

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200459

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

/22/ Přihlášeno 04 06 73
/21/ /PV 4127-77/
/32//31//33/ Právo přednosti
od 02 06 72 /259215/
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 12 79

(45) Vydáno 15 11 82

(51) Int. Cl.³
C 07 C 177/00

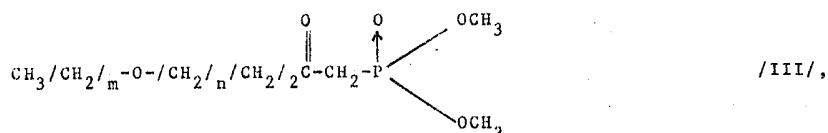
(72) Autor vynálezu JOHNSON MICHAEL ROSS, GALES FERRY a HESS HANS-JÜRGEN ERNST, OLD LYME /Sp. st. a./
(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK /Sp. st. a./

(54) Způsob výroby nových výchozích látek pro analoga prostaglandinů

1

Vynález se týká způsobu výroby pomocných sloučenin a jejich použití jako výchozích látek pro nová analoga prostaglandinů vyskytujících se v přírodě. Vynález se zvláště týká způsobu výroby nových pomocných sloučenin vhodných pro výrobu nových 13-oxa-, 19-oxa-, 20-oxa- a 19-oxa- ω -homo-prostaglandinů.

Sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu mají obecný vzorec III

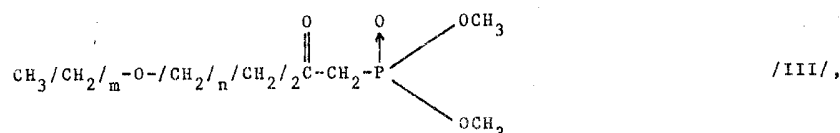


kde

n představuje nulu nebo celé číslo od 1 do 2 a

m představuje nulu nebo celé číslo od 1 do 4.

Vynález se týká způsobu výroby výchozích látek pro analoga prostaglandinů obecného vzorce III



shafter, Am., 575, 197 /1952// rychlostí, kterou se udrží reakční teplota menší než -70°C /10 minut/. Po 3 hodinách při -78°C se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti, neutralizuje se 6 ml kyseliny octové a odpaří na rotační odparce na bílý gel. Gelovitý materiál se vyjme 25 ml vody, vodná fáze třikrát extrahuje vždy 100 ml methylenchloridu, spojené organické extrakty se vysuší MgSO_4 a odpaří /vodní aspirátor/ na surový zbytek a destiluje, teplota varu: 141 až $145^{\circ}\text{C}/227$ až 280 Pa. Dostane se 7,6 g /68%/ dimethyl-2-oxo-6-oxaheptylfosfonátu.

Parní fáze při chromatografické analýze /použije se $12,5 \times 0,6$ cm kolona obsahující 10 % SE 30 na Chromosorbu P, 80 až 100 ok, při 105°C / ukáže na čistotu rovnou nebo větší než 99,9 %. NMR spektrum CDCl_3 vykazuje dublet při $3,78 \delta/J = 11,5$ cps, 6H/ pro

$\text{CH}_3\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{P}}}-$, triplet při $3,37 \delta/2\text{H}$ / pro $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, singlet při $3,28 \delta/3\text{H}$ / pro $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-$, dublet při $3,14 \delta$

$/J = 23$ cps, 2H/ pro $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{P}}-$, triplet při $2,71 \delta/2\text{H}$ / pro $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-$ a multipliet $1,57$ až $2,10 \delta/2\text{H}$ / pro $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$.

