



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218287

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 177/00

(22) Přihlášeno 09 10 80
(21) (PV 6828-80)

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 02 85

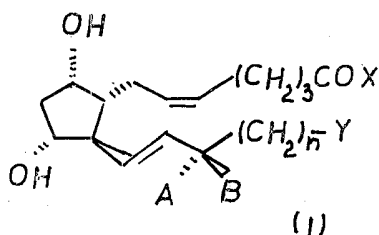
(75)
Autor vynálezu

PALEČEK JAROSLAV ing. CSc., STANĚK JAN RNDr. CSc.,
KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc., ČAPEK KAREL ing. CSc.,
VESELÝ IVAN ing. CSc., DĚDEK VÁCLAV prof. ing. CSc.,
JARÝ JIŘÍ doc. ing. CSc., MOSTECKÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc.,
STANĚK JAN ing. CSc., PRAHA, LEDVINOVÁ MARIE RNDr.,
ŽÁK BOHUMIL ing., NERATOVICE

(54) Způsob výroby analogů prostaglandinu $F_{2\alpha}$

1

Vynález se týká způsobu výroby analogů prostaglandinu $F_{2\alpha}$ obecného vzorce I



kde

X je hydroxylová skupina nebo OR^1 , kde R^1 značí alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, n je 0 až 6,

Y je vodík nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo OR^2 skupina, kde R^2 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo arylová skupina s 6 až 10 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována 1 až 3 atomy halogenu,

A je hydroxylová skupina nebo vodík,

B je vodík nebo hydroxylová skupina, přičemž platí, je-li A hydroxylová skupina je B vodík, nebo je-li A vodík je B hydroxylová skupina.

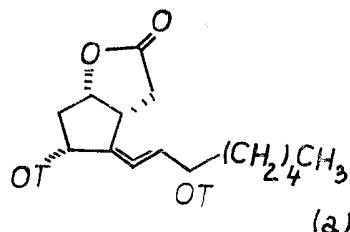
Prostaglandiny tvoří skupiny biologicky účinných látek s charakteristickou aktivitou. Regulují životně důležité pochody jako

2

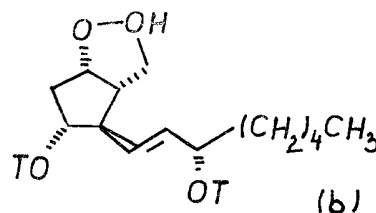
reprodukční, nervový, zažívací, dýchací, kardiovaskulární a ledvinový. Analoga prostaglandinu $F_{2\alpha}$ našla použití při řízení reprodukčního cyklu hospodářských zvířat a jako abortiva.

Dosud známé způsoby výroby analogů prostaglandinu $F_{2\alpha}$ se vyznačují v posledních stupních mnohostupňové syntézy tímto sledem reakcí:

Redukcí laktondiolu vzorce (a)

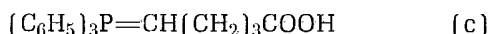


kde T je vodík, nebo chránicí skupina, například tetrahydropyran-2-yllový zbytek, na laktoldiol vzorce (b)

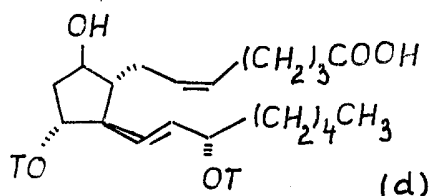


kde T je vodík, nebo chránicí skupina například tetrahydropyran-2-ylový zbytek.

V dalším stupni se pak laktoldiol obecného vzorce a působením ylidu vzorce (c)



převeďte na prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ vzorce (d)



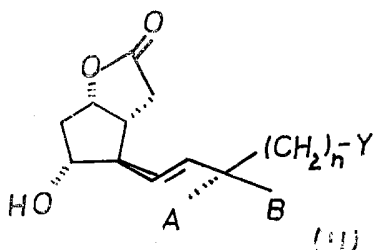
nebo v případě, že T je chránicí skupina jeho derivát, z kterého se hydroxylová skupina na uhlících 11 a 15 uvolní působením kyselých reagujících činidel.

Způsoby, kde se chrání hydroxylová skupina na uhlících 11 a 15 ve formě THP (tetrahydropyranového) derivátu (NSR patenty č. 2 709 804, 2 736 110, 2 234 709, 2 345 695, USA patent č. 3 933 892 a britský patent č. 1 438 093) mají nevýhodu v tom, že v molekule vznikají další asymetrická centra a tak se získá směs isomerních sloučenin. Získané produkty mají pak vesměs sirupovitou konzistenci, což znesnadňuje jejich izolaci, čištění i charakterizaci.

