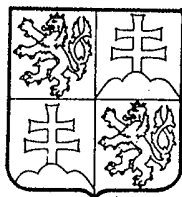


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

271 479

(11)

(13)

B 2

(51)

Int. Cl.⁵

C 07 D 321/00

(21) PV 7982-87.E

(22) Přihlášeno 06 11 87

(30) Právo přednosti od 13 11 86 DE

(P 36 38 761.4)

(40) Zveřejněno 12 09 89

(45) Vydáno 19 08 91

(72) Autor vynálezu

DAHL HELMUT ~~dr.~~,
BÜTTNER GABRIELÁ,
PESCHEL DIETER, ZÁPADNÍ BERLÍN (WB)

(73) Majitel patentu

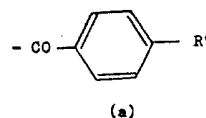
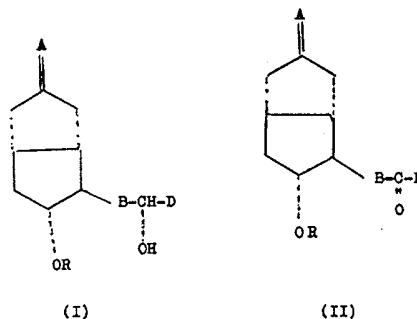
SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (WB)

(54)

Způsob výroby derivátů, Δ -hydroxybicyklo [3,3,0]oktanu

(57)

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém A znamená dvoj vazný zbytek -C-X-O-, kde X znamená C_1-C_7 -alkylen, dále skupiny $=CH-(CH_2)_3-COOR'$, $=CH-CH_2-O-CH_2-COOR'$ nebo $=CH-(CH_2)_3-O-CH_2-CH_2COOR'$, kde R' znamená C_1-C_7 -alkyl, R znamená skupinu vzorce a), ve které R'' znamená vodík nebo fenyl, nebo skupinu $-SiR_1R_2R_3$ a R_1 , R_2 a R_3 znamenají C_1-C_7 -alkyl nebo fenyl, B znamená trans- $CH=C(X)-$ ($X = H$ nebo Br) a D znamená C_1-C_{10} -alkyl, -alkenyl či -alkinyl, spočívající v tom, že se redukuje deriváty ketobicyklo[3,3,0]oktanu vzorce II v přítomnosti ceritých solí. Vyráběné sloučeniny jsou důležitými látkami při syntéze farmakologicky účinných analogů karbacyklinu.



Předložený vynález se týká nového způsobu redukce 15-keto-karbacyklinových meziproduktů (PG-nomenklatura) v přítomnosti solí ceritých.

Při syntéze farmakologických účinných analogů karbacyklinu, tj. Iloprostu, Cicaprostu popř. Eptaprostu, představuje redukce ketoskupiny v poloze 15 na 15 α -hydroxyskupinu velmi důležitý stupeň. Redukce technicky snadno dostupnými činidly, jako natriumborhydridem, vede ke směsi s nežádoucím 15 β -hydroxyisomerem. Oba isomery se potom musí navzájem oddělit chromatografickou cestou. (Z ekonomických důvodů se musí 15 β -isomer znovu oxidovat na výchozí keton a opět redukovat a 15-isomery se musí znovu dělit atd.). Náklady potřebné k takovému dělení (adsorbens, rozpouštědlo) jsou o to vyšší, čím vyšší množství 15 β -hydroxyisomeru je nutno oddělit.

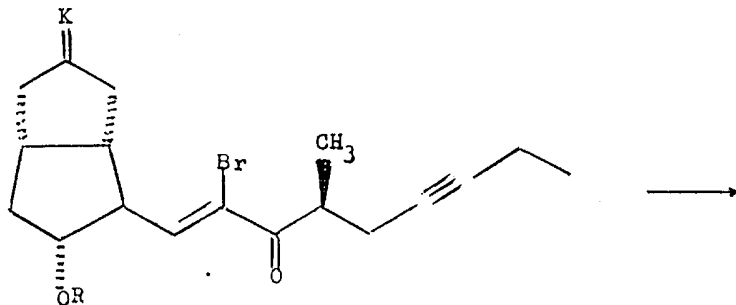
Podle dosavadních postupů je podíl nežádoucího 15 β -hydroxyisomeru vždy vysoký, pokud se jedná o redukci činidly na bázi jednoduchých hydridů.

Kromě toho se Iloprost, který představuje směs diastereomerů 16-methylderivátů v poměru 16 α :16 β = 54:46, získával touto cestou dosud jen tehdy, jestliže se shora zmíněná opětovná oxidace provádí jednou až dvakrát a všechny 15 α -hydroxyderiváty získané po redukci a chromatografii (které mají samy o sobě rozdílné složení diastereomerů) se společně dále zpracovávají. Chemická redukce vyžaduje, jak je možno bez obtíží zjistit, mimořádně vysoké náklady.

Při syntéze Iloprostu lze 15-ketoskupinu (viz vzorec 3a, schéma 1) redukovat také mikrobiologicky (na sloučeninu vzorce 4a). Celkové náklady na provádění mikrobiologické redukce, zpracování a čištění produktu až k oddělení nežádoucích doprovodných látek jsou však velmi vysoké.

V případě meziproduktů Cicaprostu a Eptaprostu (srovn. vzorec 1) není mikrobiologická redukce proveditelná.

Mikrobiologická redukce se nedá provádět ani v případě sloučenin vzorce 3b. Tyto sloučeniny lze vyrobit způsoby popsanými v čs. patentových spisech přes deriváty methylesteru 3 α -hydroxy-cis-bicyklo[3,3,0]-oktan-7- α -karboxylové kyseliny, zejména přes 7,7-neopentylketal, podstatně jednodušším způsobem než dosavadní meziprodukty 3a.