P ř í k l a d 2

$1,68$ g /7,5 mmolů/ dimethyl-2-oxo-6-oxaheptylfosfonátu ve 125 ml bezvodého etheru se zpracuje se 2,5 ml /5,9 mmoly/ 2,37 M roztoku n-butyllithia v n-hexanu v atmosféře suchého dusíku při teplotě místnosti. Po 5 minutách míchání se přidá 225 ml bezvodého etheru a potom 1,75 g /5,0 mmolů/ γ -laktonu 2-[3 α -p-fenyl-benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -formylcyklopentan-1 α -yl]octové kyseliny v jedné dávce. Po 30 minutách se do reakční směsi vnese 2,5 ml ledové kyseliny octové zředěné 200 ml bezvodého etheru, promyje 200 ml 10% kyseliny solné /2x/, 200 ml nasyceného roztoku kyselého uhlíčitanu sodného /1x/, 100 ml vody /1x/, suší MgSO_4 a odpaří se, aby se získalo 1,972 g /88 %/ γ -laktonu 2-[3 α -p-fenylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -3-oxo-7-oxa-trans-1-okten-1-yl/cyklopent-1 α -yl]octové kyseliny ve formě oleje.

IR spektrum CHCl_3 produktu vykazuje adsorpční pásy při 1770 cm^{-1} /silný/, 1717 cm^{-1} /silný/, 1675 cm^{-1} /střední/ a 1630 cm^{-1} /střední/ přisuzované karbonylovým skupinám. UV spektrum má $\lambda_{\text{max}} = 174$ m μ a $\epsilon_{\text{max}} = 21380$ /ethanolický roztok/. NMR spektrum CDCl_3 vykazuje multipliet při $7,23$ až $8,18 \delta/9\text{H}$ / pro p-bifenylovou skupinu, dublet dubletových center při $6,71 \delta/1\text{H}$, $J = 7,16$ cps/ a dublet při $6,27 \delta/1\text{H}$, $J = 16$ cps/ pro olefinické protony, triplet při $3,30 \delta/2\text{H}$ / pro $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, singlet při $3,21 \delta/3\text{H}$ / pro $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, a multipliety při $4,90$ až $5,50 \delta/2\text{H}$, $2,21$ až $3,07 \delta/8\text{H}$ a $1,58$ až $2,06 \delta/2\text{H}$ / pro zbývající protony.

P ř í k l a d 3

Roztok $12,4$ g /100 mmolů/ dimethylmethylofosfonátu ve 125 ml suchého tetrahydrofuranu se ochladí na -78°C v atmosféře suchého dusíku. K michanému fosfonátovému roztoku se přikape 40 ml 2,67 M roztoku n-butyllithia v hexanu během 30 minut takovou rychlostí, že reakční teplota nikdy nepřestoupí asi -65°C . Po dalších 5 minutách míchání při -78°C se přikape 8,0 g /50,0 mmol/ ethyl-4-ethoxybutyrátu /připraven metodou podle R. Huisgena a J. Reinertshaftera, Ann., 575, 197 /1952// rychlostí, při které se udrží reakční teplota nižší než -70°C /10 minut/. Po 3 hodinách při -78°C se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti, neutralizuje se 6 ml kyseliny octové a odpaří na rotační odparce na bílý gel. Materiál gelovitěho charakteru se vyjme 25 ml vody, vodná fáze extrahuje 100 ml díly methylenchloridu /3x/, spojené organické extrakty se suší MgSO_4 a odpaří /vodní aspirátor/ za surový zbytek a destilují; teplota tání 130 až $132^{\circ}\text{C}/13,3$ Pa. Získá se 7,4 g /62 %/ dimethyl-2-oxo-6-oxaoktylfosfonátu.

NMR spektrum CDCl_3 vykazuje dublet při $3,78 \delta/J = 11,5$ cps, 6H/ pro $\text{CH}_3\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{P}}}-$, triplet při $3,28 \delta/2\text{H}$ / pro $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-$, kvartet při $3,43 \delta/2\text{H}$ / pro $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, dublet při $3,14 \delta/J = 23$ cps, 2H/ pro

$-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{P}}-$, triplet při $2,71 \delta/2\text{H}$ / pro $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}-$ a multipliet $1,57 - 2,20 \delta/2\text{H}$ / pro $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ a triplet při $1,15 \delta/3\text{H}$ / pro $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$.

