80%, $[\alpha]_D$ = -2,3° ± 0,5(c = 2,7, EtOH). Uvedeno $[\alpha]_D$ = -2,33° ± 0,5(c = 2,625, EtOH).

f) (S)-3-Methyl-3-(trimethylsilyl)oxy-1-oktin

Předem vychlazená baňka s kulatým dnem o objemu 1 litru s magnetickou míchací tyčinkou se naplní 29 g (0,207 mol) (S)-oktinolu a DMF. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C v ledové lázni pod atmosférou dusíku. Do reakční směsi se při teplotě 0 °C přidá 39,44 g (0,58 mol) imidazolu po malých částech (přibližně 5 g) a míchá se 15 minut. Do

27.11.00

reakční směsi se po kapkách injekční stříkačkou v průběhu 45 minut přidá 33,72 g (0,310 mol) TMS-chloridu a potom se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a při této teplotě se míchá přes noc. Postup reakce se sleduje prostřednictvím TLC (systém rozpouštědel: 10% EtOAc v petroletheru) až vymizí výchozí alkohol.

Zpracování: Reakční směs se nalije do 750 ml ledové vody a extrahuje se etherem. Etherová vrstva supernatantu se oddělí a vodná vrstva se extrahuje třikrát 250 ml etheru. Spojená organická část se promyje dvakrát 100 ml vody a 50 ml roztoku chloridu sodného. Potom se vysuší bezvodým Na_2SO_4, těkavé látky se odpaří s použitím rotační odparky a vysuší se ve vysokém vakuu. Odparek se čistí destilací za sníženého tlaku, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu:

Teplota varu: 87 až 90 °C při tlaku 1,6 až 1,99 kPa.
Výtěžek: 35,09 g, 165,5 mmol, 80%.

g) (S)-3-Methyl-3-(trimethylsilyl)oxy-1-(n-tributyl-stannyl)-1-okten (E)

Předem vychlazená baňka s kulatým dnem o objemu 500 ml s magnetickou míchací tyčinkou se naplní 7,50 g (35,37 mmol) TMS etherem (S)-oktinolu, 16,31 g (35,4 mol) TBTH a 0,4 g (2,47 mmol) AIBN. Reakční směs se vyjme a proplachuje se plynným dusíkem. Baňka se poté ponoří do olejové lázně předem zahřáté na teplotu 130 °C, přičemž se spustí bouřlivá reakce, při které se vyvíjí plynný vodík (proto je nezbytný vhodný ventil). Reakční směs se v olejové lázni zahřívá na teplotu 150 °C po dobu 3 hodin a ochladí se na teplotu místnosti v atmosféře dusíku. K reakční směsi se

27.11.00

přidá 150 ml petroletheru a nechá se při teplotě místnosti míchat po dobu 15 minut. Reakční směs se přefiltruje přes vrstvu rozsivkové zeminy za použití G-3 nálevky ze slinutého materiálu. Filtrát se promyje 60 ml bezvodého petroletheru a ze spojené petroletherové vrstvy se po odpaření těkavých látek dostane derivát stannanu v kvantitativním výtěžku.

Poznámka: Tento derivát se uchovává v těsně uzavřené baňce přikryté hliníkovou fólií a v atmosféře dusíku. Tato látka obsahuje vysoké procento vlhkosti a je citlivá na světlo! Příprava ve velkém množství by vyžadovala smísení reaktantů následované přidáním AIBN v okamžiku, kdy se dosáhne provozní teploty.

h) 1-Jod-(S)-3-methyl-3-(trimethylsilyloxy)-2-okten

Předem vychlazená baňka s kulatým dnem o objemu 500 ml s magnetickou míchací tyčinkou se naplní 61,06 g (0,121 mol) derivátu stannanu a k tomu se přidá 170 ml čerstvě destilovaného THF. Reakční směs se ochladí na teplotu -78 °C za použití lázně suchý led-aceton a k tomu se kanylou při teplotě -78 °C pod dusíkem přidá v průběhu 45 minut roztok 27,31 g (0,121 mol) N-jodsukcimidu ve 100 ml THF. Reakční směs se míchá při teplotě -78 °C po dobu 1 hodiny. Teplota lázně se postupně zvýší na teplotu místnosti a míchá se při této teplotě po dobu 15 minut. Postup reakce se monitoruje TLC (systém rozpouštědel: petrolether) a sleduje se spotřebování výchozí látky.