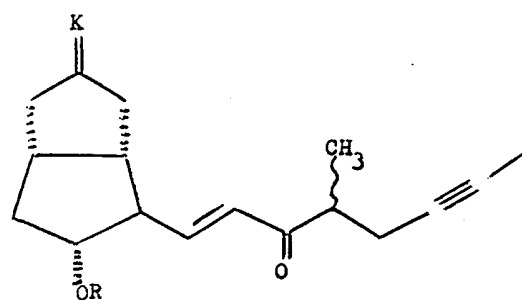


(1)

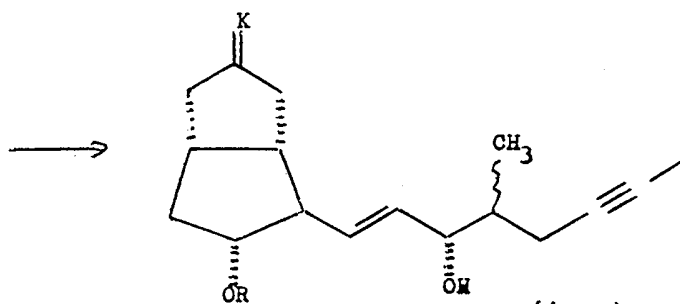
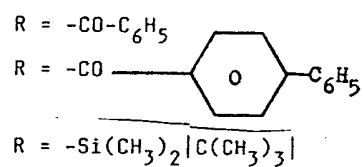
a : K = -O-CH₂-CH₂-O-

b : k = -O-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-

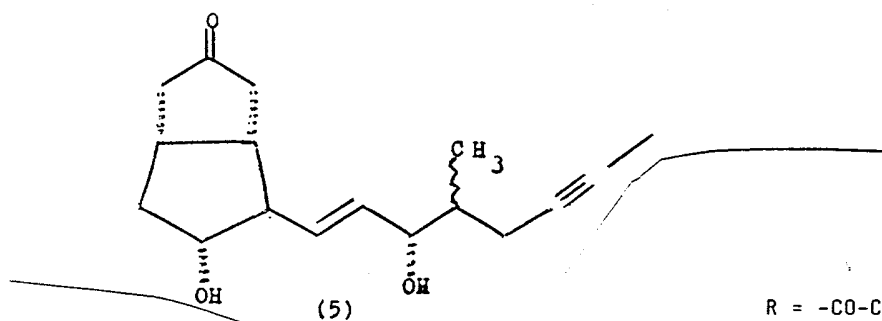
c : K = -O-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-



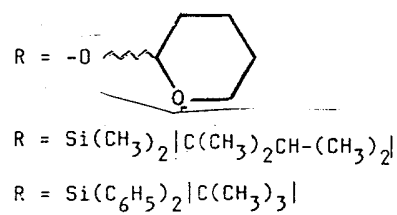
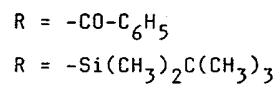
(3 a-c)



(4 a-c)



(5)

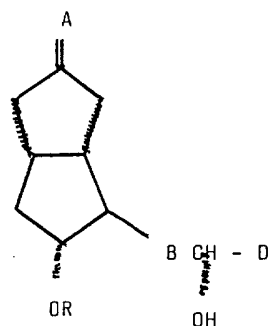


- a) $K = -O-CH_2-CH_2-O-$
 b) $K = -O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$
 c) $K = -O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$
 d) $K = -O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$
 e) $K = -O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$

Keton vzorce 3c získaný z mezistupně tetrahydropyranetheru (místo zmíněného silyletheru) vede při redukci natriumborhydridem k méně dobrým výtěžkům a k neuspokojivému rozdělení 16-diastereomerů. Navíc se dají 15-isomery dělit teprve po odštěpení chránicích skupin, což ztěžuje možnost zhodnocení podílu na bázi 15B-diastereomeru zpětnou oxidací. Způsob, který vede přes meziprodukt vzorce 3c je tudíž méně příznivý než způsob, který vede přes sloučeninu vzorce 3b.

Existoval tudíž úkol zlepšit chemickou redukci 15-ketoskupiny při syntéze analogů karbacyklinu pokud jde o výtěžek 15 α -hydroxyderivátu a při syntéze Iloprostu také pokud jde o složení 16-diastereomerů.

Předmětem předloženého vynálezu je tudíž způsob výroby derivátů α -hydroxybicyclo[3,3,0]oktanu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

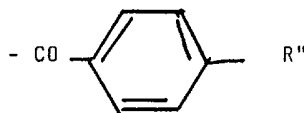
A znamená dvojbaznou skupinu -O-X-O-, ve které

X znamená alkylenovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

nebo znamená skupiny vzorce $=CH-(CH_2)_3-COOR$, $=CH-CH_2-O-CH_2-COOR'$ nebo $=CH-(CH_2)_3-O-CH_2-CH_2-COOR'$, přičemž

R' znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R znamená skupinu vzorce



přičemž

R'' znamená atom vodíku nebo fenylovou skupinu,

nebo znamená skupinu vzorce $-SiR_1R_2R_3$, přičemž

$R_1R_2R_3$ jsou stejné nebo rozdílné a znamenají alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem nebo fenylovou skupinu,

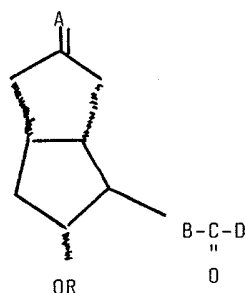
B znamená skupinu $trans-CH=C(X)-$, kde

X znamená atom vodíku nebo atom bromu,

přičemž se $trans$ -konfigurace vztahuje také na uhlíkatý řetězec, a

D znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s až 10 atomy uhlíku nebo alkinyllovou skupinu s až 10 atomy uhlíku,

který spočívá v tom, že se redukuje deriváty keto-bicyklo[3,3,0]oktánu obecného vzorce II



(II),

ve kterém

A, B, D a R mají shora uvedený význam,
v přítomnosti ceritých solí.

Při řešení tohoto úkolu jsou důležité dva efekty, které jsou výhodné jednotlivě, avšak zvláště při vzájemné kombinaci:

a) Provádění redukce natriumborhydridem v přítomnosti chloridu ceritého vede k výraznému zvýšení výtěžku žádaného 15 α -hydroxyderivátu:

reakce	redukční činidlo	poměr		zvýšení výtěžku	příklad
		15 α -OH	: 15 β -OH		
1a $\longrightarrow$ 2a	NaBH ₄	40	: 60	35 %	1 b
	NaBH ₄ / CeCl ₃	54	: 46		1 a
1b $\longrightarrow$ 2b	NaBH ₄	46	: 54	22 %	2 b
	NaBH ₄ / CeCl ₃	56	: 44		2 a
1c $\longrightarrow$ 2c	NaBH ₄ / CeCl ₃	89	: 11		4

Zvýšení výtěžku činí tudíž více než 100 %, jestliže se vezme v úvahu efekt chránicích skupin.