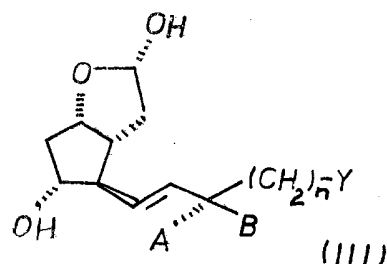
Způsoby (J. Chem. Soc. Perkin I 1973, 2796), kde se před dalším zpracováním nechrání hydroxylové skupiny na uhlících 11 a 15, mají hlavně nevýhodu ve značné spotřebě nákladných činidel, přičemž se žádané produkty znečištěné balastními látkami z nadbytečných činidel nesnadno izolují.

Na tento postup navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu, který nevýhody doposud známých způsobů odstraňuje.

Podstata způsobu výroby analogů prostaglandinu $\text{F}_{2\alpha}$ výše uvedeného obecného vzorce I spočívá podle vynálezu v tom, že se sloučenina obecného vzorce II



kde n, Y, A, B mají shora uvedený význam, ve formě alkoholátu připraveného působením hydridu alkalického kovu, po redukci laktónového seskupení modifikovaným komplexním hydridem na sloučeninu s laktoldiolovým seskupením obecného vzorce III



kde n, Y, A, B mají shora uvedený význam, převeďte působením ylidu obecného vzorce $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COX}$, kde X má shora uvedený význam, na žádaný analog prostaglandinu $\text{F}_{2\alpha}$ obecného vzorce I.

V případě, že v látce obecného vzorce I značí X OR^1 skupinu, pak se tyto látky připravují také tak, že se na produkt reakce působí diazoalkanem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku nebo se produkt převeďte na stříbrnou sůl, na kterou se působí příslušným alkylačním činidlem s 1 až 6 atomy uhlíku.

Při způsobu podle vynálezu se laktondiolové seskupení v obecném vzorci II převeďte na laktoldiolové seskupení obecného vzorce III, výhodně při teplotě $-40 \pm 45^\circ\text{C}$, modifikovaným komplexním hydridem, s výhodou snadno dostupným a levným natriumbis-(2-methoxyethoxy)ethoxyaluminiumhydridem, na žádaný produkt obecného vzorce I (viz Synthesis 1976, 526) nebo diisobutylaluminiumhydridem. Pro další reakční stupeň je možné použít laktoldiol obecného vzorce III bez izolace, postačí pouze za sníženého tlaku odpařit převážnou část rozpouštědla. V případě, že se izoluje laktoldiol obecného vzorce III, pak se před dalším zpracováním, tj. reakcí s ylidem, převeďte opět na odpovídající alkoholát působením vypočteného množství dimethylsulfoxidnatria v dimethylsulfoxidu.

Ylid obecného vzorce $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COX}$ se podle vynálezu s výhodou připravuje z fosfoniové soli obecného vzorce $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^{(+)}(\text{CH}_2)_4\text{COXHlg}^{(-)}$, kde Hlg značí halogen v prostředí bezvodého DMSO (dimethylsulfoxidu) působením solných bází, s výhodou hydridů alkalických kovů nebo alkylolithia.

Tyto úpravy, tj. použití látek vzorce II a vzorce III při výše zmíněných reakcích ve formě alkoholátů nebo provedení reakční sekvence $\text{II} \rightarrow \text{III} \rightarrow \text{I}$ bez izolace látky vzorce III, v reakčním sledu podle vynálezu, snižují spotřebu komplexních hydridů, ylidů ale i činidel k chránění hydroxylových skupin. Snížením množství výše uvedených činidel při jednotlivých reakčních stupních se podstatně zlepšuje izolace žádaných produktů, jejich čistota a zvyšují se výtěžky. Z uvedeného je zřejmé, že úspora činidel, snadnější izolace produktu a lepší výtěžky přinášejí i odpovídající ekonomický efekt.

Vynález a jeho účinky jsou blíže ilustrovány na dále uvedených příkladech prove-

dení, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují předmět vynálezu.

Příklad 1

K roztoku 101,6 mg (0,3 milimolu) laktondiolu obecného vzorce II, kde $n = 1$, $Y = O-C_6H_4Cl-m$, $A = OH$, $B = H$, ve 20 ml toluenu a 6 ml dimethoxyetanu bylo při teplotě reakční směsi $-78 \pm 2^\circ C$ přidáno 1,2 milimolu čerstvě připraveného natrium bis-(methoxyethoxy)(ethoxy)aluminiumhydridu v toluenu během 5 minut (dusíková atmosféra).