Zpracování: Reakční směs se nalije na led a přefiltruje se přes vrstvu rozsivkové zeminy za použití G-3 děličky ze slinutého materiálu. Filtrát se extrahuje čtyřikrát 100 ml petroletheru. Spojená petroletherová vrstva se promyje 100

27.11.00

ml vody, 150 ml 10% roztoku thiosíranu sodného a nakonec 50 ml vody. Petroletherová část se vysuší bezvodým Na_2SO_4 a odpařením těkavých látek ve vakuu se dostane 0,072 kg požadovaného jodidu. Ten se dále čistí destilací ve vysokém vakuu.

Teplota varu: 79 až 82 °C při tlaku 0,013 kPa.
Výtěžek: 0,040 kg, 0,118 mol, 97%.
$[\alpha]_D$ = -24,0° ± 0,5(c = 1,61, $CHCl_3$).
Očekáváno $[\alpha]_D$ = -22,5° ± 0,5(c = 1,2, $CHCl_3$).

Meziprodukt 4

Příprava 4-[(terc.-butyldimethylsilyl)oxy]-2-cyklopenten-1--onu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví podle postupu z publikace R. Noyori a kol., Tetr. Lett., 28, 4719 až 4720 (1987) z 10,1 g (0,103 mmol) 4-hydroxycyklopentanonu - meziproduktu 2, 1,21 g (0,00993 mol) 4-DMAP a 11,46 g (0,113 mol) triethylaminu.

Výtěžek: 24,03 g (světle hnědavá barva). Látka obsahuje měkké barevné nečistoty, které se odstraní destilací za sníženého tlaku.

Teplota varu 82 až 86 °C při tlaku 0,13 kPa.

Výtěžek požadovaného produktu: 20,02 g, 0,158 mol, 91,7%.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,4 (m, d, 1H), 6,1 (d, 1H), 4,9 (m, 1H), 2,6 (dd, 1H), 2,15 (d, 1H), 0,8 (s, 9H), 0,1 (s, 6H).

Čistota látky se stanoví HPLC za použití sloupce ze

27.11.00

látky chiracel-OD a 1,5% 2-isopropanolu v n-hexanu.

Meziprodukt 5

a) Příprava racemického 4-[(terc.-butyldimethylsilyl)oxy]-2-(fenylseleno)-2-cyklopenten-1-onu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví podle postupu v publikaci T. Toru a kol., J. Org. Chem., 57, 4719 až 4720 (1992).

23,84 g (0,112) TBS-derivátu 4-[(terc.-butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-cyklopenten-1-onu, 32,32 g (0,169 mol) fenylselenylchloridu a 14,69 g (0,186 mol) pyridinu.

Výtěžek: 37,14 g, 90%.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,3 až 7,7 (m, 5H), 4,85 (m, 1H), 2,8 až 2,9 (dd, 1H), 2,35 (d, 1H), 0,8 (s, 9H) a 0 (s, 6H).

b) Příprava methyl-7-(3-hydroxy-5-oxo-1-cyklopenten-1-yl)-5-heptinoatu cestou dvousložkového kondenzačního postupu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se připraví způsobem podle T. Toru a kol., J. Org. Chem., 57, 3145 až 3152 (1992).

16,65 g (45,3 mmol) selenylového derivátu 4-[(terc.-butyldimethylsilyl)oxy]-2-(fenylseleno)-2-cyklo-penten-1-onu, 28,94 (49,91 mmol) bis(tributylstannanu), 35,6 ml (49,91 mmol) 1,4M roztoku n-butyllithia v hexanu, 25,35 g (95,28 mmol) jodu a 26 ml HMPA v THF.

27.11.00

Produkt se čistí chromatografií na silikagelu za eluování směsí ethylacetatu a petroletheru.

Výtěžek čistého produktu: 11,11 g, 31,76 mmol, 70%.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,3 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,0 (široký m, 3H), 2,75 (dd, 1H), 2,45 (t, 2H), 2,25 (široký t, 2H), 1,8 (q, 2H), 0,8 (s, 9H) a 0,1 (s, 6H).

c) Methyl-7-(3-hydroxy-5-oxo-1-cyklopenten-1-yl)-5-heptinoat

Připraví se postupem podle E. J. Corey a kol., JACS., 94, 6190 až 6191 (1972) z 6,02 g (17,22 mmol) TBS derivátu, methyl-7-[3-terc.-(butyldimethylsilyl)oxy]-5-oxo--1-cyklopenten-1-yl-5-heptinoatu v roztoku směsi AcOH s THF a vodou v poměru 3:1:1.