Výroba sloučeniny vzorce 1c se provádí analogicky jako výroba sloučeniny vzorce 1a z karbaldehydu, který je popsán v příkladu A 1.

K použití získané sloučeniny vzorce 2c jsou vhodné stejné postupy, které jsou vhodné k použití sloučenin vzorců 1a a 2b. Odštěpení chránicích skupin se provádí analogickým způsobem jako je popsán v příkladu A3.

b) Vlivy chránicích skupin

K těm se počítá zejména náhrada dosud používaného 11-esteru 11-silyletherem.

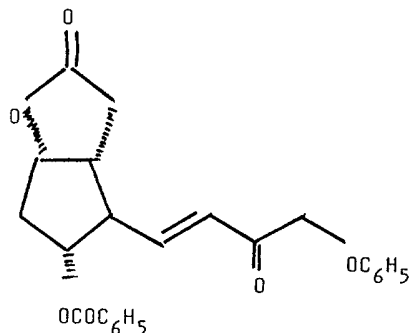
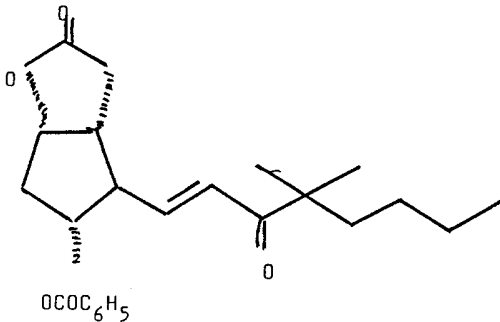
reakce	redukční činidlo	poměr		zvýšení výťažku	příklad
		15 α -OH : 15 β -OH	16 α -CH ₃ : 16 β -CH ₃		
3a $\rightarrow$ 4a	NaBH ₄	55 : 45	60 : 40	60 %	3a
	NaBH ₄ / CeCl ₃	55 : 45	60 : 40		
3b $\rightarrow$ 4b	NaBH ₄ / CeCl ₃	89 : 11	54 : 46		
	NaBH ₄	74 : 26	59 : 41		3b
3c $\rightarrow$ 4c	NaBH ₄ / CeCl ₃	67 : 33	57 : 43		

Vysoký výtěžek při redukci sloučenin vzorce 3b na sloučeninu vzorce 4b podle vynálezu má za následek, že také rozdělení 16-methyl-diastereomerů je správné, čímž může odpadnout opětovná oxidace podílu 15 β -OH-derivátu. Chromatografie se provádí snadněji a je možno používat pro syntézu iloprostu dobře dostupné výchozí látky.

Methylester (+)-3 α -hydroxy-7,7-(2,2-dimethyltrimethyldioxy)-cis-bicyklo[3,3,0]oktan-2 β -karboxylové kyseliny, vyrobený například podle německé patentové přihlášky P 36 38 758.4, se postupy, které popisují H. Wetter a K. Oertle, Tetrahedron Letters 26, 5515 (1985) popř. S. Hanessian a P. Lavalley, Can. J. Chem. 53, 2975 (1975), převede na silylether a zbytek methylesteru karboxylové kyseliny se za analogických podmínek jako popisují K. Mori a M. Tsuji, Tetrahedron 42, 435 (1986), avšak při teplotě -40 °C, redukuje. Další reakce se provádí způsoby popsány v příkladech A 1 a A 2. Jako silylchloridů se používá hexyldimethylchlorsilanu a terc.butylchlorsilanu.

Odštěpení chránicích skupin ze získané sloučeniny vzorce 4d se provádí analogicky jako je popsáno v příkladu A 3. U sloučeniny vzorce 4e se odštěpení chránicích skupin provádí obecně postupně. Silylether se štěpí například pomocí tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu a ketal se štěpí za podmínek uvedených v příkladu A 3. Jednotlivé stupně se mohou zaměnit. Ve všech případech vzniká sloučenina vzorce 5.

Přídavek chloridu ceritého při redukci 15-ketoprostaglandinových meziproduktů je znám (srov. J. -L. Luche, J. Amer. Chem. Soc. 100, 2226 (1978), J.C.S. Chem. Comm. 1978, 601). Slouží však k tomu, aby se zamezilo nežádoucí adici v poloze 1,4, tj. redukci dvojné vazby C₁₃-C₁₄. O zlepšení poměru diastereomerů 15 α / β v získaných produktech nebylo dosud nic známo. Naproti tomu se při použití této pracovní techniky neshledává často žádná změna a spíše se uvádí zhoršení výtěžku 15 α -hydroxyderivátů, jak je to na dvou příkladech ilustrováno v následujícím přehledu.

edukt	redukční činidlo	poměr 15 / 15β-OH
	NaBH_4	50 : 50
	$\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$	45 : 55
	NaBH_4	50 : 50
	$\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$	50 : 50

Je tudíž překvapující, že chlorid ceritý výrazně zvyšuje podíl 15 α -hydroxyderivátu při redukci sloučenin obecného vzorce II.

Výhodně se používají výchozí látky, které se dají vyrábět z dobře dostupných meziproductů karbacyklinu za použití na trhu obvyklých a dostatečně stálých chránicích skupin. Použití reakce podle vynálezu nemá však být tímto výběrem nikterak omezeno.

Natriumborhydrid a chlorid ceritý se používají výhodně proto, neboť jsou dostupné snadno ve velkém množství. Redukce se však dají provádět také jinými borhydridy a jinými ceritými solemi, pokud se takové sloučeniny za reakčních podmínek nerozkládají.

Natriumborhydrid se musí používat v alespoň stechiometrickém množství, zatímco soli cerité se mohou používat také jen v katalytických množstvích. Výhodný je chlorid ceritý, který se může používat jak v bezvodém stavu, tak i ve formě hydrátu nebo ve formě roztoku.

