

Eljárás 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α} és e vegyület származékainak
előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány tárgyát eljárás képezi az [1b] általános képletű vegyületek előállítására; a találmány tárgyát képezik az [5] általános képletű vegyületek, ^{mint intermedierek,} valamint a találmány szerinti eljárással előállított Bimatoprost és Latanoprost is.

Az [1b] és [5] általános képletben az 1- és 2-es helyzetű szén-atomok között lévő vegyértékkötés egyeskötés (C^1-C^2) vagy kettőskötés ($C^1=C^2$), továbbá

R⁶ jelentése alkoxi- vagy alkilamino-csoport,

R¹ jelentése p-fenilbenzoil-csoport (PPB) és

R² jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport (THP).

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek glaukómaellenes szerek.

Jellemező képlet [1b], [5].

MX

A2

Eljárás 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α} és e vegyület származékai-

nak előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát új eljárás képezi 17-fenil-18,19,20-trinor-
5 -PGF_{2α} és e vegyület származékainak előállítására.

Az [1b] általános képletű 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α} és e
vegyület származékai a prosztaglandinok szintetikus úton előállított
szerkezeti analógjai, amelyek a szemben belüli magas nyomást csök-
kentik [Resul B. és munkatársai: J. Med. Chem., **36**, 243 (1993) és
10 US 5 688 819 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi le-
írás]; az [1b] általános képletben
az 1-es és 2-es helyzetű szénatomok közötti kötés vagy egyesítés
(C¹-C²) vagy kettőskötés (C¹=C²), és
R⁶ jelentése alkoxi- vagy alkilamino-csoport.

15 A 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-N-etilamidról (Bimatoprost)
[az FDA által közzétett 21-275 számú új gyógyszer bejelentés
(NDA)], valamint a 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-
-izopropil-észterről (Latanoprost) (Merck Index, 12. kiadás, 5787)
feltételezik, hogy oly módon csökkentik a szem belső nyomását (IOP),
20 hogy fokozzák a vizes nedvek kiáramlását a trabekuláris hálózaton és
az uveoszklerális úton keresztül. Az intraokuláris magas vérnyomás
jelentős kockázatot jelent a zöldhályog területvesztés tekintetében.
Minél magasabb az intraokuláris vérnyomás, annál nagyobb a valószí-
nősége a szemideg károsodásának és a látómező-veszteségnek.

25 Az [1b] általános képletű vegyületek ismert előállítási módsze-
reit [lásd a 3 931 279, 5 223 537, 5 698 733 és az 5 688 819 számú
amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat, a WO 95/26729
számú nemzetközi közrebocsátási iratot, továbbá a Prostaglandins, 9,
5, (1975) és J. Med. Chem. **36**, 243 (1993) közleményeket] az 1. re-
30 akcióvázlat mutatja be. Eszerint [4] általános képletű vegyületben

lévő karbonilcsoportot redukálva [5] és [6a] általános képletű vegyületekhez jutnak, majd a [6a] általános képletű mellékterméket az előállítani kívánt [5] általános képletű vegyülettől ($C^1=C^2$ és $R^2=H$) oszlopkromatográfiás művelettel elválasztják, ezután az [5] általános képletű vegyületet ($C^1=C^2$ és $R^2=H$) (adott esetben az OH-védőcsoport eltávolítása/védőcsoport felvitele és/vagy a $C^1=C^2$ kettőskötés katalitikus hidrogénezése után) diizobutil-alumínium-hidriddel redukálva -70 és -80 °C közötti hőmérsékleten [11] általános képletű vegyületekhez jutnak, e vegyületet 5-(trifenilfoszforanilidén)-pentánsav fémsójjával reagáltatva [1a] általános képletű vegyületet kapnak, amiből (adott esetben a hidroxil védőcsoport eltávolítása után) [1b] általános képletű vegyület nyerhető.

Ez a módszer azonban problematikus, minthogy (a) a [6a] általános képletű melléktermék nincs regenerálva, (b) a [6a] általános képletű mellékterméket nehéz elkülöníteni az előállítani kívánt [5] általános képletű vegyülettől ($C^1=C^2$ és $R^2=H$), továbbá (c) az [5] általános képletű vegyületnek ($C^1=C^2$ és $R^2=H$) DIBAL-H-val végzett nagy mértékben exoterm redukcióját nehéz összhangba hozni az alacsony hőmérsékleti viszonyokkal.

20 A találmány összefoglalása

A találmány célkitűzése új eljárás kidolgozása 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α} és e vegyület származékainak jó hozammal végbemenő nagyléptékű előállítására, ahol a terméket megfelelő tisztasággal kapjuk.

25 A találmány további célját képezi a fenti eljáráshoz szükséges új közbenső termékek bemutatása.

Fenti feladatokat a találmány szerinti eljárással oldjuk meg, a találmány szerinti eljárás olyan [1b] általános képletű 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α} és e vegyület származékainak előállítására irányul, ahol a képletben

az 1-es és 2-es helyzetű szénatomok közötti kötés vagy egyesítés
(C^1-C^2) vagy kettőskötés ($C^1=C^2$), és

R^6 jelentése alkoxi- vagy alkilamino-csoport;

a műveletet oly módon végezzük, hogy

- 5 (a) a [4] általános képletű vegyületben lévő karbonilcsoportot sztereoszelektív redukciónak vetjük alá, amikor [5a] és [6a] általános képletű vegyületek elegyéhez jutunk, ahol [5a] a nagyobb arányban jelenlévő izomer, majd a vegyületeket [5] ($C^1=C^2$) és [6] általános képletű vegyületek elegyévé alakítjuk át, majd az elegyből
10 az [5] ($C^1=C^2$) általános képletű vegyületet elkülönítjük, és kívánt esetben az [5] ($C^1=C^2$) általános képletű vegyületben az 1-es és 2-es helyzetű szénatomok közötti $C^1=C^2$ kettőskötést egy katalizátor jelenlétében hidrogénezzük, amikoris olyan [5] (C^1-C^2) általános képletű vegyülethez jutunk, ahol az 1-es és 2-es helyzetű szénatomok kö-
15 zött egyesítés van jelen;

ahol R^1 és R^2 közül az egyik jelentése arilkarbonil-csoport, míg a másik jelentése az alábbi csoportból választott: arilkarbonil-, acil-, trialkilszilil-, dialkilarilszilil-, 1-alkoxialkil-, szubsztituálatlan vagy alkilcsoporttal szubsztituált tetrahidro-2H-piran-2-il- és tetrahidro-
20 fur-2-il-csoport,

- (b) az (a) lépésből származó anyalúgban lévő [6] általános képletű vegyületet [6a] általános képletű vegyületté alakítjuk, majd e vegyületben lévő hidroxilcsoportot oxidálva [4] általános képletű vegyületet kapunk, majd az így nyert [4] általános képletű vegyületet az (a) reakciólépésbe visszavezetjük;
25

- (c) az [5] általános képletű vegyületet diizobutil-alumínium-hidriddel redukáljuk -20 és $+20$ °C közötti hőmérsékleten, majd a reakcióelegyet lúgos körülmények között hidrolizáljuk, amikoris [11] általános képletű vegyületet kapunk, ahol a képletben
30 az 1-es és 2-es helyzetű szénatomok közötti kötés egyesítés (C^1-C^2) vagy kettőskötés ($C^1=C^2$);

R^3 jelentése hidrogénatom, amennyiben R^1 jelentése acilcsoport, vagy R^1 jelentésével azonos, amennyiben R^1 jelentése trialkilszilil-, dialkilarilszilil-, 1-alkoxialkil-, helyettesítetlen vagy alkilcsoporttal helyettesített tetrahydro-2H-piran-2-il-csoport vagy tetrahydrofur-2-il-csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, amennyiben R^2 jelentése acilcsoport, vagy R^2 jelentésével azonos, amennyiben R^2 jelentése trialkilszilil-, dialkilarilszilil-, 1-alkoxialkil-, helyettesítetlen vagy alkilcsoporttal helyettesített tetrahydro-2H-piran-2-il-csoport vagy tetrahydrofur-2-il-csoport; és

(d) [11] általános képletű vegyületet 5-(trifenilfoszforanilidén)pentánsav fémsójjával reagáltatjuk, amikor is (1a) általános képletű vegyülethez jutunk, és

(e) az [1a] általános képletű vegyület karboxilcsoportját ennek származékává alakítjuk át, adott esetben a hidroxilcsoportról a védőcsoport eltávolítása után, amikor is az előállítani kívánt [1b] általános képletű vegyületeket kapjuk.

A találmány szerinti eljárás közbenső termékeként képződő [5] általános képletű új vegyületek némelyike ($R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$), szerves oldószerekből kristályosítással tisztítható. Ezen új vegyületek a találmány további aspektusát képezik.

A találmány részletes ismertetése

A találmány szerinti eljárás előnye többek között az alábbi:

(a) az [5] általános képletű vegyület ($C^1=C^2$) kristályosítással elkülöníthető a nemkívánatos [6] általános képletű izomert tartalmazó elegyből, (b) a nemkívánatos [6a] általános képletű izomer oxidációval [4] általános képletű kiindulási vegyületté alakítható, és (c) az [5] általános képletű vegyület laktoncsoportjának diizobutil-alumínium-hidriddel történő redukciója elvégezhető iparilag elfogadható -50 és +50 °C közötti, előnyösen -20 és +20 °C közötti hőmérséklet-tartományban.

Az [1b] általános képletű ($R^3 = R^4 = H$) 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α} és e vegyület származékainak előállítását összefoglalólag a 2. reakcióvázlat szemlélteti.

Az [5] általános képletű vegyület előállításának másik megoldása szerint az [5a] általános képletű vegyület oszlopkromatográfiás művelettel különíthető el a [6a] általános képletű vegyülettől, ez utóbbi vegyület a [4] általános képletű keton vegyület redukciójával képződik, majd a [6a] általános képletű vegyületben lévő hidroxilcsoport oxidációjával a [4] általános képletű vegyület regenerálható, majd az [5a] általános képletű vegyületben lévő hidroxilcsoportot származékká alakítva [5] általános képletű vegyülethez jutunk; a műveletet a 3. reakcióvázlat mutatja be.

R^1 és R^2 jelentése előnyösen benzoil-, p-toluoil-, p-fenilbenzoil- és tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport közül választott.

A [4] általános képletű vegyület sztereoszelektív redukcióját előnyösen (-)-B-klórdiizopinokamfenilboránnal vagy pedig 2-alkil-CBS-oxazaborolidin jelenlétében boránnal végezzük. Még előnyösebben a redukció szerves oldószeres közegben (-)-B-klór-diizopinokamfenilboránnal történik. Szerves oldószerként előnyösen tetrahidrofuránt, étert, 1,2-dimetoxietánt, toluolt, hexánt, diklórmétánt vagy ezen oldószerek elegyét alkalmazzuk.

Az [5] ($C^1=C^2$) általános képletű vegyületnek [5] (C^1-C^2) általános képletű vegyületté történő hidrogénezéséhez palládiumot, platínát vagy nikkelt tartalmazó katalizátort használunk. Még előnyösebben katalizátorként aktív szenes palládium, platina-oxid vagy aktív szenes platina szerepel. Előnyösen a hidrogénezést oldószerek és bázisok vagy sók jelenlétében végezzük. Bázisként előnyösen választható tercier és szekunder aminok közül. Előnyösen a sókat fémnitritek, fém-alkanoátok és fém-benzoátok közül választjuk.

A találmány szerinti eljárás egyik jelentős előnye, hogy az [5] általános képletű új vegyületek némelyike szerves oldószerekből történő kristályosítással tisztítható.

Amennyiben az [5] általános képletű vegyület redukcióját min-
 5 tegy 2 ekvivalens mennyiségű diizobutil-alumínium-hidriddel (DIBAL-
 -H) végezzük, úgy a [10] általános képletű közbenső termék a reak-
 cióelegyből elkülöníthető. A [10] általános képletű vegyületet lúgos
 hidrolízisnek alávetve [11] általános képletű vegyülethez jutunk.
 Azonban meg kívánjuk jegyezni, hogyha a diizobutil-alumínium-
 10 -hidridet (DIBAL-H) felesleges mennyiségben alkalmazzuk -50 és +50
 °C közötti hőmérsékleten az [5] általános képletű vegyületnek [11]
 általános képletű vegyületté történő redukciójánál, komplikációként
 [12] általános képletű melléktermék képződik a redukció során; ezen
 átalakulást a 3a. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletekben R^1 , R^2 ,
 15 R^3 és R^4 jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá az egyes
 és kettes helyzetű szénatomok között lévő vegyértékkötés egyesítés
 vagy szén-szén kettőskötés.

A [11] általános képletű vegyületek hozamának növelésére cél-
 szerű az [5] általános képletű vegyülethez a DIBAL-H-t -50 és +50
 20 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen -20 és +20 °C között hozzáadni,
 így a laktoncsoport 95-99 %-os konverziója érhető el. A műveletet
 előnyösen szerves oldószerben végezzük. Szerves oldószerként elő-
 nyösen alkalmazható toluol, tetrahidrofurán, éter, diklórmétán vagy
 ezek elegye. Előnyösen az alábbi lúgos hidrolízist szerves bázisok
 25 vagy fém-hidroxidok vagy -karbonátok jelenlétében végezzük oldó-
 szeres közegben, lehetőleg fázistranszfer katalizátor jelenlétében.
 Előnyösen fémként alkáli- vagy alkáliföldfém szerepel, és oldószer-
 ként semleges szerves oldószert, 1-4 szénatomos alkanolt vagy vizet
 vagy ezek elegyét használjuk. Az [5] általános képletű vegyületnek
 30 diizobutil-alumínium-hidriddel történő redukcióját a 4. reakcióvázlat
 mutatja be, ahol R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fentiekben megadottal

azonos, továbbá az 1 és 2 helyzetű szénatomok közötti vegyértékkötés egyes vagy kettős szén-szén kötés lehet.

Az [5], [11] általános képletű vegyületek, a 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α} és e vegyület származékai tisztítását célszerű oszlop-
5 kromatográfiás művelettel és/vagy a vegyületek kristályosításával végezni, vagy *per se* vagy aminosókkal képzett sók formájában. Amiként előnyösen trometamin, hisztamin, L-arginin, triptamin vagy adamantanamin szerepelhet.

A 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α} vegyületben vagy ennek származékaiban lévő karboxilcsoport észterezése oly módon végezhető,
10 hogy a savszármazékot alkoholokkal vagy diazoalkán vegyületekkel, így például diazometánnal reagáltatjuk. Az észterezést előnyösen alkil-jodiddal, -bromiddal, metánszulfonáttal, p-toluolszulfonáttal, p-nitrofenil-szulfonáttal, 2,4-dinitrofenil-szulfonáttal vagy trifláttal
15 végezzük szerves oldószeres közegben és szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében. Előnyösen szerves bázisként 1,8-diazabiciklo [5.4.0] undec-7-én (DBU), N,N-diizopropiletilamin vagy diizopropilamin jön számításba. Előnyösen szervetlen bázisként alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátot vagy -hidroxidot alkalmazunk. Még
20 előnyösebben szervetlen bázisként kálium- vagy cézium-karbonát van jelen. Előnyösen oldószerként acetone, metil-etil-ke-ton, THF, DMF, diklórmétán, etanol, izopropanol vagy acetonitril szerepel.

17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-N-alkilamid és e vegyület származékai oly módon állíthatók elő, hogy 17-fenil-18,19,20-trinor-
25 -PGF_{2α}-t vagy e vegyület észterét (előnyösen metil-észterét) és a vegyület származékait alkilaminnal reagáltatjuk standard körülmények között.

A [4] általános képletű vegyületek a kereskedelmi forgalomban beszerezhető [2a-c] általános képletű vegyületekből állíthatók elő az
30 5. reakcióvázlat szerint, ahol a képletekben R¹ jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Az 5. reakcióvázlat szerinti a)-d) reakciólépésben alkalmazott reagensok: (a) Dess-Martin reagens; (b) $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OMe})_2$ és bázis vagy $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}=\text{PPh}_3$; (c) lúgos hidrolízis; (d) OH-csoport származékká való átalakítása.

5 Példák

A találmányt az alábbi példák szemléltetik. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a példák kizárólag a szemléltetés célját, és nem pedig korlátozását szolgálják.

1. példa

10 **(3aR,4R,5R,6aS)-Hexahidro-4-(3-oxo-5-fenil-1E-pentenil)-5-(p-fenilbenzoiloxi)-2H-ciklopenta[b]furan-2-on [(4a) képlettű vegyület]**

A cím szerinti vegyület előállítását a 6. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletekben PPB jelentése p-fenilbenzoil-csoport.