Výtěžek: 2,44 g, 10,33 mmol, 60%.

TLC: systém rozpouštědel: 70% EtOAc v petroletheru.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,4 (široký s, 1H), 5,0 (široký s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,0 (široký m, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,25 (m, 2H) a 1,8 (q, 2H).

d) Enzymatická ireversibilní transesterifikace za použití lipázy ve vinylacetatu v sonikační lázni

Připraví se postupy popsanými v publikacích K. A. Babiak a kol., J. Org. Chem., 55, 3377 až 3381 (1990) a G. Lin a kol., Tetr. Lett., 36, 6067 a 6068 (1995) ze 4,7 g (19,91 mmol) hydroxy-enonu, methyl-7-[(3-hydroxy)-5-oxo-1--cyklopenten-1-yl]-5-heptinoatu a PP-lipázy a/nebo

27.1.00

HP-lipázy (surové, 7,5 g) ve vinylacetatu za sonikace.

Výtěžek požadovaného acetatu: 2,40 g, 43%.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,4 (široký s, 1H), 5,75 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,05 (široký m, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,4 (t, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,1 (s, 1H) a 1,8 (q, 2H).

e) Deacetylace za použití guanidinu v methanolu

Příprava zásobního roztoku guanidinu v methanolu:

Připraví se postupem popsaným v publikaci K. A. Babiak a kol., J. Org. Chem., 55, 3377 až 3381 (1990) z 28,4 g (0,158 mol) guanidinkarbonatu, 3,56 g (0,155 mol) kovového sodíku v 0,308 litru methanolu.

Methyl-7-[((R)-3-hydroxy)-5-oxo-1-cyklopenten-1-yl]-5-heptinoat

Připraví se postupem popsaným v publikaci K. A. Babiak a kol., J. Org. Chem., 55, 3377 až 3381 (1990) z 1,905 g (6,85 mmol) (R)-acetatu a guanidinu v methanolu.

Poznámka: Doporučuje se provést deacetylaci v malém množství, spíše než provedení ve velkém, a to vzhledem k citlivosti β-hydroxyketonu.

Výtěžek: 1,130 g, 4,788 mmol, 70% výtěžek, (90 % opticky čistých), toto se použije pro další zvýšení optické čistoty za použití PP-lipázy a/nebo HP-lipázy, jak je popsáno dále.

Postup: Postupuje se stejně jako při výše popsaném enzymatickém štěpení za použití sonikační lázně. Obohacení

27.11.00

je dokončeno za 5 dnů. Požadovaný produkt se izoluje bleskovou chromatografií ve 40 až 50% EtOAc v petroletherovém eluátu.

Dostane se (R)-acetat s optickou čistotou větší než 99,9 %, který se dále deacetyluje za použití guanidinu v methanolu, aby se dostalo 1,553 g (5,586 mmol), optická čistota větší než 99,9 % opticky čistého alkoholu (analýza chirální HPLC).

f) Mitsunobuova inverse pro konverzi nežádoucího enantiomeru na požadovaný enantiomer

Připraví se postupem popsaným v publikaci K. A. Babiak a kol., J. Org. Chem., 55, 3377 až 3381 (1990).

Předem vychlazená baňka s kulatým dnem o objemu 250 ml se septovaným vstupem vybavená magnetickou míchací tyčinkou se naplní 2,58 g (10,93 mmol) (S)-alkoholu s 88% optickou čistotou, 5,74 g (21,86 mmol) Ph_3P a čerstvě destilovaného THF. Reakční směs se ochladí na teplotu 10 °C, k tomu se injekční stříkačkou přidá kyselina mravenčí, potom 4,42 g (21,86 mmol) diizopropylazodikarboxylatu (DIAD) a pomalu se zahřeje na teplotu místnosti. Světle žlutá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 12 hodin v atmosféře plynného dusíku. Postup reakce se sleduje TLC (systém rozpouštědel: 70% EtOAc v petroletheru).