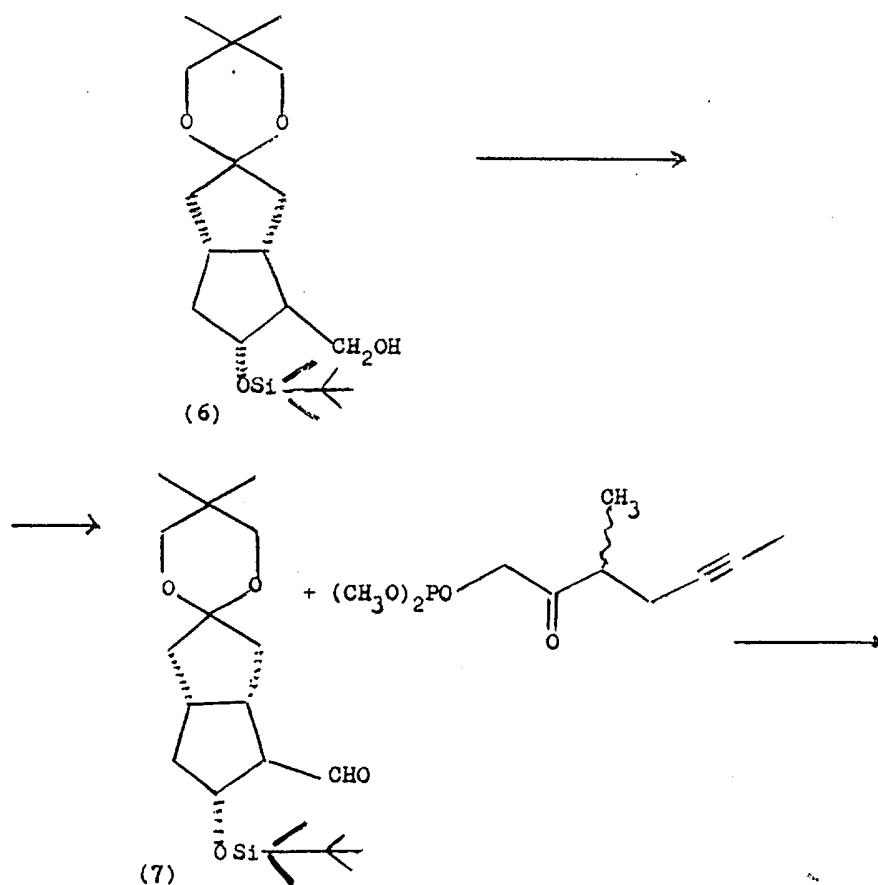
Vhodná rozpouštědla mají dostačující rozpustnost pro reakční složky a nereagují ve zvoleném rozsahu teplot mezi sebou. Výhodným rozpouštědlem je methanol. Dále se mohou používat samy o sobě nebo ve vzájemné směsi následující rozpouštědla: ethanol, tetrahydrofuran, dimethylformamid a další, popřípadě za přídavku vody.

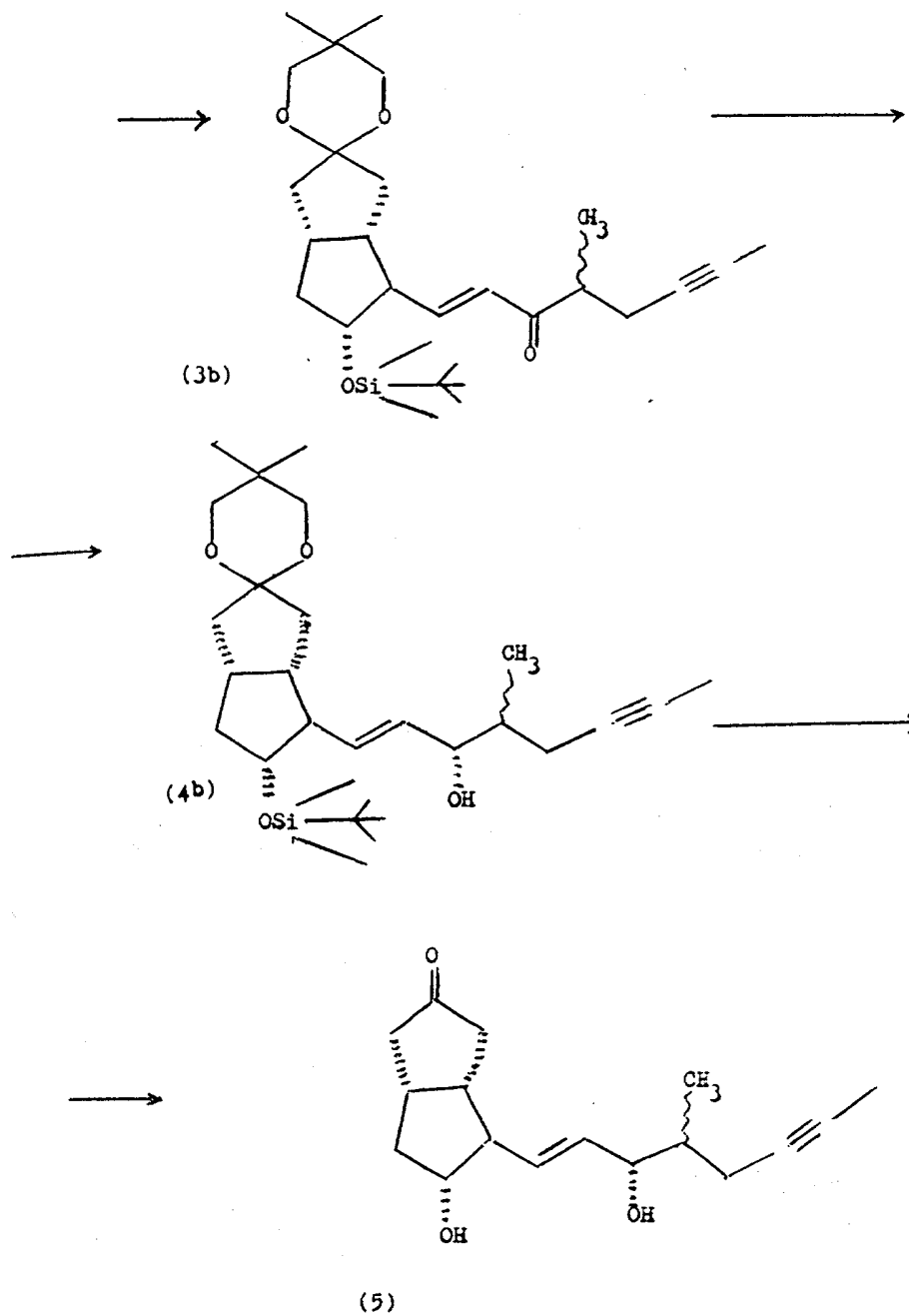
Nižší teploty (tj. teploty -100 až 0 °C) podporují vznik 15 α -hydroxyisomerů. Reakční doby činí podle volby reakčních podmínek několik minut až několik hodin.