15 1) Dimetil-(2-oxo-4-fenilbutil)foszfonát előállítása

1.1. 1-Bróm-4-fenil-2-butanon

222,3 g benzilaceton 600 ml metanollal készült és 7-10 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához keverés közben 1 óra 20 perc alatt 258,9 g bróm 600 ml metanollal frissen készült oldatát csepegtetjük.

20 Ekkor exoterm reakció indul el, a 7-10 °C hőmérséklet fenntartására a lombikot jeges vizes fürdőbe merítjük. Amikor a bróm narancsvörös színe eltűnik, 1500 ml vizet adunk az elegyhez, majd az elegyet egy éjszakán át keverjük. A szerves fázist (alsó fázis) elkülönítjük, a vízes fázist 2x600 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves

25 fázisokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Az olajos maradékot 2500 ml hexánban feloldjuk, az oldatot egy éjszakán át -10 °C-on tartjuk. A csapadék formájában leváló finom kristályokat (tűs kristályok) szűréssel elkülönítjük, a szűrőn lévő anyagot hideg hexánnal mossuk, csökkentett nyomáson

szobahőmérsékleten szárítjuk, így 213,0 g 1-bróm-4-fenil-2-butanonhoz jutunk (hozam: 63 %), olvadáspont: 39-40 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,95-3,00 (m, 4H); 3,83 (s, 3H); 7,16-7,30 (m, 5H).

5 1.2. 1-Jód-4-fenil-2-butanon

14,0 g nátrium-jodid 100 ml vízmentes acetonnal készült oldatához szobahőmérsékleten keverés közben 18,9 g 1-bróm-4-fenil-2-butanon 100 ml vízmentes acetonnal készült oldatát csepegtetjük. Azonnal nátrium-bromid csapadék válik le. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, ezután leszűrjük és csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot 150 ml diklórmétánban feloldjuk. Az oldatot vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az olajos maradékot 100 ml 95 %-os etanolban feloldjuk. Az így nyert oldatot egy éjszakán át -10 °C hőmérsékleten tartjuk. A csapadék formájában leváló halványsárga tüket szűrőssel elkülönítve és csökkentett nyomáson szobahőmérsékleten szárítva 20,0 g 1-jód-4-fenil-2-butanont kapunk (hozam: 88 %); olvadáspont: 44-45 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,88-3,07 (m, 4H); 3,75 (s, 2H); 7,16-7,31 (m, 5H).

1.3) Dimetil-(2-oxo-4-fenilbutil)foszfonát

Hőmérővel, nyomáskiegyenlítővel ellátott csepegtetőtölcsérrel, argongáznak a reakcióelegybe történő bevezetésére szolgáló csővel, és buborékoltatóhoz kapcsolt hűtővel felszerelt 0,5 liter térfogatú 4-nyakú lombikba 89,5 g 1-jód-4-fenil-2-butanon 250 ml acetonitrillel készült oldatát töltjük. Miközben a reakcióelegyen argongázt vezetünk át, az oldathoz 1,5 óra alatt 80,9 g trimetilfoszfitot csepegtetünk. A reakcióelegy hőmérsékletét hagyjuk 23 °C-ról 43 °C-ra emelkedni. Az így nyert elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra hosszát forraljuk, majd csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot frakcionált desztillációnak alávetve (6,66 Pa) 71,0 g dimetil-(2-

-oxo-4-fenilbutil)foszfonátot kapunk (hozam: 85 %); fp.: 129-130 °C/6,6 Pa.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,88-2,92 (m, 4H); 2,98 (t, J = 23 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 7,14-7,24 (m, 5H).

5 **2) (3aR,4R,5R,6aS)-4-formil-hexahidro-5-(p-fenilbenzoiloxi)-2H-ciklopenta[b]furan-2-on előállítása [(3a) képletű vegyület]**

116,6 g Dess-Martin-féle reagens 700 ml diklórmetánnal készült szuszpenziójához keverés közben 0-3 °C hőmérsékleten (jég/víz fürdő) 80,7 g [2a] képletű Corey-laktont adagolunk kisebb részletekben. Az elegyet 40 percig keverjük (a hőmérséklet 14 °C-ra emelkedik). Ezen idő alatt a [2a] képletű lakton vegyület foltja a reakció előrehaladását vizsgáló TLC lemezről eltűnik. Az így nyert elegyet 130 g nátrium-hidrogénkarbonát és 350 g nátrium-tioszulfát-
15 -pentahidrát tartalmú 1,5 liter vízhez öntjük. Az elegyet mintegy 10 percig keverjük. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist 2x350 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd a következő lépésben azonnal felhasználjuk.

20 **3) (3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-4-(3-oxo-5-fenil-1E-pentenil)-6-(p-fenilbenzoiloxi)-2H-ciklopenta[b]furan-2-on előállítása [(4a) képletű vegyület]**

69,1 g dimetil-(2-oxo-4-fenil-butyl)-foszfonát 200 ml diklórmetánnal készült oldatát 0 °C hőmérsékleten 11,9 g nátrium-hidrid
25 700 ml diklórmetánnal készült szuszpenziójához csepegtetjük. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Az előző lépés szerint előállított [3a] képletű aldehid diklórmetánnal készült és 0-5 °C hőmérsékletre lehűtött oldatát keverés közben a fenti 0-5 °C hőmérsékletű oldathoz csepegtetjük. Az így nyert elegyet 1 óra hosszat
30 ugyanezen a hőmérsékleten keverjük (miközben a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követjük), Celiten leszűrjük majd 0-5 °C-on

ecetsavval a pH-t 5-ös értékre állítjuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel mindaddig mossuk, amíg a víz pH-ja 6,8 alatt nem lesz, a szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Az olajos maradékot 500 ml dietil-éterrel eldörzsöljük. A csapadék formájában leváló kristályokat szűrőssel elkülönítve és csökkentett nyomáson állandó tömegig szárítva 93,4 g nyers kristályos termékhez jutunk (hozam: 85 %). A termék acetonitrillel készült oldatát Celiten átszűrjük, majd csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kristályos maradékot 2 l metanolból átkristályosítva 83,6 g [4a] képletű vegyületet kapunk (hozam: 76,2 %); olvadáspont: 134-135 °C; $[\alpha]_D^{20} = -141,7^\circ$ (c = 1,26, MeCN).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,32-2,63 (m, 3H); 2,84-2,97 (m, 7H); 5,00-5,10 (m, 1H); 5,20-5,35 (m, 1H); 6,20 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 16 és 8 Hz, 1H), 7,15-7,67 (m, 12H); 8,03 (d, J = 8 Hz, 2H).

2. példa

(3aR,4R,5R,6aS)-Hexahidro-5-(p-fenilbenzoiloxi)-4-[(3S)-5-fenil-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi]-1E-pentenil]-2H-ciklopenta[b]furan-2-on [(5) képletű vegyület]
($\text{C}^1=\text{C}^2$, $\text{R}^1 = \text{PPB}$ és $\text{R}^2 = \text{THP}$) (7. reakcióvázlat)

1. **(3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-4-[(3S)- és (3R)-3-hidroxi-5-fenil-1E-pentenil]-5-(p-fenilbenzoiloxi)-2H-ciklopenta[b]furan-2-on előállítás { [5a] ($\text{R}^1 = \text{PPB}$) és [6a] ($\text{R}^1 = \text{PPB}$) }**

26,0 g [4a] képletű vegyület 250 ml THF-fel készült oldatához keverés közben -23 - -25 °C-on 26,0 g (-)-B-klórdiizopinokamfenilborán 150 ml THF-fel készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük (miközben a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követjük), majd ezután -23 és -25 °C közötti hőmérsékleten 30 ml metanolt adunk az elegyhez. Az így nyert oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd ezen a hőmérsékleten 14 óra hosszat keverjük. Az elegyet 70-100 ml térfo-

gatra betöményítjük, ezután 400 ml diklórmétánt és 200 ml vizet adunk hozzá. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist 3x100 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 25 tömeg%-os vizes ammónium-klorid-oldattal mossuk (2x80 g), nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot { [5a] ($R^1 = \text{PPB}$)/[6a] ($R^1 = \text{PPB}$) 95:5, a HPLC vizsgálat szerint} 150 ml hexánnal eldörzsöljük, majd az így nyert szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük. A szilárd anyagot 20 ml metanollal és 130ml izopropil-éterrel felvesszük, az elegyet visszafolyatató hűtő alkalmazásával 30 percig forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. A csapadék formájában leváló szilárd anyagot szűrőssel elkülönítve és csökkentett nyomáson szárítva 22,0 g [5a] általános képletű vegyületet (hozam: 85 %) ($R^1 = \text{PPB}$) és [6a] ($R^1 = \text{PPB}$) általános képletű vegyületet kapunk, ahol az [5a] ($R^1 = \text{PPB}$)/[6a] ($R^1 = \text{PPB}$) arány 96:4 a HPLC vizsgálat szerint.

2) (3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-5-(p-fenilbenzoiloxi)-4-[(3S)-5-fenil-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-1E-pentenil]-2H-ciklopenta[b]furan-2-on [5] ($C^1 = C^2$, $R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$) és e vegyület (3R)-izomerje: [6] ($R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$)

[5a] ($R^1 = \text{PPB}$) és [6a] ($R^1 = \text{PPB}$) általános képletű diasztereomer alkoholok {23,8 g, [5a] ($R^1 = \text{PPB}$)/[6a] ($R^1 = \text{PPB}$) aránya 96:4 a HPLC vizsgálat szerint} és 15,7 g 3,4-dihidro-2H-pirán 250 ml diklórmétánnal készült oldatához szobahőmérsékleten keverés közben 0,2 g piridinium-p-toluolszulfonátot adunk. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük (a reakció előrehaladását TLC vizsgálatával követjük), telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot metanolból átkristályosítva 19,9 g [5] képletű vegyületet ($C^1 = C^2$, $R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$) kapunk (hozam: 71,1 %). A [5] kép-

letű vegyület ($C^1=C^2$, $R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$) analitikai célra alkalmas mintáját hexán és etil-acetát elegyből végzett ismételt átkristályosítással kapjuk; így az [5] képletű vegyület ($C^1=C^2$, $R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$) jellemzői: olvadáspont: 118-119 °C; $[\alpha]_D^{20} = 91,2^\circ$ ($c=1$, MeCN).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,96 (d, $J=8$ Hz, 2H); 7,50-7,56 (m, 4H); 7,29-7,40 (m, 3H); 7,01-7,17 (m, 5H); 5,38-5,61 (m, 2H); 5,15-5,18 (m, 1H); 4,95-5,00 (m, 1H); 4,42-4,53 (m, 1H); 3,95-4,05 (m, 1H); 3,55-3,80 (m, 1H); 3,15-3,40 (m, 1H), ^{13}C (CDCl_3) δ : 19,4; 19,6; 25,3; 25,4; 30,7; 30,8; 31,2; 31,8; 34,5; 34,8; 36,3; 37,2; 37,4; 37,6; 42,4; 42,5; 53,8; 62,3; 62,4; 74,8; 78,6; 79,0; 82,8; 83,2; 94,9; 98,0; 125,7; 127,0; 127,1; 128,0; 128,1; 128,2; 128,6; 128,8; 130,0; 131,3; 133,7; 134,6; 139,8; 141,7; 145,9; 146,0; 165,7; 176,0; 176,2, IR (KBr): 2933; 1762; 1716; 1670; 1640; 1268 cm^{-1} .

Az [5] képletű vegyületet ($C^1=C^2$, $R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$) és a [6] képletű vegyületet ($R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$) tartalmazó anyalúgot csökkentett nyomáson betöményítjük, majd oszlopkromatográfiás művelettel a komponenseket egymástól elkülönítjük (szilikagél, eluens: etil-acetát/hexán 1:2 térfogat/térfogat), így 2,0 g (8,4 %) [5] képletű vegyületet ($C^1=C^2$, $R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$) és 0,9 g (3,8 %) [6] képletű izomert ($R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$) kapunk; olvadáspont: 116-118 °C és $[\alpha]_D^{20} = -84,3^\circ$ ($c=1$, MeCN).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,06-8,04 (m, 14H); 5,40-5,67 (m, 2H); 5,22-5,39 (m, 1H); 5,00-5,15 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 4,02-4,17 (m, 1H); 3,78-3,87 (m, 1H); 3,30-3,50 (m, 1H); 2,45-2,93 (m, 7H); 2,18-2,28 (m, 1H); 1,53-2,03 (m, 8H).

3) (3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-4-[(3R)-3-hidroxi-5-fenil-1E-pentenil]-5-(p-fenilbenzoiloxi)-2H-ciklopenta[b]furan-2-on előállítása [6a] ($R^1 = \text{PPB}$)

0,44 g előző lépés szerint nyert [6] képletű vegyület ($R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$) 20 ml metanollal készült oldatához szobahőmérsékleten

keverés közben 20 mg piridinium-p-toluolszulfonátot adunk. Az elegyet 40-50 °C hőmérsékleten 3-4 óra hosszat keverjük (közben a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követve), majd az elegyet csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot 30 ml diklórmetánnal meghígítjuk. Az oldatot 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd ledesztilláljuk; így 0,35 g (93,4 %) olajos maradékhoz jutunk. A maradékot hexán és dietil-éter elegyből átkristályosítva [6a] képletű vegyületet ($R^1 =$ PPB) kapunk fehér színű kristályok formájában; op.: 81-83 °C és $[\alpha]_D^{20} = -124,5^\circ$ ($c = 1$, MeCN).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,08-8,05 (m, 14H); 5,51-5,74 (m, 2H); 5,21-5,30 (m, 1H); 5,02-5,07 (m, 1H); 4,09-4,13 (m, 1H); 2,46-2,92 (m, 7H); 2,18-2,28 (m, 1H); 1,66-1,86 (m, 3H). ^{13}C (CDCl_3) δ : 31,6; 34,8; 37,6; 38,7; 42,7; 54,1; 71,6; 79,0; 83,1; 125,9; 127,1; 127,2; 128,2; 128,3; 128,8; 128,9; 130,1; 136,2; 139,9; 141,5; 146,1; 165,9; 176,2.

4) (3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-4-[(3S)-3-hidroxi-5-fenil-1E-pentenil]-5-(p-fenilbenzoiloxi)-2H-ciklopenta[b]furan-2-on előállítása [5a] ($R^1 = \text{PPB}$)

1,00 g [5] képletű vegyület ($C^1 = C^2$, $R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$) 50 ml metanollal készült oldatához szobahőmérsékleten keverés közben 50 mg piridinium-p-toluolszulfonátot adunk. Az elegyet 40-50 °C hőmérsékleten 3-4 óra hosszat keverjük (a reakció előrehaladását közben TLC vizsgálattal követve), majd az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot 75 ml diklórmetánnal meghígítjuk. Az oldatot 25 ml telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal és 25 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és betöményítjük, így 0,69 g (81,0 %) olajos maradékot kapunk. Az így nyert maradékot etil-acetát és izopropil elegyből átkristályosítva [5a] képletű vegyületet kapunk ($R^1 = \text{PPB}$) fehér

színű kristályok formájában, olvadáspont: 126-128 °C. A vegyület ¹H-NMR spektruma (CDCl₃) összhangban áll a várt szerkezettel.

4) (3aR,4R,5R,6aS)-hexahidro-4-(3-oxo-5-fenil-1E-pentenil)-5-(p-fenilbenzoiloxi)-2H-ciklopenta[b]furan-2-on [4a] regenerálása

4.1) [6a] vegyületből (R¹ = PPB)

0,30 g [6a] általános képletű vegyület (R¹ = PPB) és 0,40 g trietil-amin 4 ml diklórmétánnal készült oldatához -5 és 0 °C közötti hőmérsékleten keverés közben 0,32 g piridin-kén-trioxid 3,5 ml DMSO-val készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet ezen hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük (közben a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követve), majd 15 ml lehűtött vízhez öntjük. Az elegyet ezután 10 percig 0-5 °C hőmérsékleten keverjük. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist 3x5 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 3x10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot 1 ml metanolban feloldjuk, majd -10 °C hőmérsékletre lehűtjük és 3 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk. A csapadék formájában leváló kristályokat szűrjük, a szűrőn lévő anyagot 2x1 ml hideg metanollal mossuk, csökkentett nyomáson állandó tömegig szárítva 0,26 g [4a] képletű kristályos vegyületet kapunk (hozam: 87 %); a termék 94 %-os tisztaságú a HPLC vizsgálat szerint.