Zpracování: Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu pod tlakem za použití rotační odparky, výsledný hnědavý odparek se rozpustí v 70 ml etheru a rozetře se 165 ml n-hexanu, aby se vysrážely fosforité soli. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut, přefiltruje se skrze G-3

nálevku ze slinutého materiálu a promyje dvakrát 50 ml etheru. Spojená organická část se přenese do jiné baňky s kulatým dnem a těkavé látky se odpaří ve vakuu za použití rotační odparky. Výsledný odparek se rozpustí ve 120 ml MeOH, k tomuto se přidá 100 g aktivované neutrální aluminy (oxid hlinitý) a míchá se při teplotě místnosti přes noc. Postup reakce se sleduje TLC (systém rozpouštědel: 70% EtOAc v petroletheru). Reakční směs se přefiltruje přes G-3 nálevku ze slinutého materiálu a zbývající alumina se třikrát promyje 100 ml MeOH, spojený filtrát se podrobí bleskovému odpaření za použití rotační odparky, aby se dostalo 13,805 surového produktu. Ten se dále čistí bleskovou chromatografií na sloupci ze silikagelu (400 g, velikost částice 0,038 až 0,074 mm). Iniciálním eluováním s gradientem 15 až 60 % EtOAc v petroletheru se dostane nežádoucí 1,2-diizopropyldikarboxyhydrazin a požadovaný alkohol se získá při eluování 80 až 95% EtOAc v petroletheru. HPLC analýza za použití sloupce z látky Chiracel-OD značí čistou inverzi v místě chirálního centra (nedochází k žádné pozorovatelné racemizaci), s optickou čistotou (R)-izomeru 88 %.

Tento produkt je dále podroben enzymatické transesterifikaci za použití HP-lipázy v sonikátoru, aby se dostal požadovaný (R)-acetat s optickou čistotou vyšší než 99 %.

Výtěžek: 1,891 g, 6,802 mmol, 70%, toto se dále zpracovává guanidinem v methanolu, aby se dostal požadovaný (R)-alkohol s optickou čistotou vyšší než 99 %.

Výtěžek: 1,166 g, 4,94 mmol, 73 %.

27.11.00

g) Methyl-7-[/(R)-3-terc.-butyldimethylsilyl)oxy/-5-oxo-1--cyklopenten-1-yl]-5-heptinonat

Do předem vychlazené baňky s kulatým dnem, se septovaným vstupem a magnetickou míchací tyčinkou o objemu 250 ml se vloží 1,90 g (12,64 mmol) TBDMS-chloridu a dichlormethan. Roztok se v ledové lázni ochladí na teplotu 0 °C a do něj se v jedné porci přidá 1,60 g (23,66 mmol) imidazolu následované přidáním DMF. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 15 minut. Do další předem vychlazené baňky se vloží 1,99 g (8,4 mmol) (R)-enon-alkoholu ve 3 ml bezvodého CH_2Cl_2 a přenese se kanylou pod dusíkem do reakční baňky. 1 ml promývací kapaliny se přenese do reakční baňky a míchá se při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a dále se míchá přes noc (přibližně 10 hodin). Postup reakce se sleduje TLC (systém rozpouštědel: petrolether: EtOAc v poměru 3:7).

Zpracování: Reakční směs se nalije na led a vodu a extrahuje se třikrát 100 ml dichlormethanu. Spojená organická vrstva se promyje 30 ml vody a roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší bezvodým Na_2SO_4 a odpařením těkavých látek ve vakuu se dostane 3,80 g olejovité látky, která se dále čistí bleskovou chromatografií na sloupci ze silikagelu (150 g, velikost částice 0,038 až 0,074 mm) v 15 až 25% EtOAc v petroletherovém eluátu.

Výtěžek požadovaného produktu: 2,90 g, 4,66 mmol, 70%.

TLC: systém rozpouštědel: 70% EtOAc v petroletheru.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,4 (široký s, 1H), 5,0 (široký s, 1H),

27.11.00

3,65 (s, 3H), 3,0 (bm, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,25 (m, 2H) a 1,8 (q, 2H).

Čistota látky se stanoví HPLC za použití Chiracel-OD sloupce a 7% 2-izopropanolu v n-hexanu.