Výroba sloučenin vzorce 1a a 3a, jakož i reakce sloučenin vzorce 2a, 4a a 5 na vzniku analogů karbacyklinu je známá (sloučeniny vzorce 1a, 2A: evropská patentová přihláška 119 949; sloučeniny vzorce 3a, 4a, 5: evropský patentový spis 11 591).

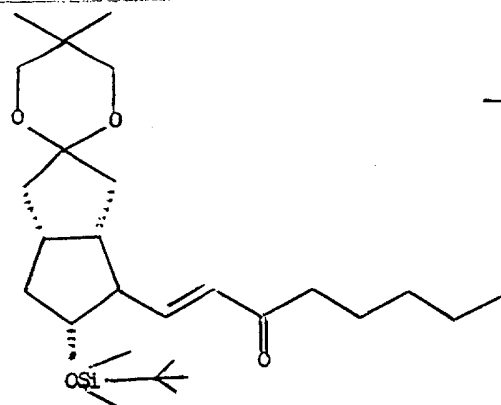
Sloučenina vzorce 3b se vyrábí analogicky podle známých postupů (viz schéma 2) z (1S, 2S, 3R, 5R)-3-terc.-butyldimethylsilyloxy-7,7-(2,2-dimethyltrimethyldioxy)-2-hydroxymethylbicyclo[3,3,0]oktanu (6) (srov. příklad A 1 a A 2). V produktu redukční reakce vzorce 4b se dají chránicí skupiny odstranit působením kyseliny za vzniku již známé sloučeniny vzorce 5.

S c h é m a 2

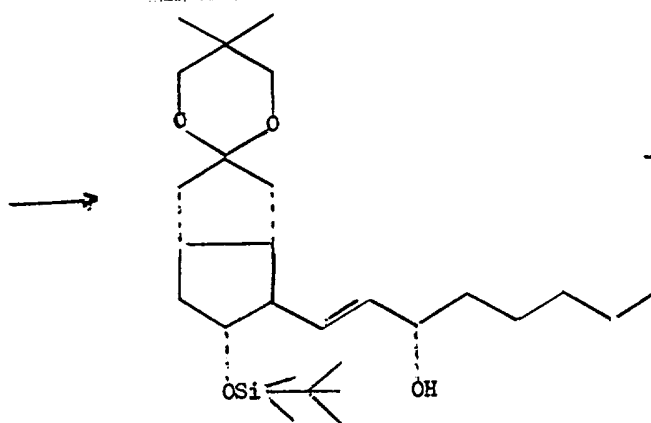




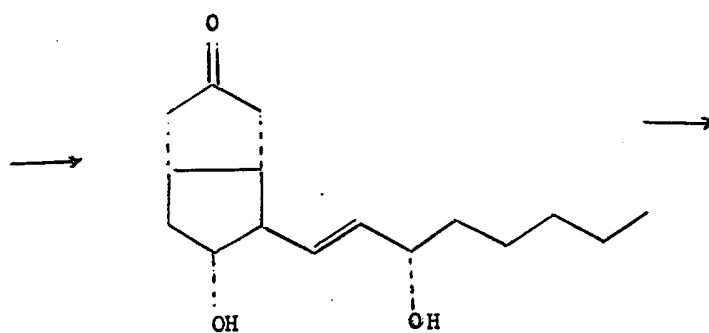
Tento postup se dá rozšířit také na řadu představovanou obecnými vzorci 8 a 9 s příro-
zenou konfigurací spodního řetězce (srov. příklad 7).



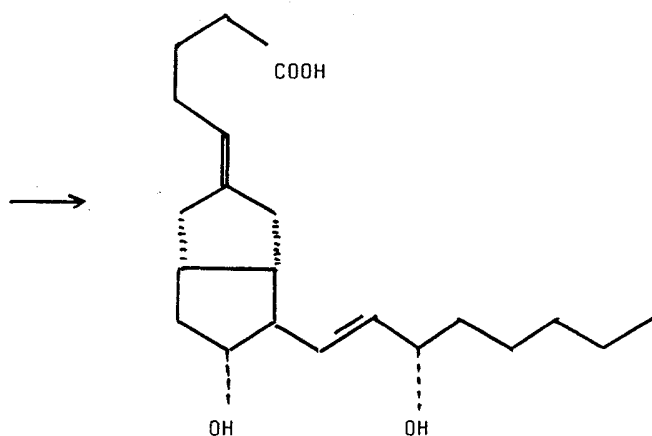
(8)



(9)



(10)



Výroba výchozí látky vzorce 8 se provádí postupem popsáným v příkladu A 4.

Použití sloučeniny vzorce 9 získané redukcí k syntéze karbacyklinu vzorce 11 vyžaduje odštěpení chránicích skupin postupem popsáným v příkladu A 5 za vzniku sloučeniny vzorce 10. Výroba karbacyklinu ze sloučeniny vzorce 10 byla již popsána (srov. Kojima a další, Chem. Pharm. Bull. 33, 2588 (1985)).