P ř í k l a d 4

2,5 g /10,7 mmolů/ dimethyl-2-oxo-6-oxaoktylfosfonátu ve 175 ml bezvodého etheru se zpracuje s 5,0 ml /8,0 mmoly/ 1,6 M roztoku n-butyllithia v n-hexanu v atmosféře suchého dusíku při teplotě místnosti. Po 5 minutách se přidá dalších 350 ml bezvodého etheru a potom v jedné dávce 2,5 g /7,2 mmolů/ γ -laktonu 2-[3 α -p-fenylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -formylcyklopentan-1 α -yl]octové kyseliny. Po 30 minutách se do reakční směsi přidá 5,0 ml ledové kyseliny octové, zředí se 200 ml bezvodého etheru, promyje 200 ml 10% kyseliny solné /2x/, 200 ml nasyceného roztoku kyselého uhličitanu sodného /1x/, 100 ml vody /1x/, suší /MgSO₄/ a odpaří. Získá se 3,591 g /109 %/ surového γ -laktonu 2-[3 α -p-fenylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -3-oxo-7-oxa-trans-1-nonen-1-yl/cyklopent-1 α -yl]octové kyseliny, jako oleje.

IR spektrum /CHCl₃/ produktu vykazuje adsorpční pásy při 1 760 cm⁻¹ /silný/, 1 707 cm⁻¹ /silný/, 1 665 cm⁻¹ /střední/ a 1 620 cm⁻¹ /střední/ přisuzované karbonylovým skupinám. NMR spektrum /CDCl₃/ je přiměřené.

P ř í k l a d 5

Roztok 12,4 g /100 mmolů/ dimethylmethylofosfonátu /Aldrich/ ve 125 ml suchého tetrahydrofuranu se ochladí na -78 °C v atmosféře suchého dusíku. K míchanému fosfonátovému roztoku se přikape 40 ml 2,67 M roztoku n-butyllithia v hexanu během doby 30 minut takovou rychlostí, že reakční teplota nikdy nepřestoupí -65 °C. Po dalším 5minutovém míchání při -78 °C se přikape 7,6 g /50,0 mmolů/ ethyl-3-ethoxypropionátu takovou rychlostí, aby se reakční teplota udržela nižší než -70 °C /10 minut/. Po 3 hodinách při -78 °C se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti, neutralizuje se 6 ml kyseliny octové a odpaří na rotační odparce na bílý gel. Gelovitý materiál se vyjme 25 ml vody, vodná fáze se extrahuje 100 ml dávkami etheru /3x/, spojené organické extrakty se suší /MgSO₄/, odpaří /vodní aspirátor/ na surový zbytek a destilují; teplota varu: 107 až 114 °C/13,3 Pa. Dostane se 5,6 g /50 %/ dimethyl-2-oxo-5-oxaheptylfosfonátu /2/.

NMR spektrum /CDCl₃/ vykazuje dublet při 3,79 δ /J = 11,5 cps, 6H/ pro $\text{CH}_3\text{O}-\text{P}(=\text{O})_2$, triplet při 3,28 δ /2H/ pro $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, kvartet při 3,43 δ /2H/ pro $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, dublet při 3,14 δ /J = 23 cps, 2H/ pro $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{P}(=\text{O})_2$, triplet při 2,87 δ /2H/ pro $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ a triplet při 1,19 δ /3H/ pro $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$.

P ř í k l a d 6

3,8 g /17,1 mmolů/ dimethyl-2-oxo-5-oxaheptylfosfonátu ve 200 ml bezvodého etheru se zpracuje s 4,8 ml /12 mmoly/ 2,5 M roztoku n-butyllithia v n-hexanu v atmosféře suchého dusíku při teplotě místnosti. Po 5 minutovém míchání se přidá dalších 400 ml bezvodého etheru a potom najednou 4 g /11,4 mmolů/ γ -laktonu 2-[3 α -p-fenylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -formylcyklopentan-1 α -yl]octové kyseliny. Po 35 minutách se do reakční směsi nalije 5,0 ml ledové kyseliny octové, zředí 200 ml bezvodého etheru, promyje 200 ml 10% roztoku kyseliny solné /2x/, 200 ml nasyceného roztoku kyselého uhličitanu sodného /1x/, 100 ml vody /1x/ suší /MgSO₄/ a odpaří. Získá se 4,057 g /80 %/ surového γ -laktonu 2-[3 α -p-fenylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -3-oxo-6-oxa-trans-1-okten-1-yl/cyklopent-1 α -yl]octové kyseliny ve formě oleje.