4.2) [5a] vegyületből (R¹ = PPB)

0,60 g [5a] képletű vegyület (R¹ = PPB) és 0,80 g trietilamin 8 ml diklórmétánnal készült oldatához -5 és 0 °C közötti hőmérsékleten keverés közben 0,60 g piridin-kén-trioxid 7,0 ml DMSO-val készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet ezen hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük (közben TLC vizsgálatot végezve), majd 30 ml lehűtött vízhez öntjük. Az elegyet 0-5 °C hőmérsékleten 10 percig keverjük. A

szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist 3x10 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 3x20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot 7 ml metanolban feloldjuk, az oldatot -10 °C hőmérsékletre lehűtjük és 3 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk. A csapadék formájában leváló kristályokat szűrve, a szűrőn lévő anyagot 2x2 ml hideg metanollal mosva és csökkentett nyomáson állandó tömegig szárítva 0,50 g kristályos [4a] képletű vegyületet kapunk (hozam: 83,7 %).

10 3. példa

(3aR,4R,5R,6aS)-Hexahidro-5-(p-fenilbenzoiloxi)-4-[(3R)-5-fenil-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi]-pentil]-2H-ciklopenta[b]furan-2-on [5] (C^1-C^2 , $R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$)

A cím szerinti vegyület előállítását a 8. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletekben PPB jelentése p-fenilbenzoil-csoport és THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

80,0 g [5] képletű vegyület ($C^1=C^2$, $R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$), 16 g aktívszenes palládium katalizátor és 1,0 l etil-acetát elegyét $1,0 \times 10^6$ Pa nyomású hidrogén atmoszférában 3 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután leszűrjük és csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az olajos maradékot hexán és etil-acetát 4:1 térfogat/térfogatarányú elegyből átkristályosítva 71,4 g [5] képletű vegyületet kapunk (C^1-C^2 , $R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$) (hozam: 89 %); olvadáspont: 103-105 °C, $[\alpha]_D^{20} = -107^\circ$ ($c = 1,0$, MeCN).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,03 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,60-7,67 (m, 4H); 7,36-7,48 (m, 3H); 7,14-7,24 (m, 5H); 5,20-5,30 (m, 1H); 5,00-5,15 (m, 1H); 4,50-4,70 (m, 1H); 3,89-3,95 (m, 1H); 3,66-3,72 (m, 1H); 3,45-3,50 (m, 1H), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 20,1; 25,4; 28,7; 31,3; 31,9; 36,5; 43,5; 52,8; 63,0; 76,0; 80,1; 84,3; 97,8; 125,7; 127,1; 127,2; 128,1; 128,3; 128,4; 128,9; 130,1; 140,0; 142,4; 146,0; 165,8; 176,7,

IR(KBr): 2990; 1771; 1707; 1608; 1277; 1181; 1110; 1026; 751; 698 cm^{-1} .

4. példa

(3aR,4R,5R,6aS)-Hexahidro-5-(p-fenilbenzoiloxi)-4-[(3S)-5-fenil-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi]-pentil]-2H-ciklopenta[b]furan-2-on [(22) képletű vegyület]

A cím szerinti vegyület előállítását a 9. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletben PPB jelentése p-fenilbenzoil-csoport és THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

1,4 g [6] képletű vegyület ($R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$), 0,56 g aktívszenes palládium és 40 ml etil-acetát elegyét $2,8 \times 10^5$ Pa nyomású hidrogén atmoszférában szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután leszűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük. Az olajos maradékot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, eluens: hexán/etil-acetát 2:1 térfogat/térfogat) 1,2 g [22] képletű vegyületet kapunk olaj formájában (hozam: 86 %). $[\alpha]_D^{20} = -52,3^\circ$ ($c = 0$, MeCN).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,41-1,86 (m, 12H); 2,00-2,25 (m, 1H); 2,34-3,00 (m, 7H); 3,40-3,60 (m, 1H); 3,60-3,80 (m, 1H); 3,80-4,00 (m, 1H); 5,00-5,15 (m, 1H); 4,50-4,70 (m, 1H); 3,89-3,95 (m, 1H); 3,66-3,72 (m, 1H); 3,45-3,50 (m, 1H).

5. példa

(3aR,4R,5R,6aS)-Hexahidro-5-(p-fenilbenzoiloxi)-4-[(3R)-5-fenil-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi]-pentil]-2H-ciklopenta[b]furan-2-on [5] képletű vegyület ($C^1\text{-}C^2$, $R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$)

A cím szerinti vegyület előállítását a 10. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletekben PPB jelentése p-fenilbenzoil-csoport és THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

20 mg piridinium-p-toluolszulfonátot adunk keverés közben szobahőmérsékleten 2,4 g [5] képletű vegyület ($C^1\text{-}C^2$, $R^1 = \text{PPB}$ és R^2

= H) és 1,6 g 3,4-dihidro-2H-piran 25 ml diklórmétánnal készült elegyéhez. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük (közben a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal ellenőrizve), ezután telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot dietil-éterből kristályosítva és hexán/etil-acetát elegyből átkristályosítva 2,31 g [5] képletű vegyületet kapunk (C^1-C^2 , $R^1 = \text{PPB}$ és $R^2 = \text{THP}$) (hozam: 82 %), olvadáspont: 103-105 °C. Az így nyert termék $^1\text{H-NMR}$ spektruma (CDCl_3) megegyezik a várt szerkezettel.

6. példa

(3aR,4R,5R,6aS)-Hexahidro-5-(p-fenilbenzoiloxi)-4-[(3R)-5-fenil-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi]-pentil]-2H-ciklopenta[b]furan-2-ol [11] (C^1-C^2 , $R^3 = \text{PPB}$ és $R^4 = \text{THP}$)

A cím szerinti vegyület előállítását a 11. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletben PPB jelentése p-fenilbenzoil-csoport és THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

1,5 mol/l koncentrációjú, toluóllal készült diizobutil-alumínium-hidrid oldatot (6,0 ml, 9,0 mmol) csepegtetünk keverés közben 4,1 g (7,2 mmol) [5] képletű vegyület (C^1-C^2 , $R^3 = \text{PPB}$ és $R^4 = \text{THP}$) -70 - -80 °C hőmérsékletű oldatához (aceton/szárazjég fürdő), majd az így nyert elegyet ezen a hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Keverés közben -70 - -80 °C hőmérsékleten az elegyhez 10 ml metanolt csepegtetünk. 1 óra hosszat az elegyet szobahőmérsékleten keverjük, ezután leszűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz 30 ml diklórmétánt adunk. Az így nyert oldatot 2x10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/etil-acetát 2:1 térfogat/térfogat) 2,0 g [11] képletű vegyületet kapunk (C^1-C^2 , $R^3 = \text{PPB}$ és $R^4 = \text{THP}$) hozam: 49 %.

^1H NMR (CDCl_3) δ 6,4-6,5 (m, 1H); 5,0-5,2 (m, 1H); 4,7-4,9 (m, 1H); 4,5-4,7 (m, 1H); 3,8-4,0 (m, 1H); 3,6-3,8 (m, 1H); 3,4-3,6 (m, 1H), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 20,1; 25,5; 28,6; 31,3; 31,6; 36,7; 37,7; 40,3; 41,1; 46,2; 51,6; 63,0; 81,3; 82,0; 97,8; 100,2; 125,6; 127,1; 127,2; 128,1; 128,3; 128,4; 128,9; 129,2; 130,0; 130,1; 140,0; 145,7; 166,0, IR(KBr): 3500,2945, 1712, 1605, 1278, 1117, 1026, 752 cm^{-1} .

7. példa

(3aR,4R,5R,6aS)-Hexahidro-5-(p-fenilbenzoiloxi)-4-[(3S)-5-fenil-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi]-1E-pentenil]-2H-ciklopenta[b]furan-2-ol ($\text{C}^1=\text{C}^2$, $\text{R}^3 = \text{PPB}$ és $\text{R}^4 = \text{THP}$)

A cím szerinti vegyület előállítását a 12. reakcióvázlat szemlélteti; a képletekben PPB jelentése p-fenilbenzoil-csoport és THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

A cím szerinti [11] képletű vegyület ($\text{C}^1=\text{C}^2$, $\text{R}^3 = \text{PPB}$ és $\text{R}^4 = \text{THP}$) előállítását a 6. példában leírtak szerint végezzük, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként [5] képletű vegyületet ($\text{C}^1 = \text{C}^2$, $\text{R}^3 = \text{PPB}$ és $\text{R}^4 = \text{THP}$) alkalmazunk azon [5] képletű vegyület helyett, ahol C^1-C^2 , $\text{R}^3 = \text{PPB}$ és $\text{R}^4 = \text{THP}$.

A [11] képletű vegyület jellemzői: ($\text{C}^1=\text{C}^2$, $\text{R}^3 = \text{PPB}$ és $\text{R}^4 = \text{THP}$).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,0-8,1 (m, 14H); 5,4-5,8 (m, 3H); 5,0-5,3 (m, 1H); 4,0-4,2 (m, 1H); 3,6-3,9 (m, 1H); 3,2-3,5 (m, 2H); 2,5-3,0 (m, 5H); 1,2-2,1 (m, 13H).

8. példa

(3aR,4R,5R,6aS)-Hexahidro-5-hidroxi-4-[(3R)-5-fenil-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]pentil]-2H-ciklopenta[b]furan-2-ol [11] (C^1-C^2 , $\text{R}^3 = \text{H}$ és $\text{R}^4 = \text{THP}$)

A cím szerinti vegyület előállítását a 13. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletekben PPB jelentése p-fenilbenzoil-csoport és THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

2,0 g [11] képletű vegyület (C^1-C^2 , $R^3 = H$ és $R^4 = THP$) és 1,0 g kálium-karbonát 10 ml metanollal készült elegyét 5 óra hosszat 40-45 °C hőmérsékleten keverjük (a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követve). Szobahőmérsékleten végzett keverés közben 20 ml diklórmétánt és 20 ml vizet adunk az elegyhez. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás művelettel tisztítjuk. Így 1,0 g [11] képletű vegyülethez jutunk (C^1-C^2 , $R^3 = H$ és $R^4 = THP$) (hozam: 73 %).

10 9. példa

**(3aR,4R,5R,6aS)-Hexahidro-5-hidroxi-4-[(3S)-5-fenil-3-
-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi]-1E-pentenil]-2H-ciklopenta[b]furan-2-ol [11] (C^1-C^2 , $R^3 = H$ és $R^4 = THP$)**

A cím szerinti vegyület előállítását a 14. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletekben PPB jelentése p-fenilbenzoil-csoport és THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

A [11] képletű vegyület (C^1-C^2 , $R^3 = H$ és $R^4 = THP$) előállítását a 8. példában ismertetett módszer szerint végezzük, kiindulási anyagként azonban olyan [11] képletű vegyületet alkalmazunk, ahol $C^1=C^2$, $R^3 = PPB$ és $R^4 = THP$ a [11] képletű (C^1-C^2 , $R^3 = PPB$ és $R^4 = THP$) vegyület helyett.

10. példa

**(3aR,4R,5R,6aS)-Hexahidro-5-hidroxi-4-[(3R)-5-fenil-3-
-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi]-pentil]-2H-ciklopenta[b]furan-2-ol [11] (C^1-C^2 , $R^3 = H$ és $R^4 = THP$)**

A cím szerinti vegyület előállítását a 15. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletekben PPB jelentése p-fenilbenzoil-csoport és THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

17,0 g (30 mmol) [5] képletű vegyület (C^1-C^2 , $R^3 = PPB$ és $R^4 = THP$) 500 ml toluollal készült oldatához -20 °C és -10 °C közötti hőmérsékleten keverés közben 46,0 ml (69 mmol), toluollal készült

1,5 mol/l koncentrációjú diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot csepegtetünk. Az elegyet ezen a hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Keverés közben a -20 - -10 °C hőmérsékletű elegyhez 200 ml metanolt csepegtetünk. Az így nyert elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd leszűrjük és csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékhoz 250 ml diklórmétánt adunk. Az így nyert oldatot 2x220 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A p-fenilbenzoát-csoportok teljes hidrolízise érdekében a maradék és 10,0 g kálium-karbonát 100 ml metanollal készült elegyét szobahőmérsékleten 7 óra hosszat keverjük (a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követve). Az elegyet ezután csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradék, valamint 300 ml diklórmétán és 300 ml víz elegyét ezután 10 percig szobahőmérsékleten keverjük. A szerves fázist elkülönítjük, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/etil-acetát 1:2 térfogat/térfogat) 10,3 g [11] képletű vegyületet kapunk (C^1-C^2 , $R^3 = H$ és $R^4 = THP$) (hozam: 88 %). $[\alpha]_D^{20} = -53,5^\circ$ ($c=1,0$, MeCN).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7,10-7,29 (m, 5H); 5,47-5,63 (m, 1H); 4,57-4,69 (m, 2H); 3,69-3,94 (m, 2H); 3,60-3,75 (m, 1H); 3,40-3,55 (m, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 19,9; 25,4; 29,0; 31,2; 31,9; 36,6; 40,2; 41,5; 42,5; 46,4; 48,0; 55,3; 55,6; 62,8; 79,4; 79,9; 82,4; 86,4; 97,6; 100,0; 101,1; 125,6; 128,2; 128,3; 142,5, IR (tiszt): 3398, 2944, 2867, 1451 cm^{-1} .

11. példa

(3aR,4R,5R,6aS)-Hexahidro-5-hidroxi-4-[(3S)-5-fenil-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi]-1E-pentenil]-2H-ciklopenta[b]furan-2-ol [11] ($C^1=C^2$, $R^3 = H$ és $R^4 = THP$)

A cím szerinti vegyület előállítását a 16. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletben PPB jelentése p-fenilbenzoil-csoport és THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

4,9 g (8,6 mmol) [5] képletű vegyület ($C^1=C^2$, $R^3 = \text{PPB}$ és $R^4 =$
 5 THP) 100 ml toluollal készült oldatához keverés közben -20 és -10°C
 közötti hőmérsékleten 17,3 ml (25,9 mmol), toluollal készült 1,5
 mol/l koncentrációjú diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot csepegte-
 tünk. Az elegyet ezen a hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. -20 -
 -10°C -on keverés közben ezután 50 ml metanolt csepegtetünk hozzá.
 10 Az így nyert elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük,
 ezután leszűrjük és csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradék-
 hoz 100 ml diklórmétánt adunk. Az így nyert oldatot 2×10 ml telített
 nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük,
 majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A p-fenilbenzoát-cso-
 15 portok hidrolízisének teljessé tétele érdekében a maradék, valamint
 0,5 g kálium-karbonát 50 ml metanollal készült elegyét szobahőmér-
 sékleten 7 óra hosszat keverjük (a reakció előrehaladását TLC vizs-
 gálattal követve). Az elegyet csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A
 maradék, 100 ml diklórmétán és 50 ml víz elegyét szobahőmérsékleten
 20 10 percig keverjük. A szerves fázist elkülönítjük, telített nátrium-
 -klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd
 csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot oszlopkromato-
 gráfias művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/etil-acetát 1:2 térfo-
 gat/térfogot) 3,2 g [11] képletű vegyületet kapunk ($C^1=C^2$, $R^3 = \text{H}$
 és $R^4 = \text{THP}$) (hozam: 95 %). A nyers terméket dietil-éterből kikris-
 25 tályosítva 2,3 g [11] képletű vegyületet kapunk (hozam: 68 %)
 ($C^1=C^2$, $R^3 = \text{H}$ és $R^4 = \text{THP}$) fehér színű kristályok formájában; olva-
 dáspont: $104,7$ - $106,5^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 3396, 2942, 2883, 1602, 1497, 1453, 1330, 1129,
 30 1075, 1039, 993, 904, 867, 810, 737, 696, 551 cm^{-1} .

12. példa

**(3aR,4R,5R,6aS)-Hexahidro-5-hidroxi-4-[(3R)-5-fenil-3-
-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)-oxi]-pentil]-2H-ciklopen-
ta[b]furan-2-ol [11] ($C^1=C^2$, $R^3 = H$ és $R^4 = THP$)**

5 A cím szerinti vegyület előállítását a 17. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletben PPB jelentése p-fenilbenzoil- és THP jelentése tetrahydro-2H-piran-2-il-csoport.