Příklad 1

a) 2-Tienyllithium

Postup: Předem vychlazená baňka s kulatým dnem o objemu 100 ml se septovaným vstupem a magnetickou míchací tyčinkou se naplní 30 ml čerstvě destilovaného THF a 1,59 ml (20 mmol) thiofenu. Reakční směs se ochladí na teplotu -60 °C v lázni se směsí suchého ledu a $CHCl_3$, a do směsi se po kapkách injekční stříkačkou v průběhu 15 minut přidává 16,7 ml 1,2M n-butyllithia v hexanu. Reakční směs se míchá při teplotě -60 °C po dobu 1 hodiny, aby bylo jisté, že je metalace kompletní. Barva thienyllithia v THF je světle žlutá.

b) Příprava vinyllithia

Postup: Předem vychlazená baňka s kulatým dnem o objemu 100 ml se septovaným vstupem a magnetickou míchací tyčinkou se naplní 6,8 g (20 mmol) jodidu TMS-etheru s B-řetězcem ve 30 ml čerstvě destilovaného bezvodého THF a obsah se v atmosféře dusíku ochladí na teplotu -78 °C v lázni se směsí suchého ledu a acetonu. Do reakční směsi se po kapkách, injekční stříkačkou, v průběhu 30 minut přidá 17,5 ml (21 mmol) n-butyllithia. Reakční směs se zakalí světle žlutou sraženinou vinyllithia, což značí, že je reakce kompletní. Obsah baňky se dále míchá při teplotě -78 °C po dobu 1 hodiny.

27.11.00

e) Dvousložkový kondenzační postup

Postup: Do předem vychlazené baňky s kulatým dnem o objemu 500 ml se septovaným vstupem a magnetickou míchací tyčinkou se vloží 1,79 g (20 mmol) Cu(I)CN. Baňka se přikryje gumovým krytem a zahřívá se tepelným dělem ve vysokém vakuu, aby se odstranily jakékoliv stopy vlhkosti, nechá se ochladit a propláchne se dusíkem. Přidá se 30 ml THF a suspenze se v atmosféře dusíku ochladí na teplotu -22 °C v lázni se směsí suchého ledu a CCl_4. K suspenzi se po kapkách kanylou v průběhu 10 minut přidává roztok předem připraveného 2-thienyllithia (krok a). Obsah se promyje 5 ml THF a přidá se do baňky, přičemž se roztok stane homogenním (světle žluté barvy) za vzniku požadovaného měďnanu. Reakční směs se dále míchá při teplotě -22 °C po dobu 1 hodiny.

K výše zmíněnému roztoku měďnanu se po kapkách kanylou v průběhu 10 minut při teplotě -22 °C přidává roztok vinyllithia (krok b), promyje se 5 ml THF a roztok se míchá při teplotě -22 °C po další 1 hodinu, aby se dostal čirý roztok homogenního měďnatanu světlé žlutě oranžové barvy. Výsledný roztok měďnatanu se ochladí na teplotu -78 °C v lázni se směsí suchého ledu a acetonu.

Do předem vychlazené baňky hruškovitého tvaru o objemu 100 ml se vloží 3,5 g (10 mmol) (R)-enon-TBDMS--etheru s optickou čistotou větší než 99 %, a k tomu se injekční stříkačkou přidá 40 ml bezvodého etheru. Obsah se po dobu 10 minut chladí na teplotu -78 °C prostřednictvím lázně se směsí suchého ledu a acetonu. K tomu se za míchání přidá po kapkách injekční stříkačkou 1,29 ml (10,5 mmol) $BF_3{:}OEt_2$ a ponechá se při této teplotě po dobu 5 minut.

27.11.00

Tento roztok se potom po kapkách kanylou (velmi pomalé přidávání po kapkách!) v průběhu 45 minut přidává do roztoku měďnatanu vyššího stupně (připraveného postupem z kroku c), při teplotě -78 °C v atmosféře dusíku. Baňka s enonem se promyje 5 ml etheru a promývací kapalina se během 45 minut přenese do reakční baňky. Při teplotě -78 °C se po dobu 1,5 hodiny pokračuje v míchání, postup reakce se sleduje prostřednictvím TLC, systém rozpouštědel: směs petroletheru a 10% EtOAc, sleduje se vymizení výchozího enonu. Reakce se přeruší přidáním 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného při teplotě -78 °C a ohřeje se na teplotu místnosti. Reakční směs se nalije do směsi 150 ml destilované vody a 300 ml etheru. Vodná vrstva se extrahuje třikrát 100 ml etheru, spojená organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým Na_2SO_4. Odpařením těkavých látek ve vakuu se dostane 11,35 g oleje. Tento produkt se použije jako takový v dalším postupu, aniž by se dále chromatograficky čistil.