Po 20 minutách míchání při této teplotě byla reakční směs rozložena 0,6 ml methanolu, chladicí lázeň odstavena a po 15 minutách bylo přidáno při teplotě $25 \pm 5^\circ C$ 17 ml směsi nasyceného roztoku chloridu sodného a vody (1 : 1), organická fáze oddělena a vodná extrahována 3×25 ml ethylacetátu. Spojené organické podíly byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušeny síranem hořečnatým, rozpuštědla odpařena ve vakuu, destilační zbytek odpařen 2×5 ml benzenu.

Bylo získáno 106 mg olejovitého laktoldiolu obecného vzorce III, kde n , Y , A , B mají shora uvedený význam, ($R_f = 0,1$ na silikagelu, eluens 4 % methanolu v chloroformu), jehož struktura byla potvrzena pomocí spektrálních metod. Takto získaný laktoldiol byl rozpuštěn v 2,5 ml dimethylsulfoxidu a přidán do roztoku (dusíková atmosféra) ylidu, připraveného z 665 mg (1,5 milimolu) 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu a 3 milimolu dimethylsulfoxidnatria v dimethylsulfoxidu, při teplotě $25 \pm 5^\circ C$ za intenzivního míchání.

Po 2 hodinách míchání při této teplotě byla reakční směs rozložena 7 ml vody, okyselená roztokem kyseliny šťavelové na pH 3 až 4 a extrahována 5×35 ml ethylacetátu. Spojené organické podíly byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, protřepány s 2 g chloridu sodného, rozpuštědla odpařena ve vakuu, destilační zbytek rozpuštěn v benzenu a chromatografován na sloupci silikagelu, který byl postupně promýván 10 ml benzenu, 10 ml směsi benzen — methanol (95 : 5) a nakonec byl produkt vymyt směsí benzen — methanol — kyselina octová (16 : 1 : 1). Po okyselení roztoku kyselinou octovou byla rozpuštědla odpařena ve vysokém vakuu a získáno 65 mg produktu vzorce I, kde $n = 1$, $Y = O-C_6H_4Cl-m$, $A = OH$, $B = H$, $X = OH$, jehož spektrální charakteristika a eluční část při vysokotlaké chromatografii jsou v soulase s navrženou strukturou.

Příklad 2

K 677 mg (2 milimoly) laktondiolu obecného vzorce II, kde $n = 1$, $Y = O-C_6H_4Cl-m$, $A = H$, $B = OH$ v 80 ml směsi toluen-

-dimethoxyethan (1 : 1) v dusíkové atmosféře bylo přidáno při $-78 \pm 2^\circ C$ 192 mg natriumhydridu (4 milimoly, 50% suspenze v oleji) a po 10 minutách míchání bylo přidáno 3,2 ml diisobutylaluminiumhydridu (4 milimoly) v toluenu během 5 minut. Po analogickém zpracování reakční směsi jako v příkladu 1 bylo získáno 669 mg surového olejovitého laktoldiolu obecného vzorce III, kde n , Y , A , B mají shora uvedený význam, ke kterému byly po rozpuštění v 15 ml dimethylsulfoxidu přidány 2 milimoly dimethylsulfoxidnatria v dimethylsulfoxidu a získaný roztok přidán při teplotě 22 až $25^\circ C$ k roztoku ylidu, připraveného z 6 milimolů 4-ethoxykarbonylbutyltrifenylfosfoniumbromidu a 6 milimolů dimethylsulfoxidnatria v dimethylsulfoxidu (dusíková atmosféra). Po analogickém zpracování jako v příkladu 1 bylo získáno 489 mg olejovitého produktu obecného vzorce I, kde n , Y , A , B mají shora uvedený význam a X značí C_2H_5O -skupinu, jehož spektrální charakteristiky jsou v soulase s navrženou strukturou.

Příklad 3

K roztoku 268 mg (1 milimol) laktondiolu obecného vzorce II, kde $n = 4$, $Y = CH_3$, $A = OH$, $B = H$; t. t. 98 až $99^\circ C$, více polárního podle chromatografie na tenké vrstvě a rozpouštěného v 50 ml toluenu a 15 ml dimethoxyethanu (dusíková atmosféra), bylo přidáno při teplotě $-78 \pm 2^\circ C$ 4 ml (4 milimoly) toluenového roztoku natriumbis-(2-methoxyethoxy)(ethoxy)aluminiumhydridu během 5 minut. Po 30 minutách míchání při této teplotě bylo k reakční směsi přidáno 5 ml toluenového roztoku ethanolu (obsahujícího 1 milimol ethanolu) a reakční směs pozvolna ohřáta na $0 \pm 15^\circ C$, při této teplotě pak byla ve vysokém vakuu odpařena podstatná část rozpouštědel.