IR spektrum /CHCl₃/ produktu vykazuje adsorpční pásy při 1 770 cm⁻¹ /silný/, 1 707 cm⁻¹ /silný/, 1 670 cm⁻¹ /střední/ a 1 620 cm⁻¹ /střední/ přiřítané karbonylovým skupinám. NMR spektrum /CDCl₃/ je přiměřené.

P ř í k l a d 7

Roztok 49,4 g /398 mmolů/ dimethyl-methylofosfonátu ve 300 ml suchého tetrahydrofuranu se ochladí na -78 °C v atmosféře suchého dusíku. K míchanému roztoku fosfonátu se přikape během 50 minut 173 ml 2,34 M roztoku n-butyllithia v hexanu takovou rychlostí, že vnitřní teplota nikdy nevystoupí nad -65 °C /15 minut/. Po dalších 5 minutách míchání při -78 °C se

přikape 27 g /199,0 mmolů/ methyl-5-methoxyvalerátu při rychlosti umožňující udržovat reakční teplotu nižší než -70°C /11 minut/. Po 3 hodinách při -78°C se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti, neutralizuje se 22 ml kyseliny octové a odpaří na rotační odparce na bílý gel. Gelovitý materiál se vyjme 25 ml vody, vodná fáze se extrahuje 300 ml díly etheru /3x/, spojené organické fáze se suší MgSO_4 a odpaří /vodní aspirátor/, na surový zbytek a destiluje; teplota varu: 135 až $137^{\circ}\text{C}/13,3$ Pa. Získá se 34,8 g /50 %/ dimethyl-2-oxo-7-oxaoktyl-fosfonátu /2/.

NMR spektrum CDCl_3 je v souladu.

P ř í k l a d 8

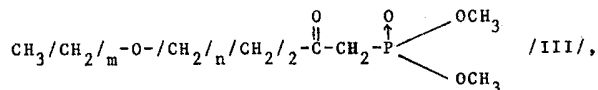
γ -lakton 2-[3 α -p-fenylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -/3-oxo-8-oxa-trans-1-nonen-1-yl/cyklopent-1 α -yl]octové kyseliny /3/

7,05 g /29,6 mmol/ dimethyl-2-oxo-7-oxaoktylfosfonátu /2/ v 50 ml bezvodého dimethyletheru se zpracuje s 13,4 ml /29 mmolů/ 2,2 M roztoku n-butyllithia v n-hexanu v atmosféře suchého dusíku při teplotě místnosti. Po 40minutovém míchání se přidá 102 g /28,2 mmolů/ γ -laktonu 2-[3 α -p-fenylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -formylcyklopentan-1 α -yl]octové kyseliny ve 40 ml bezvodého dimethyletheru. Po 35 minutách se do reakční směsi nalije 2,5 ml ledové kyseliny octové. Odpařením se získá 7,0 g /54 %/ γ -laktonu 2-[3 α -p-fenylbenzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -/3-oxo-8-oxa-trans-1-nonen-1-yl/cyklopent-1 α -yl]octové kyseliny /3/, jako pevná látka s teplotou tání 83 až $83,5^{\circ}\text{C}$ po krystalizaci z 2-propanolu.

IR spektrum CHCl_3 produktu vykazuje adsorpční pásy při 1775 cm^{-1} /silný/, 1715 cm^{-1} /silný/, 1675 cm^{-1} /střední/ a 1630 cm^{-1} /střední/ přisuzované karbonylovým skupinám a při 975 cm^{-1} pro trans-dvojnou vazbu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby nových výchozích látek pro analoga prostaglandinů obecného vzorce III

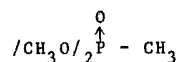


kde

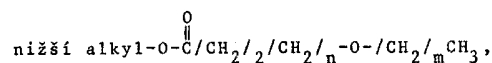
n představuje celé číslo od 0 do 2 a

m představuje celé číslo od 0 do 4,

vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce



nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce



kde

n a m mají shora uvedený význam.