TLC: systém rozpouštědel: směs petroletheru a 10% EtOAc; část vzorku se čistí bleskovou chromatografií na silikagelu, (gradient 1:20, velikost částice 0,038 až 0,074 mm) a požadovaný produkt se dostane v eluátu směsi 20% EtOAc a petroletheru pro charakterizaci.

R_f 0,31, systém rozpouštědel: směs petroletheru a 10% EtOAc.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0,05 (s, 6H), 0,8 až 0,9 (m, 12H), 1,1 až 1,6 (m, 10H), 1,7 až 1,8 (m, 3H), 2,0 až 2,3 (m, 6H), 2,4 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,6 až 2,9 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 5,3 až 5,5 (m, 2H).

27.11.00

Příklad 2

(5,6-Didehydro-11-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-15-O-(trimethylsilyl-13-(S)-methyl)-PGE$_2$methylester

Postup: Do plamenem vysušené baňky s kulatým dnem o objemu 250 ml se septovaným vstupem magnetickou míchací tyčinkou se vloží 11,35 g (z 10 mmol enonu) surového TCC produktu [5,6-didehydro-11-O-(terc.-butyldimethylsilyl)-15-O-(trimethylsilyl-13-(S)-methyl)-PGE$_2$methylesteru] ve 35 ml bezvodého THF. Roztok se ochladí na teplotu -78 °C a zpracuje se s 32,85 ml (30 mmol) 0,9M roztoku K-selektridu v THF přidávaného injekční stříkačkou po kapkách. Reakční směs se nechá při teplotě -78 °C míchat po dobu 1,5 hodiny a pak se do ní po kapkách přidá 4,54 ml (40 mmol) 30% vodného roztoku H_2O_2. V míchání se pokračuje po dobu dalších 15 minut, chladící lázeň se odstraní a reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti. Přidá se 20 ml vody a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje třikrát 50 ml EtOAc. Spojená organická vrstva se promyje dvakrát 20 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se bezvodým Na_2SO_4. Odpařením rozpouštědla ve vakuu se dostane 13,516 g požadovaného surového produktu. Ten se použije jako takový pro další desilylaci.

TLC: systém rozpouštědel: 20% EtOAc v petroletheru, R_f 0,2.

Malá část selektridového redukovaného produktu připraveného v předchozím kroku se čistí bleskovou chromatografií na silikagelu (60 g, velikost částic 0,038 až 0,074 mm). Požadovaný produkt se získá z eluátu směsi petroletheru a 30% EtOAc.

R_f 0,2 (systém rozpouštědel: směs petroletheru a 20%

EtOAc).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,05 (s, 6H), 0,8 až 0,9 (m, 12H), 1,2 až 1,6 (m, 10H), 1,7 až 1,9 (m, 3H), 2,1 až 2,3 (m, 10H), 2,4 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,65 (s, 3H), 3,9 až 4,0 (široký s, 1H), 4,2 až 4,3 (široký s, 1H), 5,3 až 5,5 (m, 2H).

Postup: Do předem vychlazené baňky s kulatým dnem o objemu 250 ml se septovaným vstupem a magnetickou míchací tyčinkou se vloží 13,52 g surového redukovaného selektridového produktu a 35 ml bezvodého THF. Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a do něj se po kapkách injekční stříkačkou v průběhu 5 minut přidá 30 ml 1M roztoku (30 mmol) tetra-n-butylamonium-fluoridu ve 3 ekvivalentech THF. V míchání se pokračuje po dobu 0,5 hodiny při teplotě 0 °C, a potom 5 hodin při teplotě místnosti, až je reakce ukončena, což se zjistí TLC analýzou (systém rozpouštědel: EtOAc). THF se odpaří ve vakuu, přidá se 20 ml vody a extrahuje se třikrát 30 ml EtOAc. Spojená EtOAc vrstva se promyje dvakrát 10 ml vody, dvakrát 10 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se bezvodým Na_2SO_4. Odpařením ve vakuu se dostane 5,409 g surového produktu. Ten se dále čistí bleskovou chromatografií na sloupci ze silikagelu (350 g, velikost částice 0,038 až 0,074 mm). Požadovaný produkt se dostane v EtOAc eluátu v množství 1,94 g (5,10 mmol) jako světle hnědý olej, s výtěžkem 51 %, vztaženo na výchozí (R)-enon: R_f 0,5 (systém rozpouštědel: EtOAc). Tento produkt se rozpustí v 50 ml bezvodého ethylacetatu, k němu se přidá 0,400 g aktivního uhlí a míchá se v atmosféře dusíku při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Tento roztok se přefiltruje přes vrstvu rozsivkové zeminy za použití G-4 nálevky ze slinutého materiálu, promyje se 30 ml EtOAc a odpařením těkavých látek ve vakuu se dostane 1,95 g surového produktu, který se čistí bleskovou chromatografií