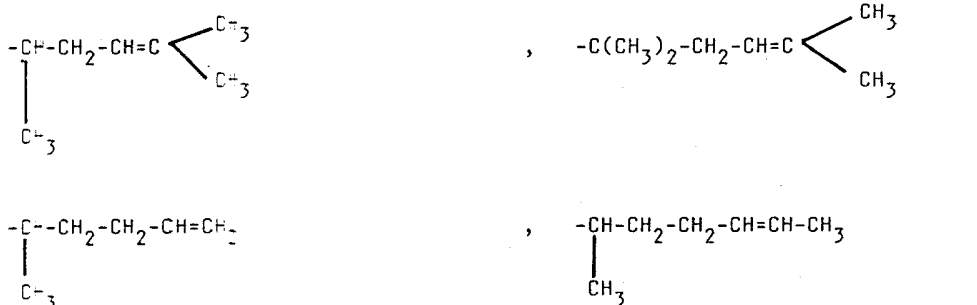
Jestliže X znamená přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 2 až 7 atomy uhlíku, pak jsou takovouto skupinou míněny následující možné významy:

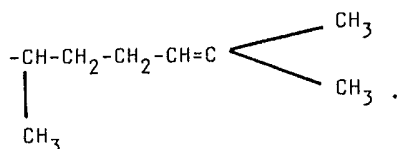
skupina $-(CH_2)_n-$, ve které n znamená číslo 1 až 7 (tj. methylenová skupina, ethylenová skupina, tri-, tetra-, penta-, hexa- a heptamethylenová skupina), dále skupina $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-C(C_2H_5)_2-$, $-CH(C_2H_5)-CH_2-$, $-C(C_2H_5)_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(C_2H_5)-$, $-CH_2-C(C_2H_5)_2-$, $-CH_2-CH(C_2H_5)-CH_2-$, $-CH_2-C(C_2H_5)_2-$ atd.

Alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku ve významu symbolů R, R_1 , R_2 a R_3 se rozumí methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, sek. butylová skupina, terc. butylová skupina, n-pentylová skupina, isopentylová skupina, sek. pentylová skupina, neopentylová skupina, n-hexylová skupina, isohexylová skupina, neptylová skupina atd.

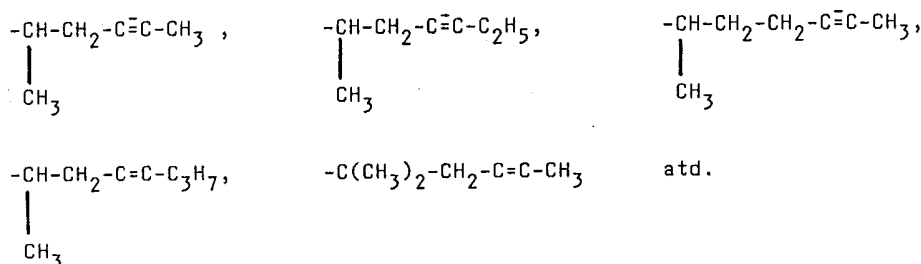
Jako alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku ve významu symbolu D přichází kromě shora uvedených skupin v úvahu ještě oktylová skupina, nonylová skupina, decylová skupina a jejich rozvětvené isomery.

Symbol D ve významu alkenylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku znamená výhodně skupinu





Symbol D ve významu alkinylové skupiny s až 10 atomy uhlíku znamená například skupinu



Následující příklady vynález blíže objasňují, jeho rozsah však v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d A 1

(1S, 2R, 3R, 5R)-7,7-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-3-terc.butylldimethylsilyloxybicyklo[3,3,0]oktan-2-karbaldehyd

1,38 g oxalylchloridu se rozpustí ve 20 ml dichlormethanu, roztok se ochladí na -60°C a k takto ochlazenému roztoku se přidá 1,87 g dimethylsulfoxidu v 6 ml dichlormethanu. Po 10 minutách se přidá roztok 2,886 g (-)-(1S, 2S, 3R, 5R)-7,7-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-3-terc.butylldimethylsilyloxy-2-hydroxy-methylbicyklo[3,3,0]oktanu ve 13 ml dichlormethanu a reakční směs se míchá po dobu 30 minut. Potom se přikape 2,42 g triethylaminu v 5 ml dichlormethanu. Po dvou hodinách se nechá reakční směs zahřát na teplotu 0°C , přidá se k ní 260 ml ledové vody, organická fáze se oddělí, promyje se roztokem chloridu sodného, poté zředěným roztokem citronové kyseliny a znovu roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem sodným a po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se získá asi 3,0 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě surového produktu, který se může používat bez dalšího čištění.

P ř í k l a d A 2

(1S, 2S, 3R, 5R)-7,7-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-3-terc.butylldimethylsilyloxy-2-[(4R, S)(1E)-4-methyl-3-oxookt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan

0,447 g hydridu sodného (55 %) se suspenduje ve 39 ml tetrahydrofuranu, suspenze se ochladí na ledové lázni a poté se k ní přidá 2,58 g racemického dimethylesteru 3-methyl-2-oxohept-5-ynylfosfonové kyseliny ve 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 20 minut a potom se k ní přidá 3,0 g karbaldehydu získaného v příkladu A 1 ve 39 ml tetrahydrofuranu. Po 3 hodinách, kdy se reakční směs udržuje na teplotě ledové lázně a po 45 minutách při teplotě místnosti, se reakční směs zneutralizuje kyselinou octovou, poté se zahustí za sníženého tlaku, zbytek se vyjme dichlormethanem, dichlormethanový roztok se promyje roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a potom roztokem chloridu sodného, vysuší se

síranem sodným, rozpouštědlo se odstraní a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsí hexanu a ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 3,68 g produktu s hodnotami $[\alpha]_D^{20} = +1,0^\circ$, $[\alpha]_{365}^{20} = +26,6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$), který je vhodný pro další reakci.

P ř í k l a d A 3

(1S,2S,3R,5R)-3-hydroxy-2-[(3S,4RS)(E)-3-hydroxy-4-methylokt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan-7-on

2,278 g nepolárního produktu, který byl získán podle příkladu 3 a), se rozpustí v 9 ml tetrahydrofuranu, 32,5 ml octové kyseliny a 17,5 ml vody a získaný roztok se zahřívá po dobu 4 hodin na teplotu 45°C . Potom se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, nakonec za přídavku toluenu, zbytek se vyjme dichlormethanem, dichlormethanový roztok se extrahuje vodou, vysuší se síranem sodným, zahustí se za sníženého tlaku a chromatografuje se na silikagelu za použití směsí hexanu a ethylacetátu. Získá se 1,26 g sloučeniny uvedené v názvu, která je podle chromatografické analýzy a podle spektrálních dat shodná s látkou podle dříve popsaného způsobu syntézy. Tato sloučenina má složení 16-diaстереomerů potřebné pro výrobu Iloprostu a čistota enaiomerů (určovaná pomocí vysoce účinné kapalinové chromatografie esteru MTPA) je vyšší než 99 %.