4,1 g (7,2 mmol) [5] képletű vegyület (C^1-C^2 , $R^3 = PPB$ és $R^4 = THP$) 60 ml toluóllal készült oldatához -70 és -80 °C közötti hőmérsékleten keverés közben toluóllal készült diizobutil-alumínium-hidrid 1,5 mol/l koncentrációjú oldatát (12,6 ml, 18,9 mmol) csepegtetjük. Az elegyet ezen a hőmérsékleten 1 óra hosszat tovább keverjük. -70 és -80 °C közötti hőmérsékleten az elegyhez keverés közben 50 ml metanolt csepegtetünk, majd a hűtéshez használt fürdőt eltávolítjuk. 15 Az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat tovább keverjük, ezután szűrjük és csökkentett nyomáson betöményítjük. Az így nyert maradék 150 ml diklórmétánnal készült oldatát 2x10 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/etil-acetát 1:2 térfogat/térfogat) 2,53 g [11] képletű vegyületet kapunk (C^1-C^2 , $R^3 = H$ és $R^4 = THP$) (hozam: 90 %).

13. példa

**(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidro-2-[(3R)-5-fenil-3-[(tetrahydro-
25 -2H-piran-2-il)oxi]pentil]ciklopentán-2-ol [12a]**

A cím szerinti vegyület előállítását a 18. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletben PPB jelentése p-fenilbenzoil- és THP jelentése tetrahydro-2H-piran-2-il-csoport.

2,0 g (3,5 mmol) [11] képletű vegyület (C^1-C^2 , $R^3 = H$ és $R^4 = THP$) 60 ml toluóllal készült oldatához keverés közben szobahőmérsékleten toluóllal készült 1,5 mol/l koncentrációjú diizobutil-alumí-

nium-hidrid-oldatot (12,6 ml, 18,9 mmol) csepegtetünk. Az elegyet ezen a hőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. Keverés közben -5 és +5 °C közötti hőmérsékleten 50 ml metanolt csepegtetünk az elegy-hez, majd a hűtéshez használt fürdőt eltávolítjuk. Az elegyet szoba-
 5 hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, leszűrjük, majd csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás műve-
 lettel tisztítva (szilikagél, hexán/etil-acetát 1:5 térfogat/térfogat) 1,0 g [12a] képletű vegyületet kapunk (hozam: 73 %). Az így nyert ve-
 gyület ^1H és ^{13}C NMR spektruma összhangban áll a várt szerkezettel.

10 **14. példa**

**(3aR,4R,5R,6aS)-Hexahidro-5-hidroxi-4- [(3R)-5-fenil-3-
 -hidroxipentil]-2H-ciklopenta [b]furan-2-ol [11] ($\text{C}^1\text{-C}^2$ és
 $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$)**

A cím szerinti vegyület előállítását a 19. reakcióvázlat mutatja
 15 be, ahol a képletben THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

0,55 g [11] képletű vegyület ($\text{C}^1\text{-C}^2$ és $\text{R}^3 = \text{H}$ és $\text{R}^4 = \text{THP}$) 2
 ml ecetsav, 2 ml THF és 2 ml víz elegyét 40-50 °C hőmérsékleten 4
 óra hosszat keverjük (a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal kö-
 vetve). Az elegyet ezután 1 n vizes kálium-hidroxid-oldattal 10-11
 20 pH-ra lúgosítjuk, majd a képződött terméket 3x20 ml diklórmétánnal
 extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáttal szárít-
 juk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot
 oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, gradiens
 eluálás: etil-acetát/hexán 1:2 $\rightarrow$ 3:1 térfogat/térfogat) 0,18 g [11]
 25 képletű vegyületet kapunk ($\text{C}^1\text{-C}^2$ és $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$) színtelen olaj for-
 májában (hozam: 43 %). Az előállított termék ^1H -NMR spektruma
 (CD_3OD) összhangban áll az irodalmi adatokkal.

15. példa

**7- [(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2- [(3R)-5-fenil-3- [(tetrahid-
 30 ro-2H-piran-2-il)-oxi]-pentil]-ciklopentil]-5Z-hepténsav
 [1a] ($\text{C}^1\text{-C}^2$ és $\text{R}^3 = \text{H}$ és $\text{R}^4 = \text{THP}$)**

A cím szerinti vegyület előállítását a 20. reakcióvázlat mutatja be, ahol a képletben PPB jelentése p-fenilbenzoil- és THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

66,0 g (4-karboxibutil)trifenilfoszfónium-bromid 200 ml THF-fel
 5 készült szuszpenziójához 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten keverés
 közben 33,3 g kálium-terc-butoxidot adunk, majd az elegyet szoba-
 hőmérsékleten 0,5 óra hosszat tovább keverjük. A keletkezett na-
 rancsvörös színű kálium-5-(trifenilfoszforanilidén)pentanoát szusz-
 penziójához -15 °C hőmérsékleten 2 óra alatt 13,0 g [11] képletű
 10 vegyület (C^1-C^2 és $R^3 = H$ és $R^4 = THP$) 100 ml THF-fel készült ol-
 datát csepegtetjük. Az elegyet 3 óra hosszat ezen a hőmérsékleten
 keverjük (a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követve), majd 1
 liter jeges vízhez öntjük. A lúgos oldatot 4x500 ml terc-BuOMe-vel
 mossuk, 500 ml dietil-éterrel elegyítjük, majd 10 %-os vizes citrom-
 15 savoldattal 4-es pH-ra savanyítjuk. A fehér színű kristályos csapadé-
 kot szűréssel elkülönítjük, a szűrőn lévő anyagot 200 ml dietil-éterrel
 mossuk. Az egyesített szűrletekből a dietil-éteres fázist elkülönítjük.
 A vizes fázist 200 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves
 extraktumokat 400 ml térfogatra betöményítjük, 5x200 ml vízzel mos-
 20 suk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson
 betöményítjük. Így 13,5 g [1a] képletű vegyületet kapunk (C^1-C^2 és
 $R^3 = H$ és $R^4 = THP$) (hozam: 86 %).

16. példa

7- [(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihidroxil-2- [(3S)-5-fenil-3- [(tetrahid-
 25 ro-2H-piran-2-il)-oxil]-1E-pentenil]-ciklopentil]-5Z-
 -heptánsav [1a] ($C^1=C^2$ és $R^3 = H$ és $R^4 = THP$)

A cím szerinti vegyület előállítását a 21. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletekben PPB jelentése p-fenilbenzoil- és THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

30 2,60 g kálium-terc-butoxidot adunk keverés közben 0-5 °C hő-
 mérsékleten 5,14 g (4-karboxibutil)trifenilfoszfónium-bromid 50 ml

THF-fel készült szuszpenziójához, majd az elegyet szobahőmérsékleten 0,5 óra hosszat keverjük. Az így nyert kálium-5-(trifenilfoszforanilidén)pentanoát narancsvörös színű szuszpenziójához -20 és -15 °C közötti hőmérsékleten 1,00 g [11] képletű vegyület ($C^1=C^2$ és R^3 = H és R^4 = THP) 25 ml THF-fel készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet ezen a hőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük (a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal ellenőrizve), majd 100 ml jeges vízhez öntjük. A lúgos oldatot 4x50 ml terc-BuOMe-vel mossuk, 50 ml terc-BuOMe-vel elegyítjük, majd 5 %-os vizes citromsavoldattal 4-5-ös pH-ra savanyítjuk. A csapadék formájában leváló fehér színű kristályokat szűrőssel elkülönítjük, a szűrőn lévő anyagot 20 ml terc-BuOMe-vel mossuk. A vizes fázist 20 ml terc-BuOMe-vel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat egy éjszakán át -15 °C hőmérsékleten nátrium-szulfát felett tartjuk, ezután leszűrve és csökkentett nyomáson betöményítve 1,1 g [1a] vegyületet kapunk ($C^1=C^2$ és R^3 = H és R^4 = THP) (hozam: 91,7 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,16-7,26 (m, 5H), 5,20-5,50 (m, 4H); 4,65-4,75 (m, 1H); 4,10-4,25 (m, 1H); 3,40-4,10 (m, 7H); 1,25-2,68 (m, 21H).

20 17. példa

Latanoprost-sav

A cím szerinti vegyület előállítását a 22. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a kiindulási vegyület képletében THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

25 1,8 g [1a] képletű vegyület (C^1-C^2 és R^3 = H és R^4 = THP) 50 ml metanollal készült oldatához szobahőmérsékleten keverés közben 70 mg piridinium-p-toluolszulfonátot adunk. Az elegyet 4 óra hosszat 50 °C hőmérsékleten keverjük, ekkorra a reakció már teljessé válik (HPLC vizsgálattal ellenőrizve). Az elegyet csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékhoz 10 ml vizet és 10 ml etanolt adunk. Az elegyet 1 n vizes NaOH oldattal 12-es pH-ra meglúgosítjuk, 1 óra

hosszat 70-75 °C hőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot 50 ml vízben feloldjuk, az oldatot 5x20 ml etil-acetáttal extraháljuk, 10 %-os vizes citromsavoldattal 4-es pH-ra savanyítjuk, és 3x50 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítva, szűrve és csökkentett nyomáson ledesztillálva 1,35 g Latanoprost savat kapunk színtelen olaj formájában (hozam: 96 %). Az így nyert nyers Latanoprost savat kromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, eluens: hexán/etil-acetát 1:1 térfogat/térfogat) vagy trometaminnal, hisztaminnal, L-argininnel, triptaminnal vagy adamantánaminnal készült sóját különböző oldószerekből kristályosítjuk, majd a sókból a tisztított Latanoprost-savat elkülönítjük.

18. példa

17-Fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}

A cím szerinti vegyület előállítását a 23. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a kiindulási vegyület képletében THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

1,1 g [1a] képletű vegyület ($C^1=C^2$ és $R^3 = H$ és $R^4 = THP$) 25 ml metanollal készült oldatához keverés közben szobahőmérsékleten 10 mg piridinium-p-toluolszulfonátot adunk. Az elegyet 40-50 °C hőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, ekkorra a reakció teljessé válik (HPLC vizsgálattal ellenőrizve). Az elegyet csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot 30 ml vízzel felvesszük, 1 n vizes NaOH oldattal 12-es pH-ra lúgosítjuk, majd 5x20 ml dietil-éter adagokkal extraháljuk. A vizes fázist 5 %-os vizes citromsavoldattal 4-5 pH-ra savanyítjuk, és 3x30 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítva, szűrve, majd csökkentett nyomáson ledesztillálva 0,80 g 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-t kapunk (hozam: 84 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,12-7,27 (m, 5H); 5,33-5,63 (m, 7H); 4,00-4,20 (m, 2H); 3,80-4,00 (m, 1H); 2,50-2,70 (m, 2H); 1,56-2,30

(m, 14H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 24,5; 25,3; 26,3; 31,8; 33,0; 38,5; 42,8; 50,1; 55,2; 72,3; 72,5; 77,6; 125,8; 128,4; 129,2; 129,6; 133,1; 134,8; 141,9; 177,4.

19. példa

5 7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihidroxi-2-[(3R)-5-fenil-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi]-pentil]-ciklopentil]-5Z-heptánsav-izopropil-észter [1c]

10 A cím szerinti vegyület előállítását a 24. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletekben THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

15 1,66 g [1a] képletű vegyület ($\text{C}^1\text{-C}^2$, $\text{R}^3 = \text{H}$ és $\text{R}^4 = \text{THP}$) 15 ml acetonnal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten 3,73 g 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én-t csepegtetünk. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre felmelegítjük, majd 3,6 g izopropil-jodidot csepegtetünk hozzá. Az így nyert elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük (TLC vizsgálattal ellenőrizve). Az elegyet 5 ml térfogatra betöményítjük, 70 ml diklórmétán hozzáadása után az elegyet 2x20 ml 3 %-os vizes citromsavoldattal, 2x10 ml 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot (1,8 g) oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, eluens: hexán/etil-acetát 2:1 térfogat/térfogat) 1,3 g [1c] vegyületet kapunk (hozam: 72 %).

25 ^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,14-7,29 (m, 5H); 5,27-5,46 (m, 2H); 4,91-5,03 (m, 1H); 4,58-4,64 (m, 1H); 4,07-4,13 (m, 1H); 3,71-3,92 (m, 2H); 3,66-3,71 (m, 1H); 3,45-3,50 (m, 1H); 1,19 (d, $J = 8$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 20,0; 20,4; 21,8; 25,0; 25,5; 26,7; 27,1; 29,1; 31,3; 32,0; 34,1; 36,7; 42,5; 51,8; 53,3; 62,9; 67,5; 74,8; 78,9; 97,8; 125,6; 125,8; 128,3; 128,4; 129,3; 129,5; 129,6; 143,0; 173,3.

30 20. példa

Latanoprost

A cím szerinti vegyület előállítását a 25. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a kiindulási vegyület képletében THP jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport.

0,7 g [1c] képletű vegyület 20 ml etanollal készült oldatához
 5 szobahőmérsékleten keverés közben 16 mg piridinium-p-toluolszulfonátot adunk. Az elegyet 50 °C hőmérsékleten 3 óra hossz-
 szat keverjük, ekkorra a reakció teljessé válik (TLC vizsgálattal ellen-
 nőrízve). Az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradé-
 kot 40 ml diklórmétánban feloldjuk, az oldatot 10 ml vízzel és 10 ml
 10 telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk,
 majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot oszlopkro-
 matográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/etil-acetát 1:1 tér-
 fogat/térfogat) a cím szerinti Latanoprosthoz jutunk. Az így nyert
 termék ¹H-NMR spektruma (CDCl₃) az irodalmi adatokkal összhang-
 15 ban áll.

21. példa

Latanoprost

A cím szerinti vegyület előállítását a 26. reakcióvázlat szemlélteti.

20 0,95 g (2,4 mmol) Latanoprost sav, 0,83 g (4,8 mmol) izopropil-
 -jodid, 1,20 g (3,6 mmol) cézium-karbonát és 20 ml DMF elegyét 40-
 -50 °C hőmérsékleten 2-3 óra hosszát keverjük (a reakció előrehala-
 dását TLC vizsgálattal követve), majd az elegyet 2,5 ml (5 mmol) 2
 mol/l koncentrációjú vizes NaHSO₄ oldat, 50 ml jég és 50 ml dietil-
 25 -éter elegyéhez öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist
 2x50 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 50
 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárít-
 juk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük; így 1,05 g
 nyers termékhez jutunk (hozam: 100 %). A nyers terméket oszlopkro-
 30 matográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/etil-acetát 1:1 tér-

fogat/térfogat) cím szerinti Latanoprostot kapunk. A termék ^1H -NMR spektruma (CDCl_3) összhangban áll az irodalmi adatokkal.

22. példa

17-Fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-metil-észter [1b] ($\text{C}^1=\text{C}^2$ és $\text{R}^6 = \text{OMe}$)

A cím szerinti vegyület előállítását a 27. reakcióvázlat szemlélteti.

2,7 g (6,9 mmol) 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}, 1,48 g (10,4 mmol) metil-jodid, 3,4 g (10,4 mmol) cézium-karbonát és 25 ml DMF elegyét 0 és 10 °C közötti hőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük (a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követve), majd az elegyet keverés közben 5 ml (1,0 mmol) 2 mol/l koncentrációjú vizes NaHSO_4 , 100 ml jég és 50 ml dietil-éter elegyéhez öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist 4x100 ml dietil-éter adagokkal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 3x50 ml 1 mol/l koncentrációjú vizes nátrium-tioszulfát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük; így 2,7 g nyers terméket kapunk (hozam: 96,4 %). A nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/etil-acetát 1:2 térfogat/térfogat) 2,6 g 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-metil-észtert kapunk (hozam: 93 %).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,10-7,25 (m, 5H); 5,33-5,55 (m, 4H); 4,00-4,20 (m, 4H); 3,80-4,00 (m, 2H); 3,58 (s, 3H); 2,60-2,70 (m, 2H); 1,30-2,30 (m, 14H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 24,6; 25,2; 26,4; 31,6; 33,2; 38,6; 42,7; 49,6; 51,3; 55,2; 71,9; 72,2; 77,2; 125,6; 128,1; 128,2; 129,0; 129,2; 133,3; 135,2; 141,8; 174,1.

23. példa

Bimatoprost

A cím szerinti vegyület előállítását a 28. reakcióvázlat mutatja be.