27.11.00

na sloupci ze silikagelu (150 g, velikost částice 0,038 až 0,074 mm) a požadovaný produkt se dostane v eluátu ethylacetatu jako bezbarvý viskózní olej, který tuhne během skladování při teplotě -22 °C na bezbarvou pevnou látku (pro čištění bleskovou chromatografií lze rovněž použít gradientový systém s chloroformem a methanolem).

Výtěžek: 1,90 g, 5 mmol, 50%.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,85 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,1 až 1,5 (m, 8H), 1,6 až 1,9 (m, 7H), 2,1 až 2,5 (m, 10H), 3,65 (s, 3H), 3,85 až 4,0 (široký s, 1H), 4,3 až 4,4 (široký s, 1H), 5,3 až 5,6 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 173,64, 139,50, 127,92, 79,56, 79,48, 77,2, 72,28, 72,02, 54,53, 51,4, 48,84, 42,56, 42,0, 32,69, 32,0, 26,51, 23,87, 23,68, 22,35, 17,98, 16,97 a 13,78.

Poznámka: Pro desilylační reakci je nutné použít bezvodý TBAF v THF. Použití TBAF · $3H_2O$ nevede k dostatečnému výtěžku požadovaného produktu.

Příprava karboprost-methylesteru, (15S)-15-methyl-$PGF_{2\alpha}$-methylesteru, nebo podle IUPAC nomenklatury, jak je poznamenáno v USP, methylester kyseliny prosta-5,13-dien-1--ové, methylester kyseliny 9,11,15-trihydroxy-15-methyl--(5Z,9α,11α,13E,15S) nebo (Z)-7-[1R,2R,3R,5S]-3,5-dihydroxy-2-[(E)-(3S)-3-hydroxy-3-methyl-1-oktenyl]cyklopentyl-5-heptenové

Ve várkách po 0,500 g až do 1 g se provede selektivní hydrogenace podle Lindlara. Následující postup je reprezentativní.

27.11.00

Do předem vychlazené baňky s kulatým dnem o objemu 1000 ml se dvěma hrdly se vloží 1,065 g (2,80 mmol) desilylovaného produktu a pod dusíkem se injekční stříkačkou přidá předem připravená směs 100 ml benzenu a 300 ml cyklohexanu. Do reakční směsi se pod dusíkem přidá 0,315 g palladia na $CaCO_3$ s olovem. Reakční směs se evakuuje ve vakuu, během 90 minut se za míchání promývá plynným vodíkem a reakční směsí probublává rychlostí 45 bublin za minutu plynný vodík. V pravidelných časových intervalech se odebírá stejné množství reakční směsi a postup reakce se sleduje ^{13}C NMR analýzou (přibližně 1,5 hodiny, ^{13}C NMR analýza by měla naznačit úplné vymizení alkinylového uhlíku při δ 80 ppm). Reakční směs se přefiltruje za použití G-4 nálevky ze slinutého materiálu a odparek se promyje EtOAc (obnovený katalyzátor by měl být znova použit). Odpařením organické fáze ve vakuu se dostane 1 g požadovaného karboprost-methylesteru jako viskózního bezbarvého oleje. Ten se dále čistí chromatografií na silikagelu v EtOAc eluátu (pro čištění bleskovou chromatografií lze rovněž použít gradientový systém se směsí chloroformu a methanolu).

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0,85 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,1 až 1,5 (m, 8H), 1,6 až 1,9 (m, 7H), 2,1 až 2,5 (m, 10H), 3,65 (s, 3H), 3,85 až 4,0 (široký s, 1H), 4,3 až 4,4 (široký s, 1H), 5,3 až 5,6 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 173,79, 139,0, 129,26, 129,0, 128,5, 77,9, 72,6, 72,5, 55,6, 51,4, 50,4, 42,58, 33,16, 32,03, 27,23, 26,33, 25,29, 24,55, 23,62, 22,4 a 13,82.