P ř í k l a d A 4

(1S,2S,3R,5R)-7,7-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-3-terc.butyl dimethylsilyloxy-2-[(1E)-3-oxookt-1-enyl]bicyklo[3,3,0]oktan

113 mg hydridu sodného (55 %) se suspenduje v 10 ml tetrahydrofuranu a k získané suspenzi se přidá při teplotě 20°C 630 mg dimethylesteru 2-oxo-heptylfosfonové kyseliny v 4,5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 30 minut a potom se k ní přidá 1,0 g karbaldehydu získaného stejným způsobem jako je popsán v příkladu A 1, v 9 ml tetrahydrofuranu. Po 5 hodinách se reakční směs neutralizuje octovou kyselinou, zahustí se za sníženého tlaku, zbytek se vyjme dichlormethanem, dichlormethanový roztok se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, rozpouštědlo se odstraní a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsí hexanu a terc.butylmethyletheru jako elučního činidla. Získá se 1,19 g produktu s hodnotou $[\alpha]_D^{20} = +2,3^\circ$ (chloroform, $c = 1$).

P ř í k l a d A 5

(1S, 2S, 3R, 5R)-3-hydroxy-2-[(3S)(E)-3-hydroxyokt-1-enyl]bicyklo[3,3,0]oktan-7-on

0,54 g nepolárního produktu, který byl získán podle příkladu 7, se rozpustí v 9 ml ethanolu, k získanému roztoku se přidá 6 ml vody a 0,06 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny a reakční směs se míchá po dobu 3 hodiny při teplotě místnosti. Potom se reakční směs zneutralizuje hydrogenuhličitanem sodným, destiluje se za sníženého tlaku, zbytek se vyjme ethylacetátem, ethylacetátový roztok se extrahuje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, zahustí se za sníženého tlaku a chromatografuje se na silikagelu za použití směsí hexanu a ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 0,27 g sloučeniny uvedené v názvu s hodnotou $[\alpha]_D^{20} = -11,2^\circ$ (methanol, $c = 1$). Kojima a další (citovano shora) udávají $-11,5^\circ$ (methanol, $c = 1$).

P ř í k l a d 1

(1S,2S,3R,5R)-2-[(1Z)(3S,4S)-2-brom-3-hydroxy-4-methylnon-1-en-6-ynyl]-7,7-ethylenedioxy-3-benzoyl-oxybicyklo[3,3,0]oktan

a) Postup podle vynálezu

107,53 g (1S,2S,3R,5R)-2-[(1Z)(4S)-2-brom-4-methyl-3-oxonon-1-en-6-ynyl]-7,7-ethylenedioxy-3-benzoyloxybicyklo[3,3]oktanu se rozpustí ve 2 litrech methanolu, získaný roztok se ochladí na teplotu -40°C , přidá se k němu 11,68 g heptahydrátu chloridu ceritého, směs se míchá po dobu 15 minut, potom se k ní po částech přidá 12,37 g natriumborhydridu, dále se míchá po dobu 30 minut, potom se přikape v nadbytku aceton, v míchání se pokračuje dalších 30 minut, směs se zneutralizuje kyselinou octovou, zahřeje se a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu a vodě, zahustí se za sníženého tlaku a chromatografuje se na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu jako elučního činidla.

Získá se 55,2 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě nepochlárního isomeru vedle 47,0 g polárného 3'R-isomeru (poměr 15 : 150 = 54 : 46).

b) Srovnávací postup

Reakce se provádí stejným způsobem jako je popsáno v odstavci a), avšak bez přidavku chloridu ceritého. Aby se dosáhlo úplné konverze, musí se zvýšit množství natriumborhydridu. Isomery se získají v poměru 40 : 60.

P ř í k l a d 2

(1S,2S,3R,5R)-2-[(Z)(3S,4S)-2-brom-3-hydroxy-4-methylnon-1-en-6-ynyl]-7,7-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-3-(4-fenylbenzoyloxy)bicyklo[3,3,0]oktan

a) Postup podle vynálezu

56,5 g (1S,2S,3R,5R)-2-[(Z)(3S,4S)-2-brom-4-methyl-3-oxonon-1-en-6-ynyl]-7,7-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-3-(4-fenylbenzoyloxy)bicyklo[3,3,0]-oktanu se nechá reagovat za podmínek uvedených v příkladu 1 s 5,28 g natriumborhydridu v přítomnosti 4,96 g chloridu ceritého ve formě heptahydrátu. Získá se 30,06 g nepochlární 3'S-sloučeniny vedle 23,62 g polárné 3'R-sloučeniny (poměr 15 : 150 = 56 : 44).

b) Srovnávací postup

Reakce se provádí stejným způsobem jako je popsáno v odstavci a), avšak bez chloridu ceritého a za použití zvýšeného množství natriumborhydridu. Získají se isomery v poměru 15 : 150 = 46 : 54.

P ř í k l a d 3

(1S,2S,3R,5R)-7,7-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-3-terc-butyldimethylsilyloxy-2-[(3S,4RS)(1E)-4-methyl-3-hydroxyokt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan

a) Postup podle vynálezu

3,50 g ketonu z příkladu A 2 se rozpustí ve 100 ml methanolu a získaný roztok se ochladí na -75°C . K tomuto roztoku se přidá 2,76 g heptahydrátu chloridu ceritého, směs se míchá 1 hodinu, potom se přidá 0,51 g natriumborhydridu a směs se míchá dalších 45 minut při teplotě -75°C . Po přidání acetonu se reakční směs pozvolna zahřeje, zneutralizuje se kyselinou octovou a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu, dichlormethanový roztok se extrahuje vodou, vysuší se síranem sodným a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a terc.butylmethyl-etheru jako elučního činidla. Získá se 2,52 g sloučeniny uvedené v názvu [nepolární isomer $[\alpha]_D = +8,8^{\circ}$; $[\alpha]_{365} = +24,2^{\circ}$ (CHCl_3 , $c = 1$)] a 0,25 g polárního 3'R-isomeru.

Měření pomocí vysoce účinné kapalinové chromatografie ukazují, že ve sloučenině uvedené v názvu jsou přítomny methyl-isomery v poměru $\alpha : \beta = 54 : 46$.

b) Srovnávací postup

Reakce se provádí stejným způsobem jako je popsán v odstavci a), avšak bez chloridu ceritého a se zvýšeným množstvím natriumborhydridu. Získají se isomery v poměru 3'S : 3'R = 74 : 26.