2,5 g (6,2 mmol) 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-metil-észter és 100 ml 70 tömeg%-os vizes etil-amin-oldat elegyét 20-25 °C hőmérsékleten 60 óra hosszat keverjük (a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követve). Az oldatot ezután csökkentett nyomáson fele térfogatra betöményítjük, 2 mol/l koncentrációjú NaHSO₄ oldattal semlegesítjük, majd 5x100 ml etil-acetát adagokkal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 2x30 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot 20 ml dietil-éterrel kezelve és a csapadék formájában leváló szilárd anyagot szűréssel elkülönítve majd csökkentett nyomáson szárítva 2,1 g Bimatoprostot kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 81,7 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,09-7,27 (m, 5H); 6,12 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,26-5,60 (m, 4H); 3,84-4,05 (m, 4H); 3,10-3,23 (m, 2H); 2,59-2,67 (m, 2H); 1,37-2,36 (m, 15H); 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 14,6, 25,3, 25,5, 26,6, 31,7, 34,2, 35,7, 38,6, 42,8, 49,9, 55,2, 72,1, 77,3, 125,6, 128,2, 128,3, 129,1, 129,4, 133,1, 135,0, 141,9, 173,3.

A leírásban a találmány némely előnyös megoldását ismertettük, azonban a szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány oltalmi köre kiterjed az ismertetett megoldások különböző variációira és módosításaira is anélkül, hogy a találmány oltalmi körétől és szellemétől eltérnénk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az [1b] általános képletű 17-fenil-18,19,20-trinor-
-PGF_{2α} és e vegyület származékainak előállítására, ahol a képletben
5 az 1-es és 2-es helyzetű szénatomok közötti kötés vagy egyesítés
(C¹-C²) vagy kettőskötés (C¹=C²), és
R⁶ jelentése alkoxi- vagy alkilamino-csoport;
azzal jellemezve, hogy
(a) a [4] általános képletű vegyületben lévő karbonilcsoportot
10 sztereoszelektív redukciónak vetjük alá, amikor [5a] és [6a] álta-
lános képletű vegyületek elegyéhez jutunk, ahol [5a] a nagyobb
arányban jelenlévő izomer, majd a vegyületeket [5] (C¹=C²) és [6]
általános képletű vegyületek elegyévé alakítjuk át, majd az elegyből
az [5] (C¹=C²) általános képletű vegyületet elkülönítjük, és kívánt
15 esetben az [5] (C¹=C²) általános képletű vegyületben az 1-es és 2-es
helyzetű szénatomok közötti C¹=C² kettőskötést egy katalizátor je-
lenlétében hidrogénezzük, amikor olyan [5] (C¹-C²) általános kép-
letű vegyülethez jutunk, ahol az 1-es és 2-es helyzetű szénatomok kö-
zött egyesítés van jelen;
20 ahol R¹ és R² közül az egyik jelentése arilkarbonil-csoport, míg a
másik jelentése az alábbi csoportból választott: arilkarbonil-, acil-,
trialkilszilil-, dialkilarilszilil-, 1-alkoxialkil-, szubsztituálatlan vagy
alkilcsoporttal szubsztituált tetrahydro-2H-piran-2-il- és tetrahydro-
fur-2-il-csoport,
25 (b) az (a) lépésből származó anyalúgban lévő [6] általános kép-
letű vegyületet [6a] általános képletű vegyületté alakítjuk, majd e
vegyületben lévő hidroxilcsoportot oxidálva [4] általános képletű
vegyületet kapunk, majd az így nyert [4] általános képletű vegyüle-
tet az (a) reakciólépésbe visszavezetjük;
30 (c) az [5] általános képletű vegyületet diizobutil-alumínium-hid-
riddel redukáljuk -20 és +20 °C közötti hőmérsékleten, majd a reak-
cióelegyet lúgos körülmények között hidrolizáljuk, amikor [11]
általános képletű vegyületet kapunk, ahol a képletben

az 1-es és 2-es helyzetű szénatomok közötti kötés egyesítés (C^1-C^2) vagy kettőskötés ($C^1=C^2$);

R^3 jelentése hidrogénatom, amennyiben R^1 jelentése acilcsoport, vagy R^1 jelentésével azonos, amennyiben R^1 jelentése trialkilszilil-, dialkilarilszilil-, 1-alkoxialkil-, helyettesítetlen vagy alkilcsoporttal helyettesített tetrahydro-2H-piran-2-il-csoport vagy tetrahydrofur-2-il-csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, amennyiben R^2 jelentése acilcsoport, vagy R^2 jelentésével azonos, amennyiben R^2 jelentése trialkilszilil-, dialkilarilszilil-, 1-alkoxialkil-, helyettesítetlen vagy alkilcsoporttal helyettesített tetrahydro-2H-piran-2-il-csoport vagy tetrahydrofur-2-il-csoport; és

(d) [11] általános képletű vegyületet 5-(trifenilfoszforanilidén)pentánsav fémsójjával reagáltatjuk, amikor (1a) általános képletű vegyülethez jutunk, és

(e) az [1a] általános képletű vegyület karboxilcsoportját ennek származékává alakítjuk át, adott esetben a hidroxilcsoportról a védőcsoport eltávolítása után, amikor az előállítani kívánt [1b] általános képletű vegyületeket kapjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületeket alkalmazunk, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik jelentése arilkarbonil-csoport és a másik jelentése szubsztituátlan vagy alkilcsoporttal szubsztituált tetrahydro-2H-piran-2-il- és tetrahydrofuran-2-il-csoportok vagy arilkarbonil-csoport közül választott.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületeket alkalmazunk, amelyekben R^1 és R^2 közül az egyik jelentése arilkarbonil-csoport és a másik jelentése benzoil-, p-toluoil-, p-fenilbenzoil- (PPB) és tetrahydro-2H-piran-2-il-csoport (THP) közül választott, továbbá R^6 jelentése hidroxil-, metoxi-, izopropoxi- vagy etilamino-csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan vegyületeket alkalmazunk, amelyekben R^1 jelentése p-fenilbenzoil-csoport és R^2 jelentése tetrahydro-2H-piran-2-il-csoport (THP).

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (a) lépésben a [4] általános képletű vegyületben lévő karbonilcsoport sztereoszelektív redukcióját (-)-klórdiizopinokamfenil-boránnal végezzük.

5 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (a) lépésben az adott esetben végzett hidrogénezést palládiumot, platínát vagy nikkelt tartalmazó katalizátor jelenlétében végezzük.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy katalizátorként aktívszenes palládiumot alkalmazunk.

10 8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (a) lépésben az [5] általános képletű vegyület ($C^1=C^2$) adott esetben történő hidrogénezését bázisok és/vagy sók jelenlétében végezzük.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (a) reakciólépésben nyert [5] általános képletű vegyületet átkristályosítással tisztítjuk.

10. [5] általános képletű vegyület, ahol a képletben az 1-es és 2-es helyzetű szénatomok közötti vegyértékkötés egyesekötés (C^1-C^2) vagy kettőskötés ($C^1=C^2$), R^1 jelentése p-fenilbenzoi-csoport (PPB), továbbá R^2 jelentése tetrahidro-2H-piran-2-il-csoport (THP).

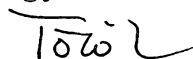
20 11. Bimatoprost az 1. igénypont szerinti eljárással előállítva.

12. Latanoprost az 1. igénypont szerinti eljárással előállítva.

A meghatalmazott:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.



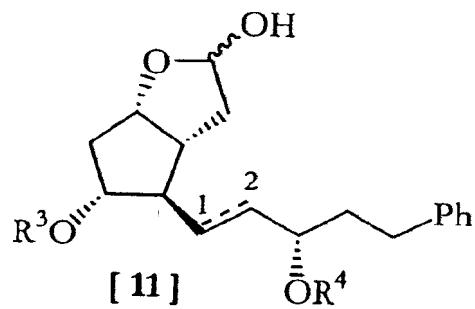
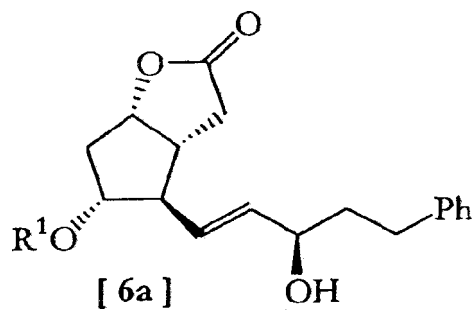
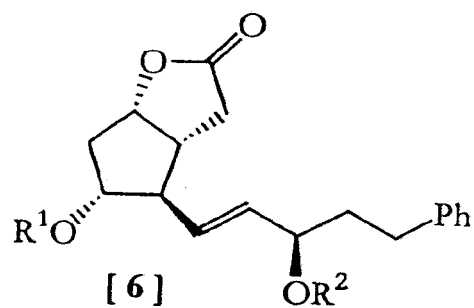
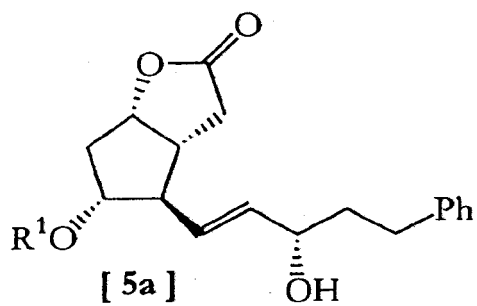
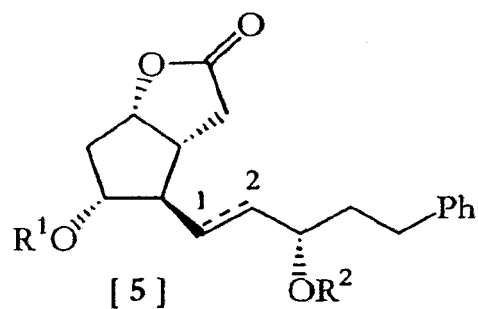
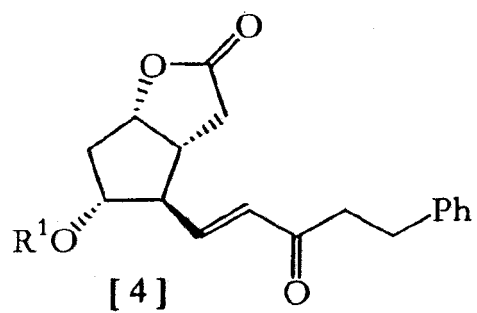
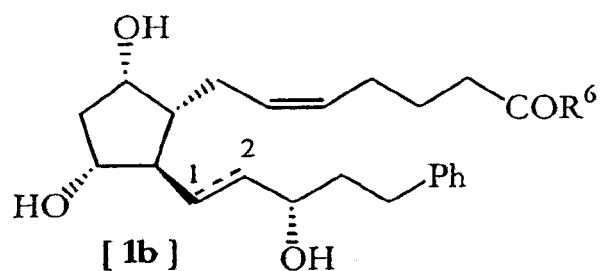
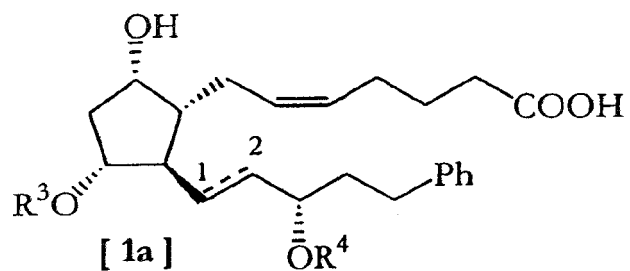
dr. Török Ferenc

szabadalmi ügyvivő

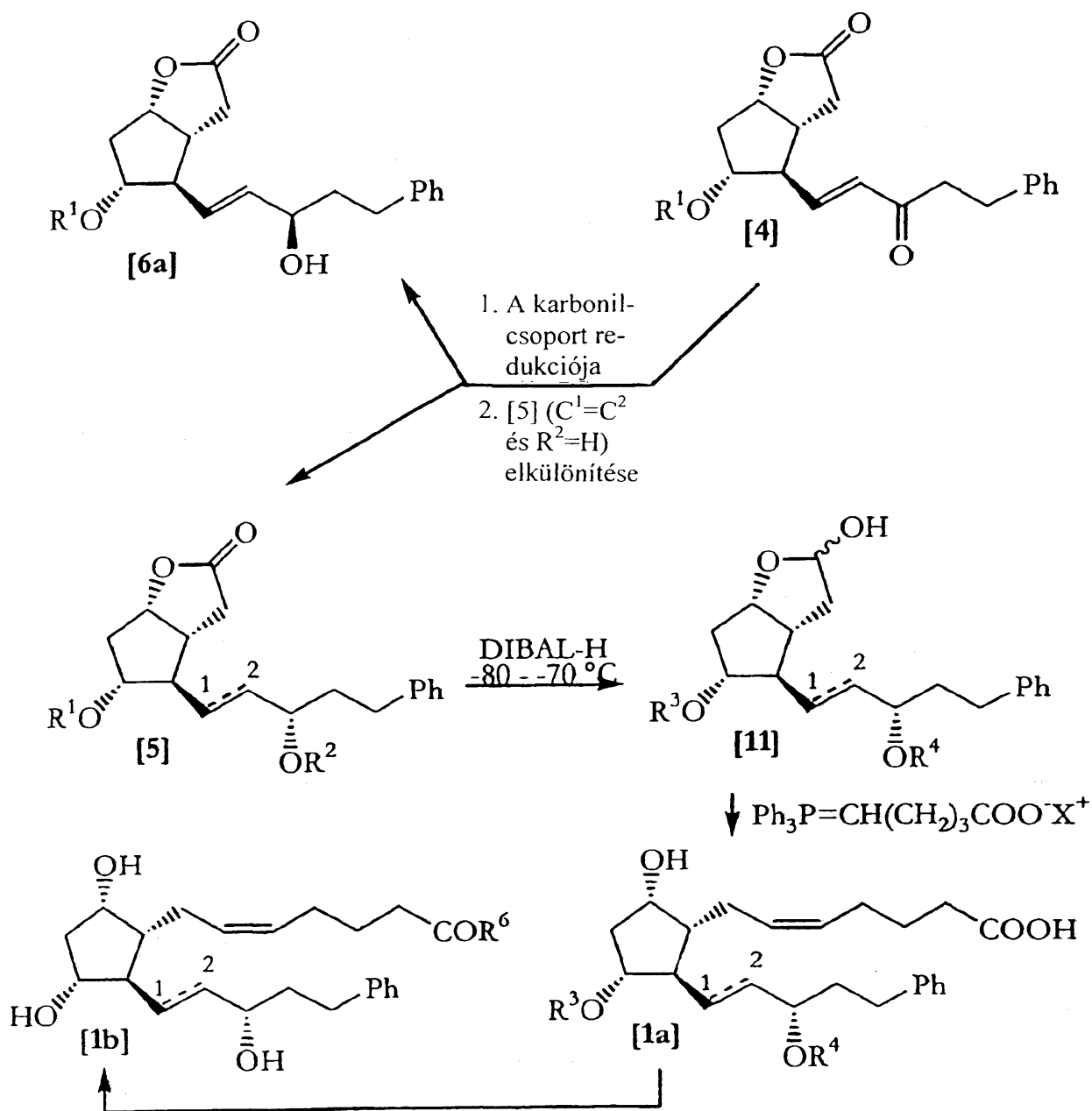
25

+ 16 lap rajz
MK

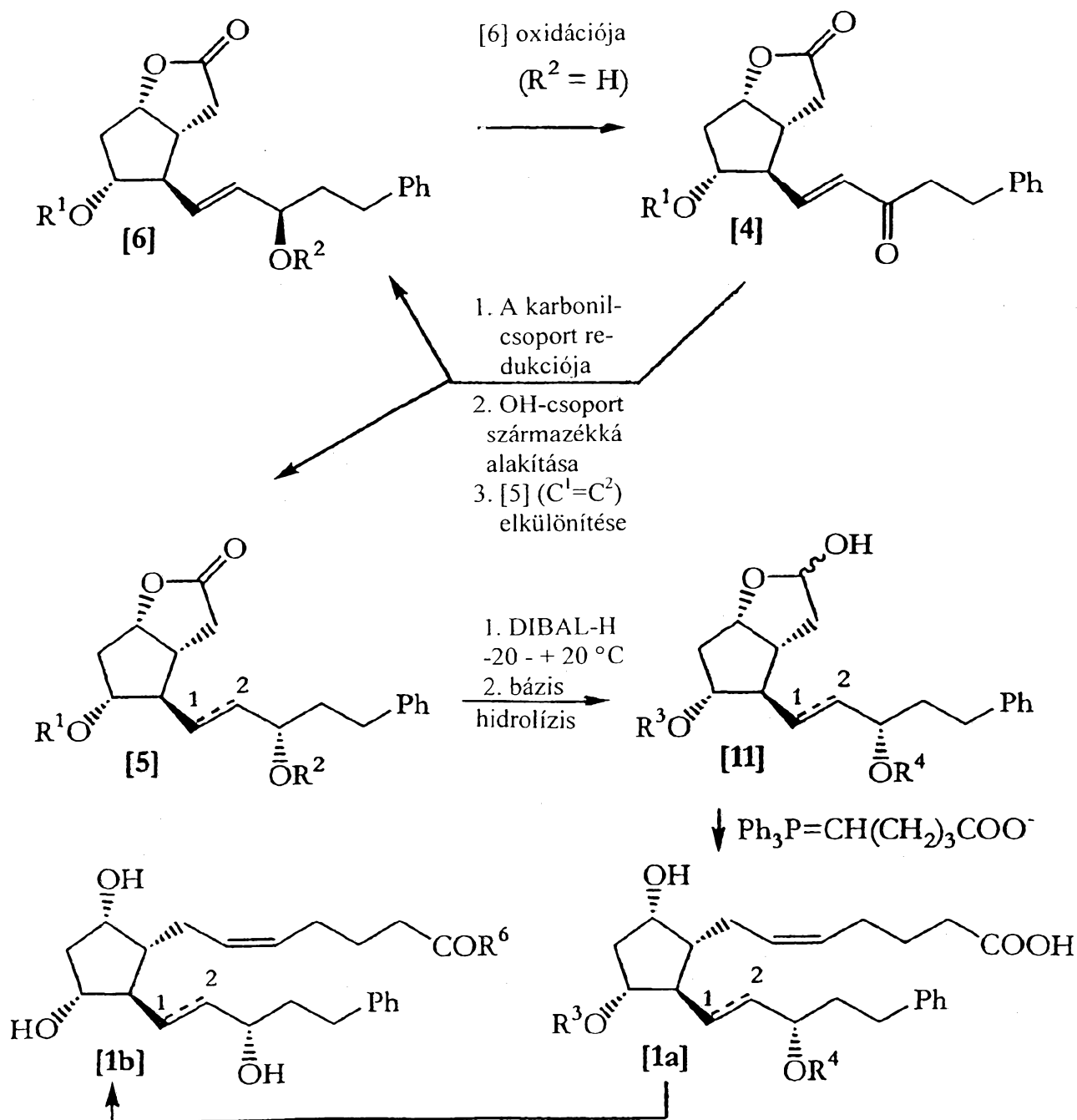
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. reakcióvázlat