Destilační zbytek byl rozpuštěn v 10 ml dimethylsulfoxidu (dusíková atmosféra) a přidán do roztoku ylidu, připraveného z 1330 mg (3 milimoly) 4-karboxybutyltrifenylfosfoniumbromidu, při teplotě $20 \pm 5^\circ C$ za intenzivního míchání. Po 4 hodinách byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1. Bylo získáno 126 mg olejovitého produktu vzorce I, kde n , Y , A , B mají shora uvedený význam a X značí OH , jehož spektrální charakteristiky se shodují s údaji v literatuře.

Příklad 4

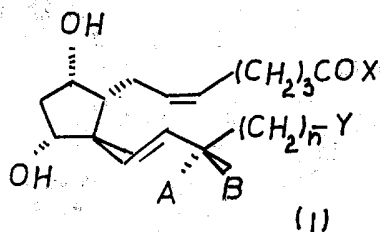
K vodně ethanolickému roztoku (1 : 1) látky vzorce I (1 milimol), kde $n = 1$, $Y = O-C_6H_4Cl-m$, $A = OH$, $B = H$, $X = OH$ byl přidán roztok dusičnanu stříbrného (1,2 milimolu) ve 3 ml vody, po 20 minutách byla stříbrná sůl odsáta, promyta ethanolom a po vysušení suspendována do směsi suchého etheru a absolutisovaného ethanolu. K této směsi bylo přidáno 456 mg ethyljo-

didu a směs byla zahřívána pod zpětným chého etheru a absolutisovaného ethanolu. din. Potom byly vyloučené stříbrné soli odsáty, promyty ethanolom a filtrát odpařen do sucha na vakuové rotační odparce. Sloupcovou chromatografií zbytku na silikagelu

(eluens chloroform — ethylalkohol) bylo získáno 82 % produktu vzorce I, kde n, Y, A, B mají shora uvedený význam a $X = C_2H_5O$ -skupina, jehož struktura je v souladu s interpretací spekter.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby analogů prostaglandinu $F_{2\alpha}$ obecného vzorce I



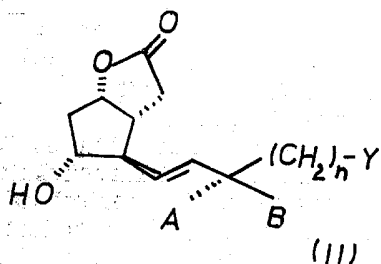
kde

X je hydroxylová skupina nebo OR^1 , kde R^1 značí alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, n je 0 až 6,

Y je vodík nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo OR^2 skupina, kde R^2 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo arýlová skupina s 6 až 10 atomy uhlíku, která je případně substituovaná 1 až 3 atomy halogenů,

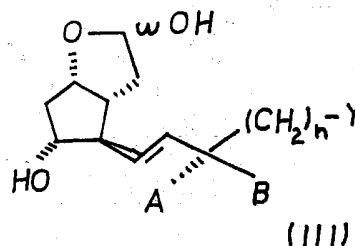
A je hydroxylová skupina nebo vodík,

B je vodík nebo hydroxylová skupina, přičemž platí, je-li A hydroxylová skupina, je B vodík, nebo je-li A vodík, je B hydroxylová skupina, redukcí laktondiolu obecného vzorce II



kde

n, Y, A, B mají shora uvedený význam, s chráněnými OH skupinami na laktoldiol obecného vzorce III



kde

n, Y, A, B mají shora uvedený význam, a jeho reakcí s ylidem obecného vzorce $(C_6H_5)_3P=CH(CH_2)_3COX$, kde X má shora uvedený význam, za vzniku žádaného produktu obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se laktondiolové seskupení obecného vzorce II redukuje s výhodou modifikovaným komplexním hydridem, například natrium bis-(methoxyethoxy)aluminiumhydridem nebo diisobutylaluminiumhydridem, při teplotě $-40 \pm 45^\circ C$ na laktoldiol uvedeného vzorce III a na získanou reakční směs se působí ylidem výše uvedeného vzorce za vzniku žádaného produktu obecného vzorce I, přičemž ve sloučeninách uvedených vzorců II a III jsou přítomné OH skupiny chráněny ve formě svých alkoholátů alkaličích kovů.