U 3'S-isomeru se poměr methylisomerů pohybuje v poměru $\alpha : \beta = 59 : 41$.

P ř í k l a d 4

(1S,2S,3R,5R)-2-[(1Z)(3S,4S)-2-brom-3-hydroxy-4-methylnon-1-en-6-ynyl]-7,7-(2,2-dimethyltrimethyldioxy)-3-(4-terc.butylldimethylsilyloxybicyklo[3,3,0]-oktan

Postupem popsaným v příkladu 3 se redukuje 106,0 g (1S,2S,3R,5R)-2-[(1Z)(3S)-2-brom-4-methyl-3-oxonon-1-en-6-ynyl]-7,7-(2,2-dimethyltrimethyldioxy)-3-(4-terc.butylldimethylsilyloxybicyklo[3,3,0]-oktanu. V surovém produktu jsou isomery 15 α /15 β přítomny v poměru 88,9 : 11,1 (podle vysoce účinné kapalinové chromatografie). Při dělení směsi chromatografií se získá 92,2 g nepolárního 15 α -hydroxyisomeru $[\alpha]_D = +21^{\circ}$ ($c=1$; chloroform) a 8,0 g polárního 15 β -hydroxyisomeru.

P ř í k l a d 5

(1S,2S,3R,5R)-7,7-(2,2-dimethyltrimethyldioxy)-3-(2,3-dimethylbut-2-yl)dimethylsilyloxy-2-[(3S,4RS)-(1E)-4-methyl-3-hydroxyokt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]-oktan

4,5 g (1S,2S,3R,5R)-7,7-(2,2-dimethyl-trimethyldioxy)-3-(2,3-dimethylbut-2-yl)dimethylsilyloxy-2-[(4RS)(1E)-4-methyl-3-oxookt-1-en-6-ynyl]-bicyklo[3,3,0]oktanu se redukuje postupem popsaným v příkladu 3 a). Získá se 3,16 g nepolárního 15-hydroxyisomeru $[\alpha]_D = +3,0^{\circ}$ ($c = 1$, chloroform). 0,65 g polárního 15 β -hydroxyisomeru a 0,57 g směsné frakce.

Měření vysoce účinnou kapalinovou chromatografií po odštěpení chránicích skupin ukazuje, že methylisomery jsou přítomny v poměru $\alpha : \beta = 54 : 46$.

P ř í k l a d 6

(1S,2S,3R,5R)-7,7-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-3-terc.butylidifenylsilyloxy-2-[(3S,4RS)(1E)-4-methyl-3-hydroxyokt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktan

3,0 g (1S,2S,3R,5R)-7,7-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-3-terc.butylidifenylsilyloxy-2-[(4RS)(1E)-4-methyl-3-oxookt-1-en-6-ynyl]bicyklo[3,3,0]oktanu se redukuje způsobem popsaným v příkladu 3 a). Získá se 2,60 g nepolárního 15 α -hydroxyisomeru ($[\alpha]_D^{20} = +21,1^{\circ}$ (c = 1, chloroform)) a 0,35 g polárního 15 β -hydroxy-isomeru, který obsahuje ještě malé množství 15 α -hydroxy-isomeru.

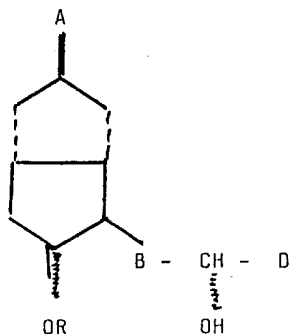
Měření pomocí vysoce účinné kapalinové chromatografie po odštěpení chránicích skupin ukazuje, že methylisomery jsou přítomny v poměru $\alpha : \beta = 53 : 47$.

P ř í k l a d 7

(1S,2S,3R,5R)-7,7-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-3-terc.butylidimethylsilyloxy-2-[(1E)(3S)-3-hydroxyokt-1-enyl]bicyklo[3,3,0]oktan

10,0 g ketonu získaného v příkladu A 4 se redukuje postupem popsaným v příkladu 3 a). Získá se 8,05 g nepolárního 15 α -hydroxy-derivátu s hodnotou $[\alpha]_D^{20} = -3,5^{\circ}$ (c = 1, chloroform) vedle 1,30 g polárního 15 β -hydroxy-isomeru.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů α -hydroxybicyklo[3,3,0]oktanu obecného vzorce I

ve kterém

A znamená dvojvaznou skupinu -O-X-O-, kde

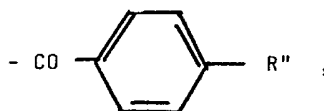
X znamená alkylenovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

nebo znamená skupiny $=CH-(CH_2)_3-COOR'$, $=CH-CH_2O-CH_2-COOR'$ nebo skupinu $=CH-(CH_2)_3-O-CH_2-CH_2-COOR'$,

kde

R' znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R znamená skupinu vzorce



kde

R'' znamená atom vodíku nebo fenylovou skupinu,

nebo skupinu obecného vzorce $-SiR_1R_2R_3$,

přičemž

R_1 , R_2 a R_3 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

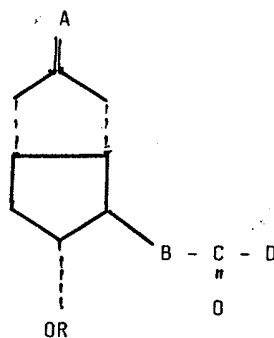
B znamená skupinu $trans-CH=C(X)-$,

kde

X znamená atom vodíku nebo bromu,

přičemž se $trans$ -konfigurace vztahuje na uhlíkatý řetězec, a

D znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s až 10 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu s až 10 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se deriváty ketobicyklo[3,3,0]oktanu obecného vzorce II



(II),

ve kterém

A , B , D a R mají shora uvedený význam, redukují v přítomnosti solí ceritých.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako redukčního činidla používá natrium-borhydridu.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako soli cerité používá chloridu ceritého.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí sloučeniny používá derivátu ketobicyklo[3,3,0]oktanu obecného vzorce II, ve kterém R znamená skupinu $-\text{SiR}_1\text{R}_2\text{R}_3$, přičemž R_1 , R_2 a R_3 mají významy uvedené v bodu 1.