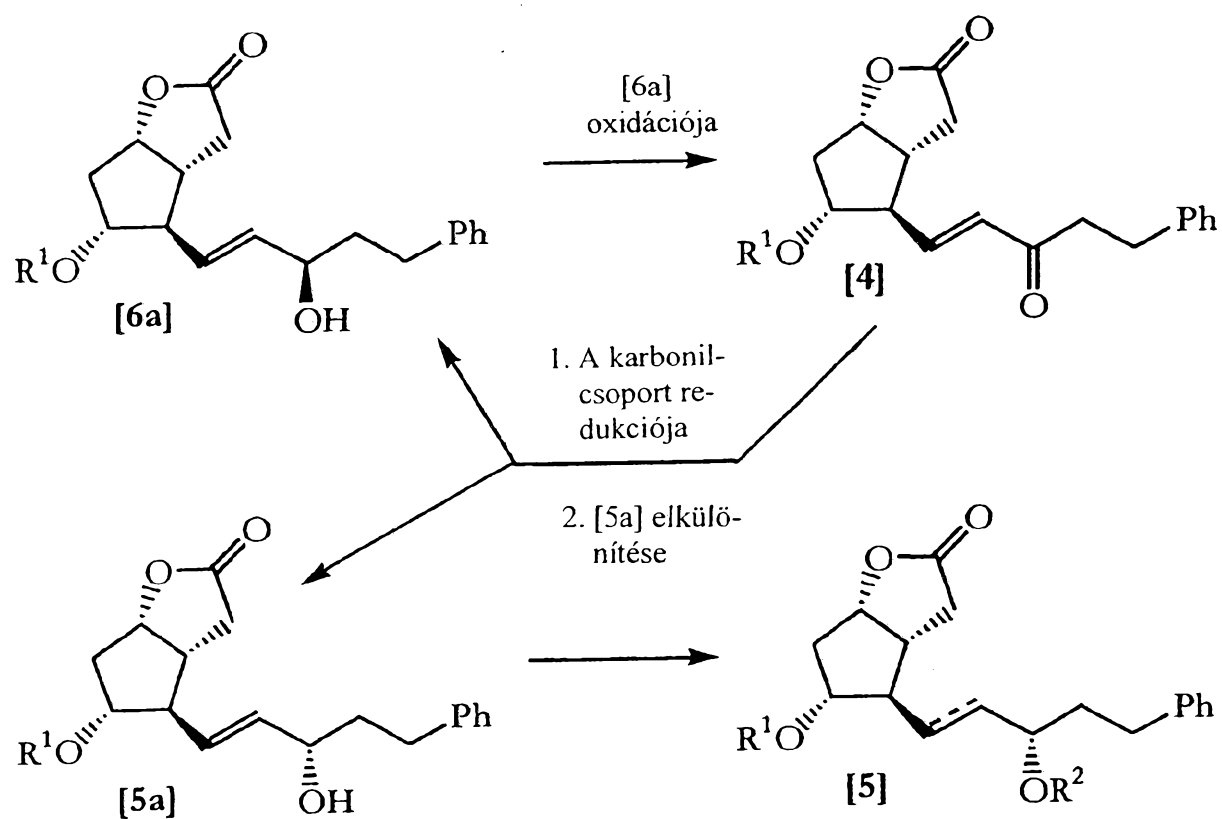


2. reakcióvázlat

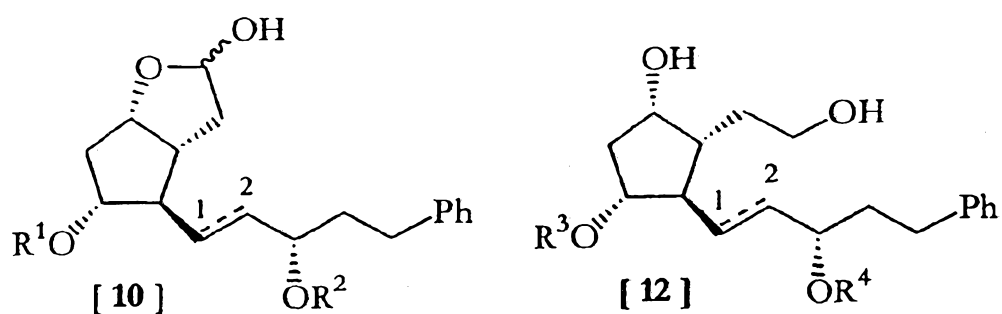


3. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

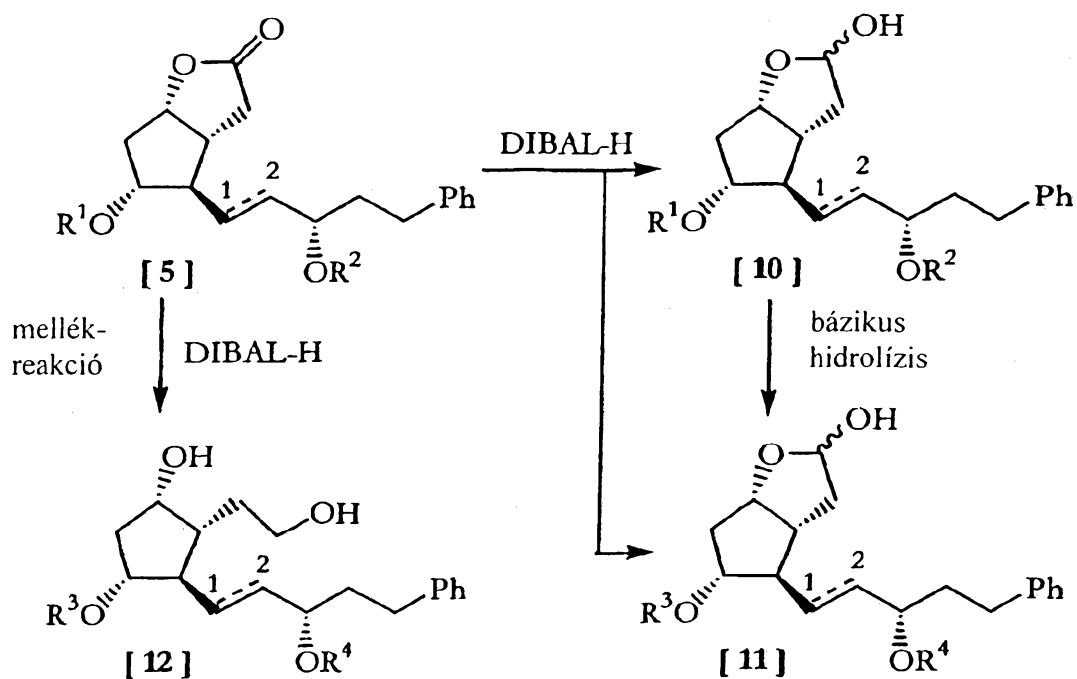


3A reakcióvázlat

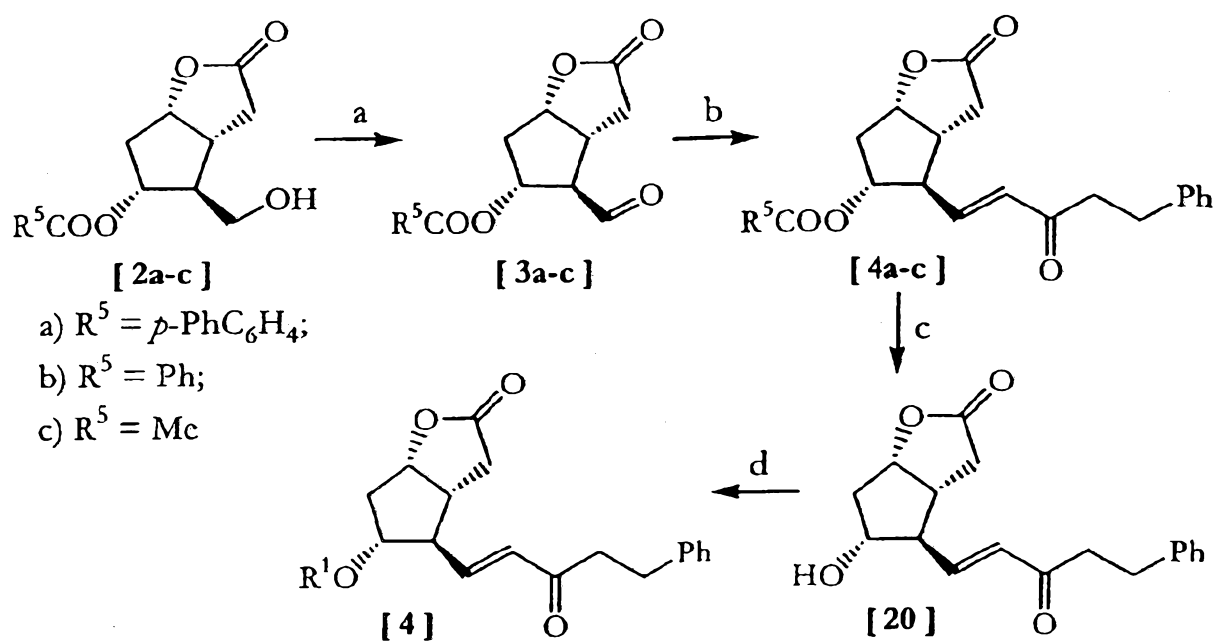


4. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

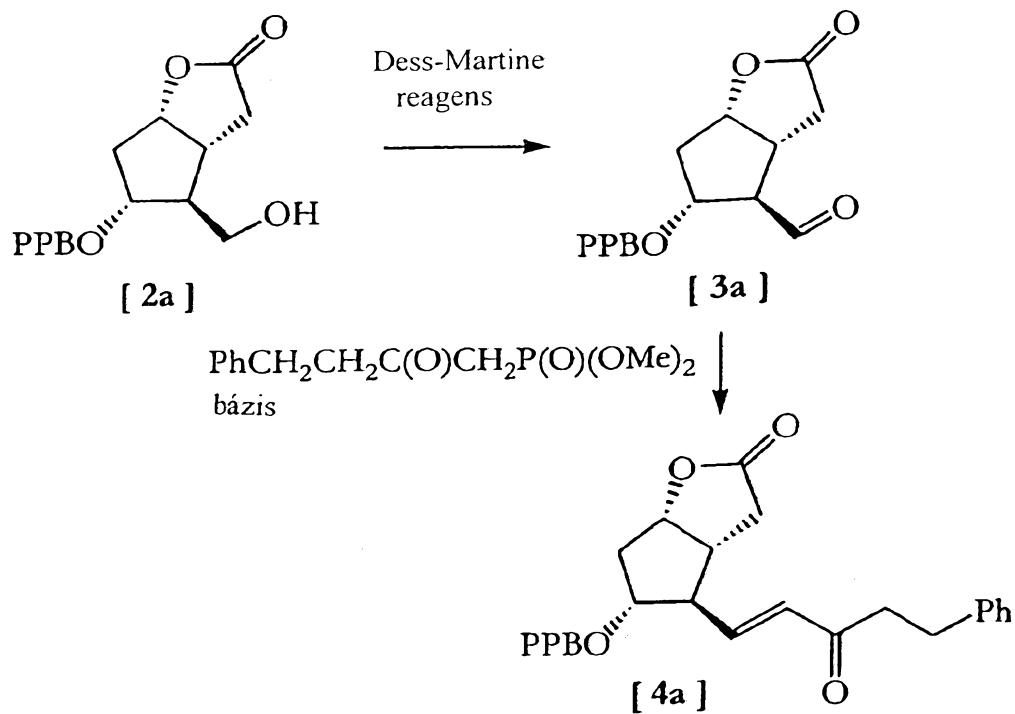


5. reakcióvázlat



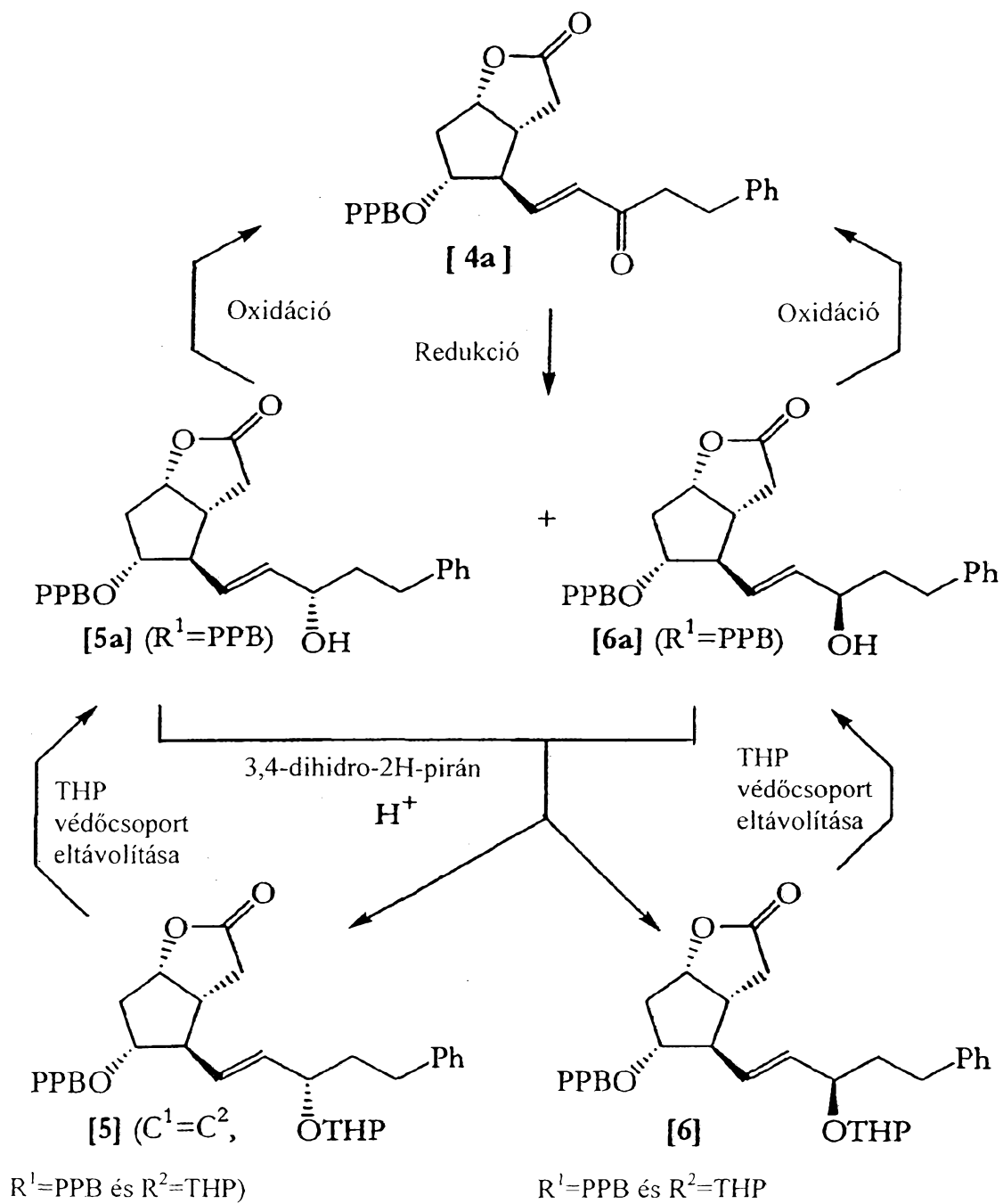
6. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