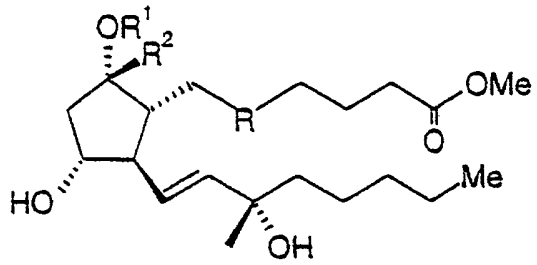
Tento produkt se dále čistí preparativní HPLC s reverzní fází za použití preparativního ODS (C-18)

27.11.00

SHIMPAK sloupce o rozměrech 20 x 250 mm a za použití mobilní fáze ze směsi acetonitrilu s vodou v poměru 1:1, s detekcí UV paprsků s vlnovou délkou 210 nm. Preparativní HPLC se provede ve várkách po 0,170 g a získání čistého karboprost-methylesteru podle popisu z USP je asi 65%.

P A T E T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



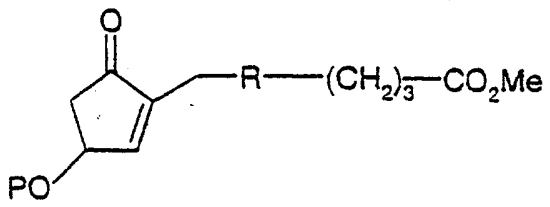
I

kde

R je CH=CH nebo CH_2CH_2 a

R^1 a R^2 jsou oba atom vodíku nebo tvoří dohromady vazbu,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje kondenzaci sloučeniny obecného vzorce II



II

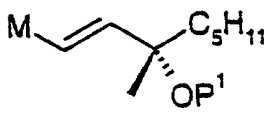
kde

R má význam popsaný u obecného vzorce I a

P je ochranná skupina,

27.11.00

se sloučeninou obecného vzorce III



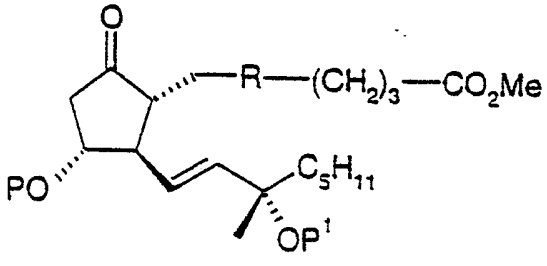
III

kde

P^1 je ochranná skupina a

M je meďnatan,

k získání sloučeniny obecného vzorce IA



IA

kde

P a P^1 mají význam popsaný výše,

a potom v jakémkoliv pořadí:

- popřípadě redukci sloučeniny obecného vzorce IA
- odstranění jakékoliv z ochranných skupin.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R je CH=CH.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í -

27.11.00

c í s e t í m, že R^1 a R^2 jsou oba atom vodíku.

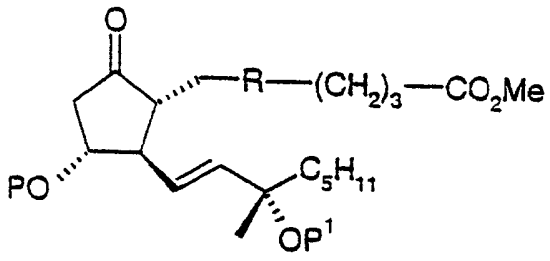
4. Způsob podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že P je TBDMS a P^1 je TMS.

5. Způsob podle jakéhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hydrogenace trojné vazby ve sloučenině obecného vzorce IA se provede hydrogenační reakcí podle Lindlara.

6. Způsob podle jakéhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se redukce cyklopentanonu ve sloučenině obecného vzorce IA provede za použití K-selektridu.

7. Sloučenina obecného vzorce I, která se připraví způsobem podle nároků 1 až 6.

8. Sloučenina obecného vzorce IA



IA

kde

P, P^1 a R mají význam popsaný v nároku 1.

9. Sloučenina podle nároku 8, kde R je CH=CH, P je TBDMS a P^1 je TMS.