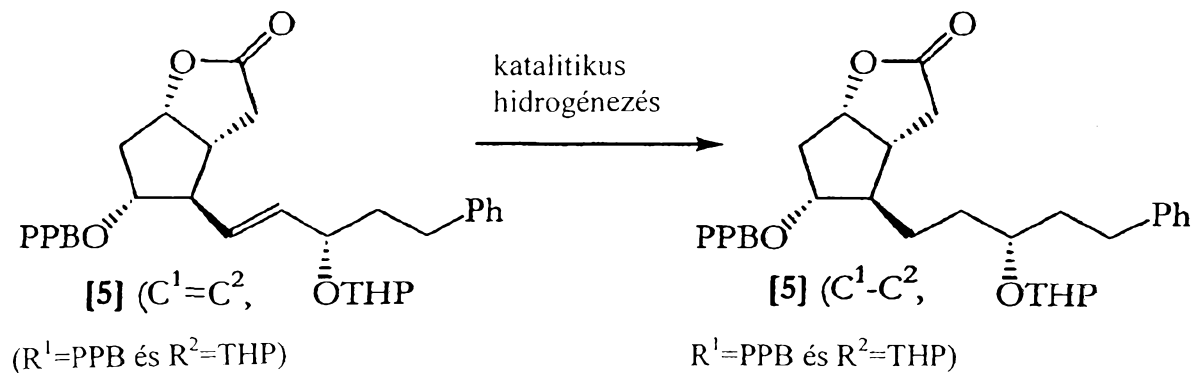
7. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY

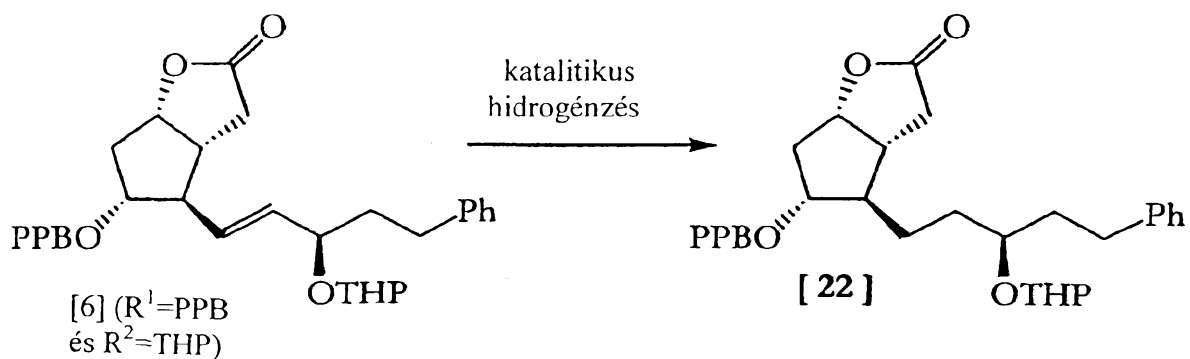


8. reakcióvázlat

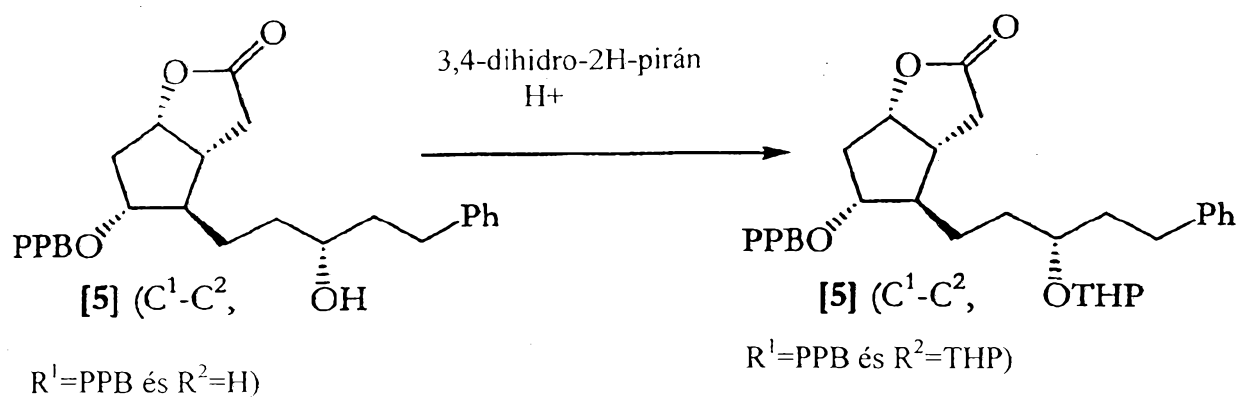
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



9. reakcióvázlat

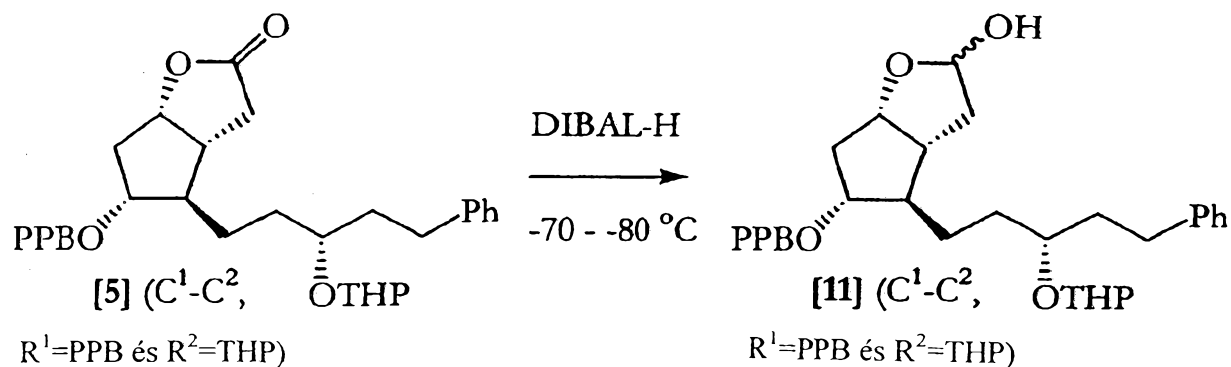


10. reakcióvázlat

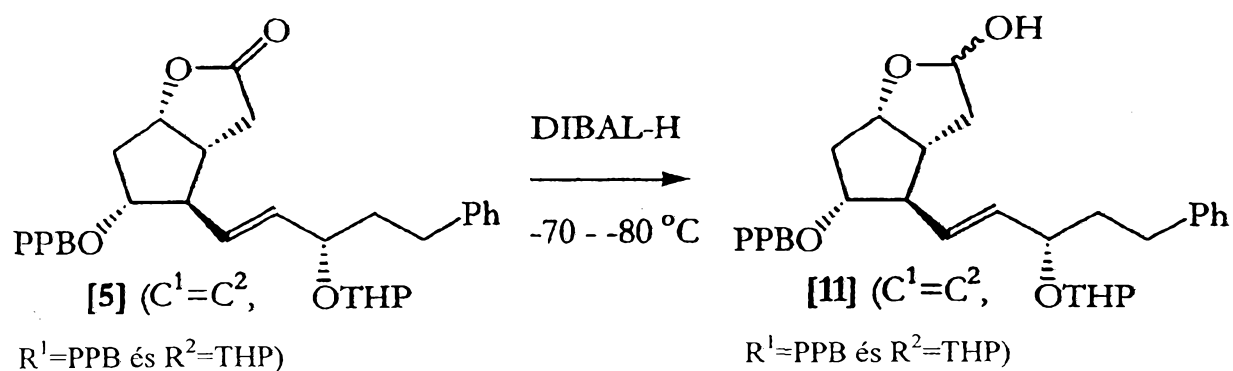


11. reakcióvázlat

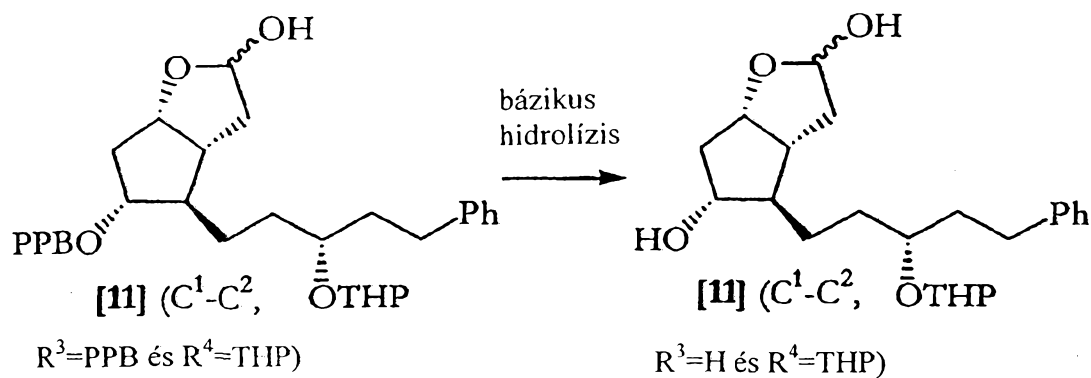
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



12. reakcióvázlat

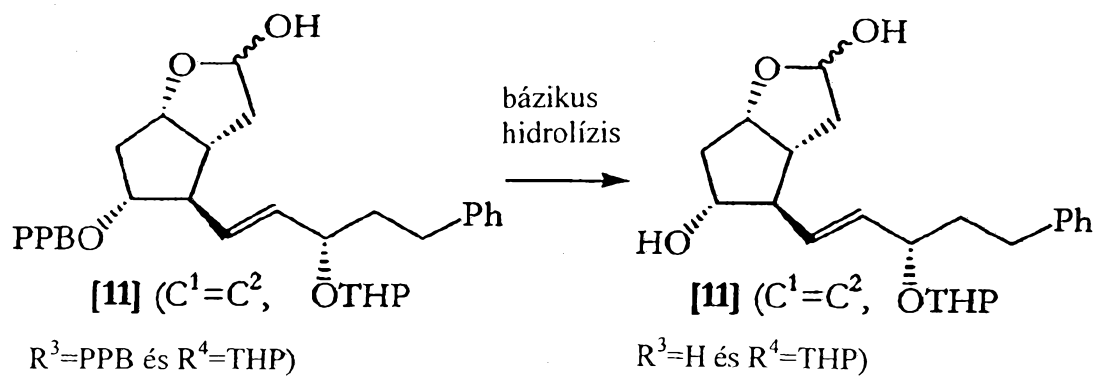


13. reakcióvázlat

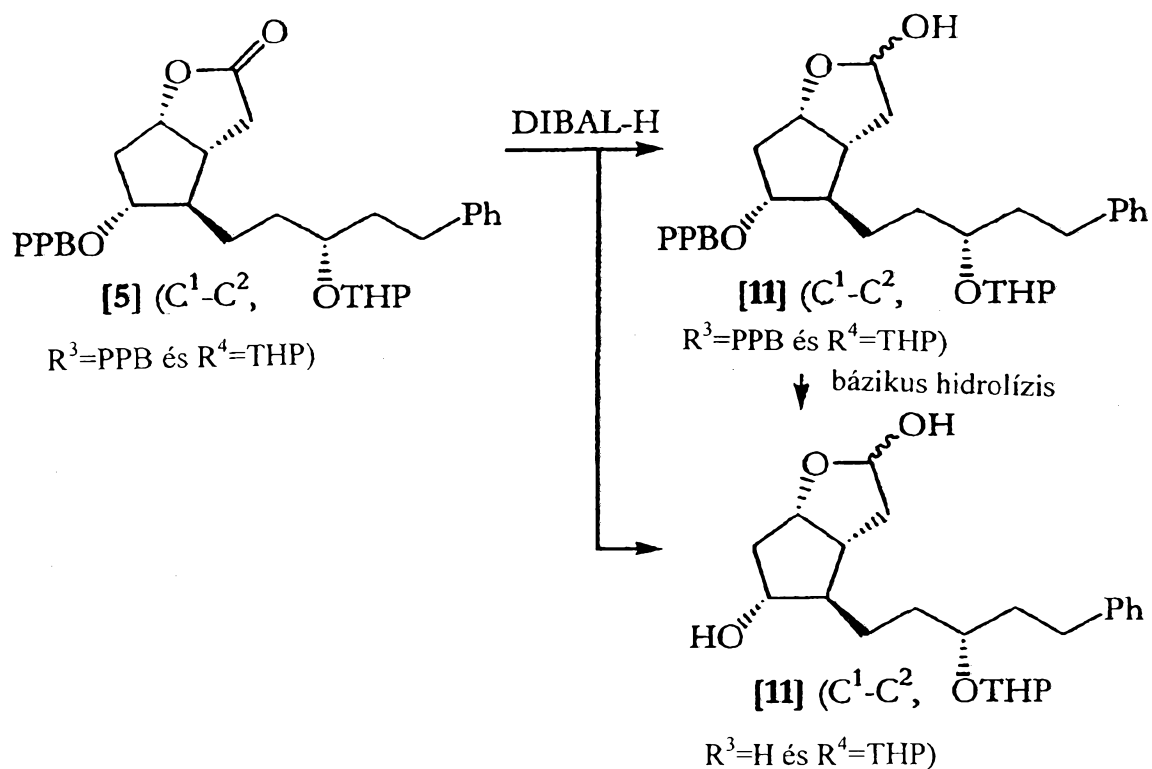


14. reakcióvázlat

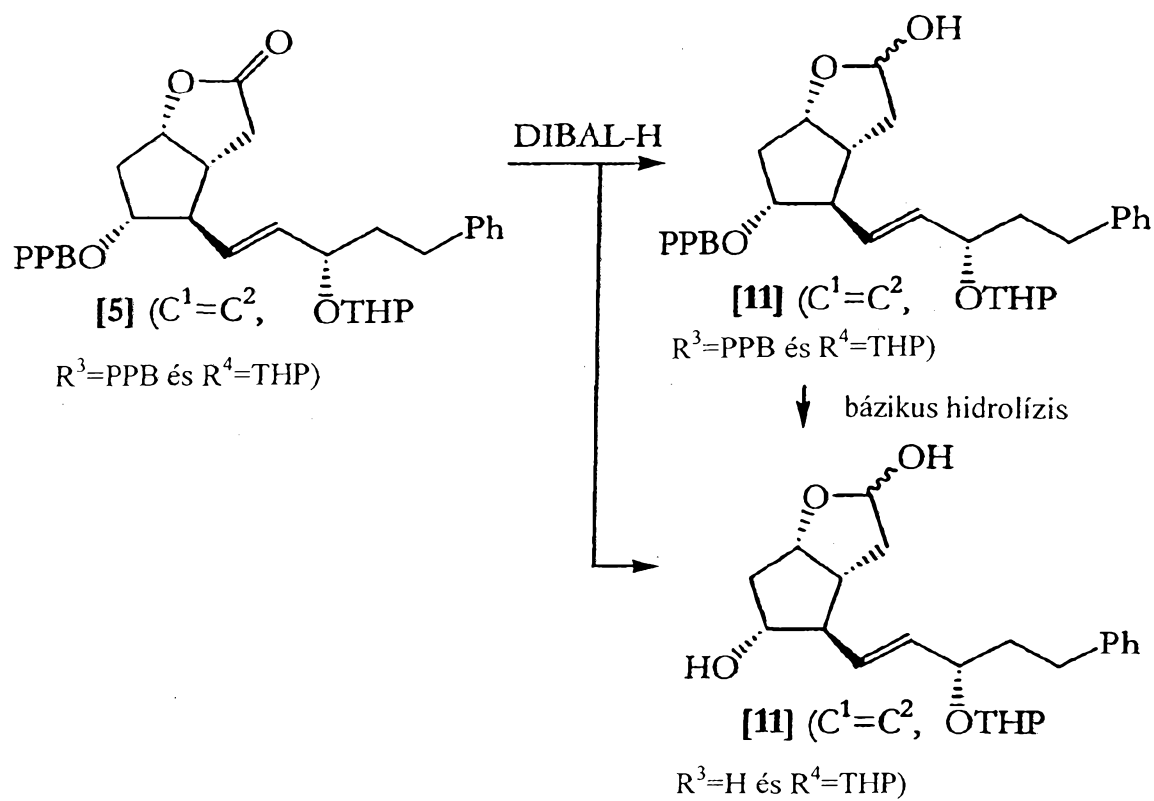
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



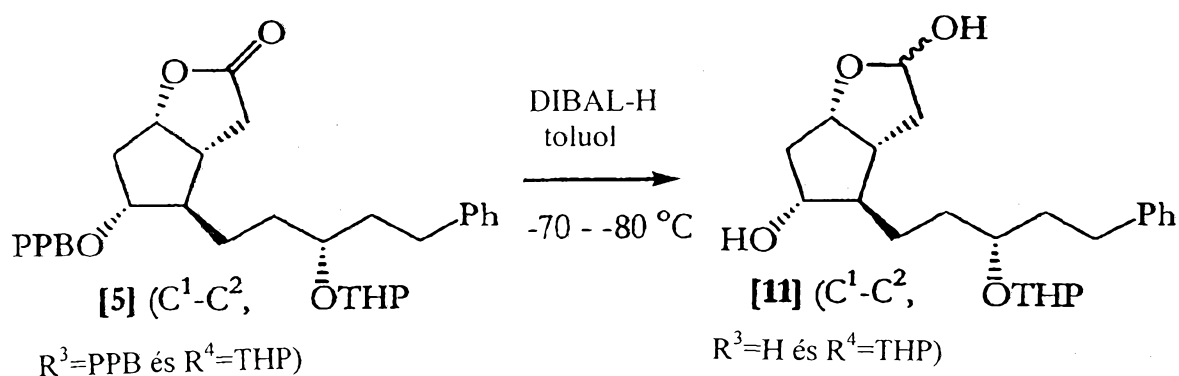
15. reakcióvázlat

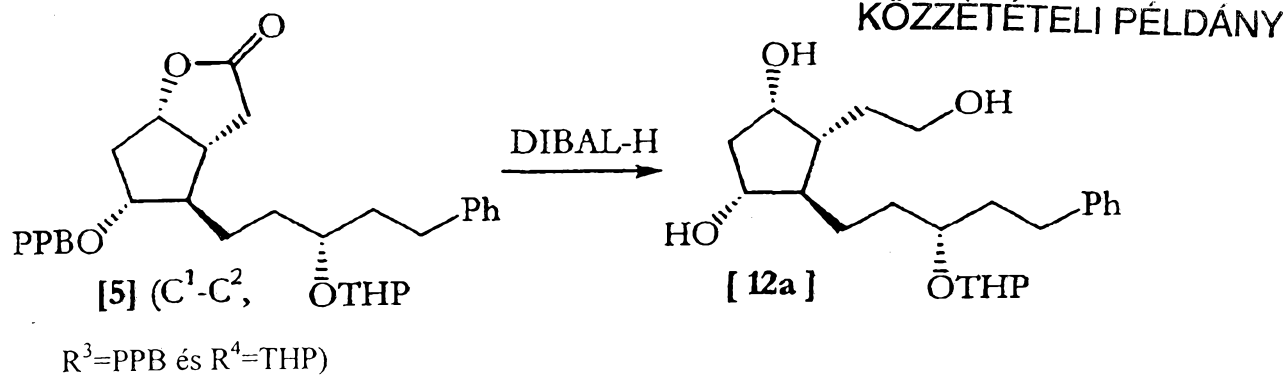


16. reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY

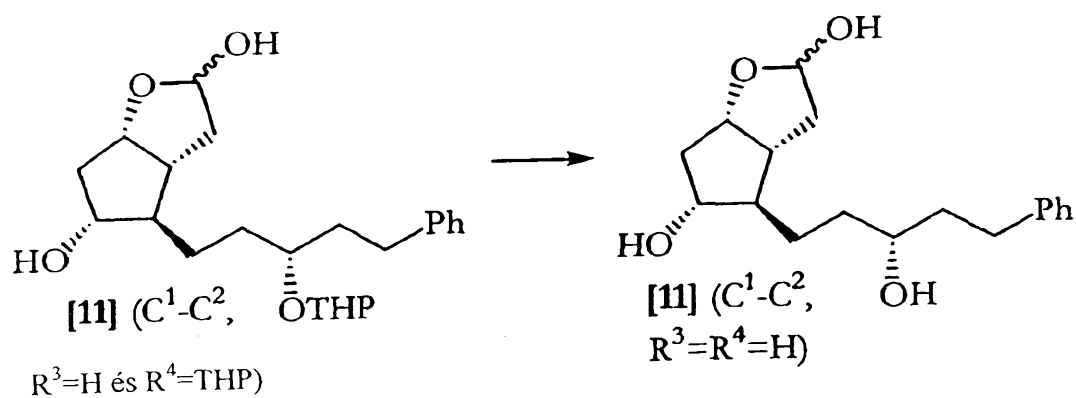


17. reakcióvázlat

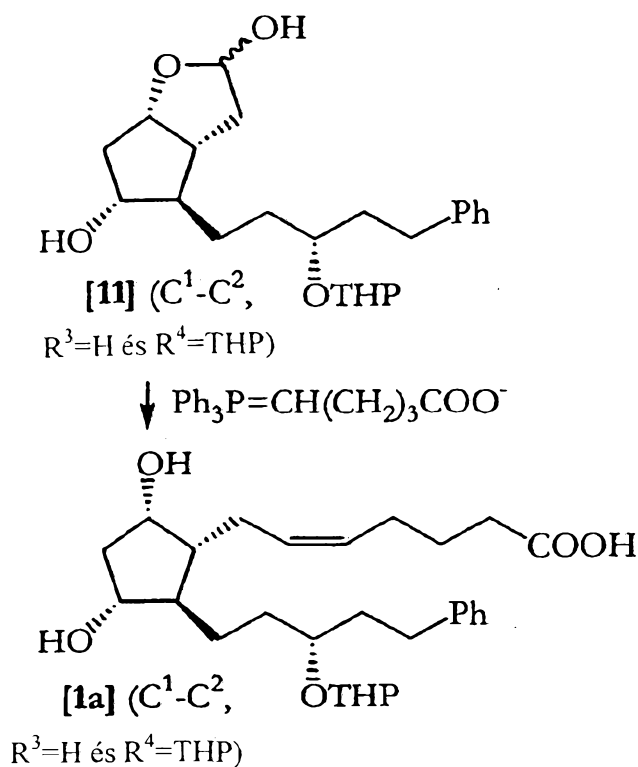




19. reakcióvázlat

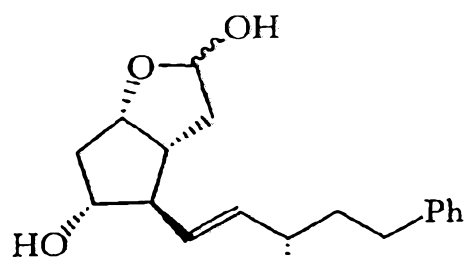
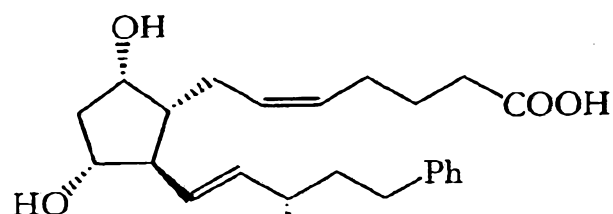
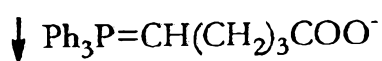


20. reakcióvázlat

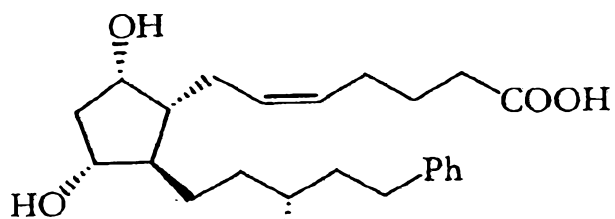
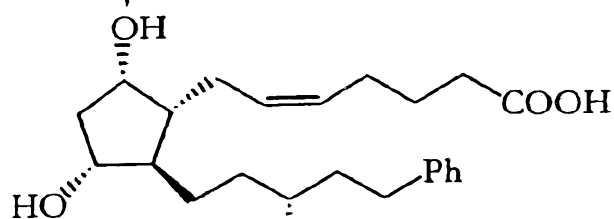


21. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

[11] ($C^1=C^2$, OTHP) $R^3=H$ és $R^4=THP$)[1a] ($C^1=C^2$, OTHP) $R^3=H$ és $R^4=THP$)

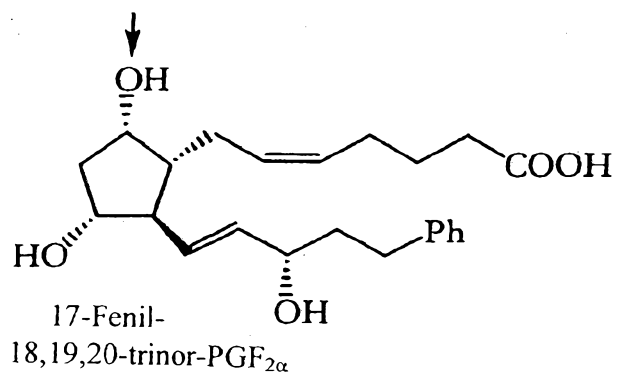
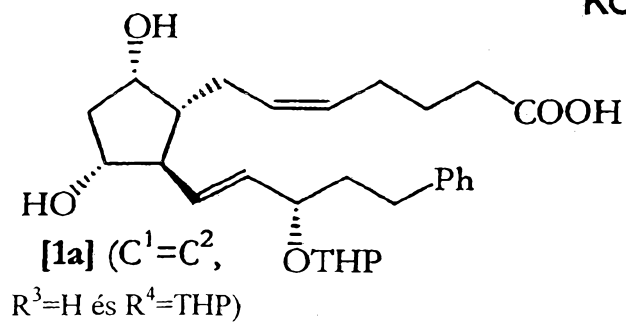
22. reakcióvázlat

[1a] (C^1-C^2 , OTHP) $R^3=H$ és $R^4=THP$)

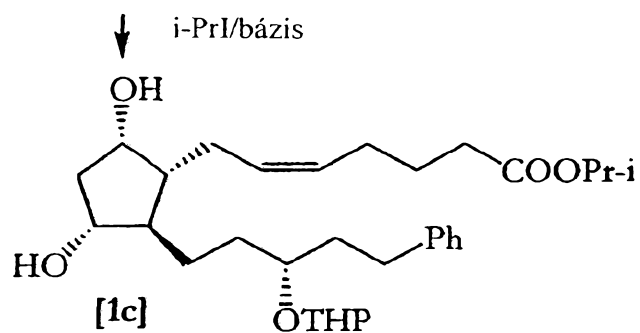
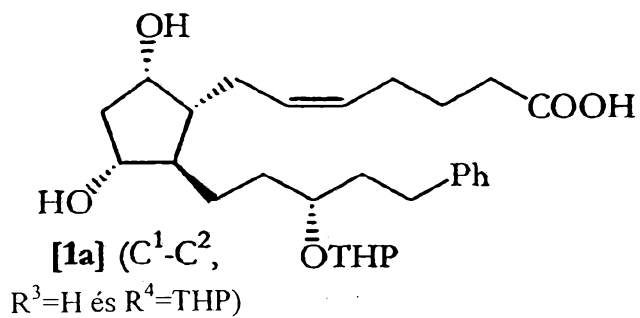
Latanoprosztsav

23. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

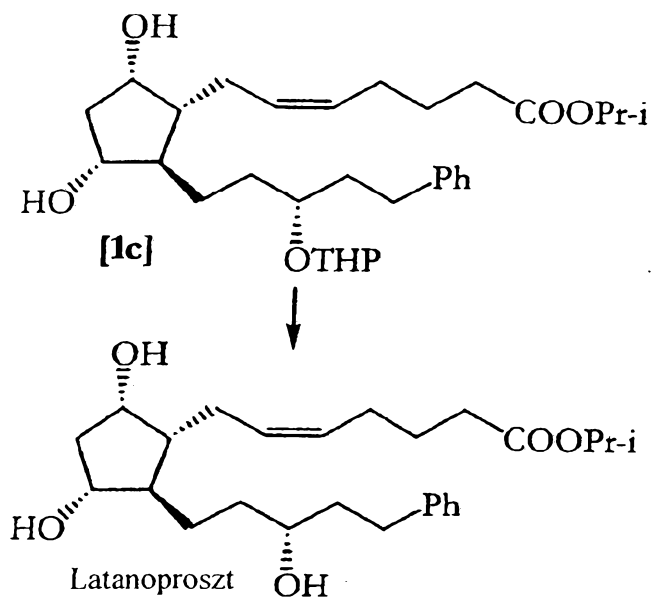


24. reakcióvázlat

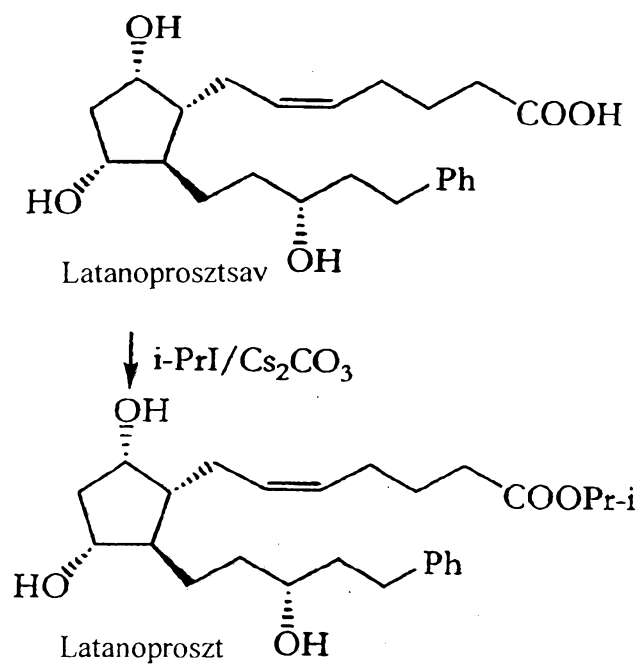


25. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

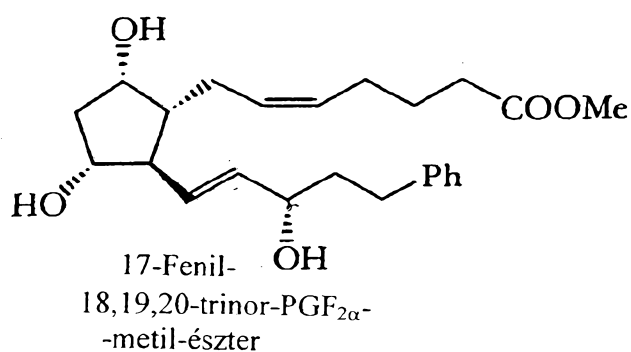
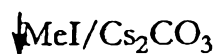
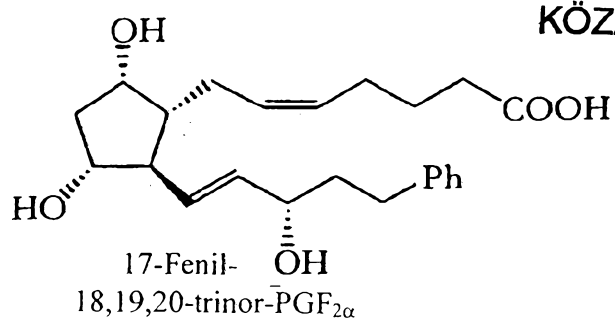


26. reakcióvázlat



27. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



28. reakcióvázlat

