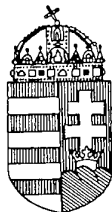


(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**208 116 B**

(21) A bejelentés száma: 6873/89  
(22) A bejelentés napja: 1989. 11. 17.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
P 38 39 155 1988. 11. 17. DE  
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/DE 89/00730  
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 90/05720

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
**C 07 C 405/00**

(40) A közzététel napja: 1991. 11. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1993. 08. 30. SZKV 93/08

(72) Feltalálók:

dr. Harre, Michael, Berlin (DE)  
Westermann, Jürgen, Berlin (DE)

(73) Szabadalmas:

Schering Ag. Berlin und Bergkamen, Berlin (DE)

(74) Képviseelő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,  
Budapest

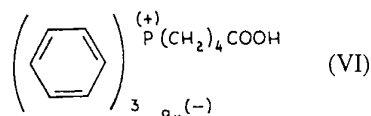
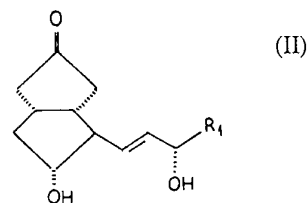
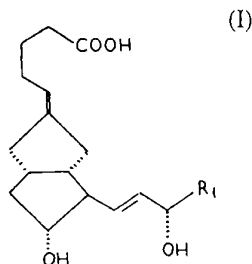
## (54) Eljárás karbaciklin-származékok előállítására az 5,6-helyzetű kettős kötés sztereoselektív bevezetése által

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű karbaciklinek előállítására – ebben a képletben  $R_1$  egyenes vagy elágazó szénláncú 2–7 szénatomos alkinilcsoport

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy valamely (II) általános képletű biciklusos ketont – ahol  $R_1$  jelentése a fentiekben megadott – 5–10 ekvivalens mennyiségű (VI) képletű reagenssel 0–40 °C hőmérsékleten, 0,5–4 óra hosszat reagáltatunk 8–12 ekviva-

lens bázis jelenlétében és dimetoxi-etán, 1,3-dimetilimidazolidin-2-on, dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, tetrahydrofurán, toluol, dibenzo-18-korona-6 oldószerben vagy ilyen oldószerek bármilyen elegyében.



A találmány karbaciklin-származékoknak az 5,6-helyzetben levő kettős kötés sztereoselektív bevezetésével történő új előállítására vonatkozik, melynek során a kívánt E-izomer részaránya a kapott E/Z-izomerelegyből jelentősen megnövelhető.

Karbaciklinek, így például az Iloprost szintézisének az  $\alpha$ -lánc sztereoselektív bevezetése egy fontos lépése a szintézisnek.

A szakirodalomban eddig csak egyetlen lehetséges utat írtak le ezen 5,6-triszubsztituált kettős kötésnek sztereoselektív módon a kívánt E-formába történő átalakítására; a módszer 1,3-diénnel valamilyen aril-tri-karbonil-krom-komplex jelenlétében történő hidrogénezése [J. of Organic Chemistry 49, (1984) és 53, 1227 (1988)]. Ezen eljárás hátránya azonban a nagyon alacsony kitermelés, amit a nem teljes átalakulás, valamint a szintézislépések túl nagy száma okoz. Ezen túlmenően az alsó láncban hármas kötéssel rendelkező karbaciklinek számára ez az eljárás nem alkalmas, mivel a hármas kötés részleges hidrogéneződése következik be [lásd: J. of Organic Chemistry 49, 4096 (1984)].

A J. of Organic Chemistry 44, 2880 (1979) irodalmi forrásban az  $\alpha$ -lánc bevezetésére irányuló további, nem szelektív módszert ismertettek, ami szulf-oximinekkel történik.

K. C. Nicolaou és szerzőtársai (J. C. S. Chem. Commun. 1978, 1067) valamilyen nem védett 11,15-ke-tonnal végzett nem szelektív Wittig-reakció által 5(E)- és 5(Z)-karbaciklin-elegyet kaptak.

Noha bizonyos eljárások és módszerek a nem kívánt Z-izomereknek a kívánt E-izomerekké történő átalakítására (például a DOS 3338932 számú német nyilvánossághozatali irat szerint), valamint a Z-izomernek ozmium-tetraoxiddal végzett hasítási reakciói, melyek újbóli felhasználásra alkalmas kiindulási ketonvegyületet eredményeznek (H. Vorbrüggen és szerzőtársai, Synthesis 1985, 925) ismertek, ezek az E-izomer részarányának növelésére irányuló további izomerizációs és hasítási reakciók további jelentős ráfordításokat követelnek meg. Mindezek miatt az E/Z-viszony javítására irányuló eljárásnak igen nagy jelentősége van.

A 2845770 sz. német szövetségi köztársaságbeli nyilvánossághozatali irat olyan eljárást ismertet, amelyben védett hidroxilcsoportokkal rendelkező ketont alkalmaznak a Wittig-reakcióban.

Mármost úgy találtuk, hogy a Wittig-reakcióhoz alkalmazott kiindulási ketonokban lévő, 11,15-helyze-tű és tetrahidropiranyl-csoporttal védett hidroxilcsoportok (így a DOS 2845770 számú német nyilvánossághozatali iratban ismertettek) nem védett formában is alkalmazhatók, és hogy az így előállított

karbaciklin-származékokban az E/Z-arány – meglepő módon – 60:40 értékről 85:15 értékre is megnövekszik.

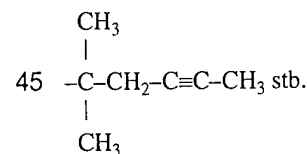
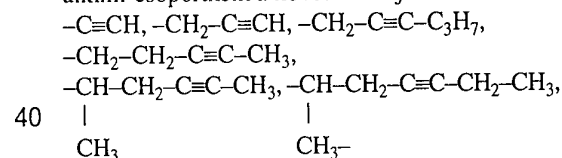
Ez a biológiailag aktív karbaciklin-származékok előállításánál további szintézislépések elmaradását és az eddig ismertté vált eljárásokhoz képest a karbaciklinek tekintetében további kitermelés-növekedést jelent. A reakció paramétereinek emellett különös jelentőségük van, amire az alábbiakban fogunk utalni.

A találmány így az (I) általános képletű karbaciklinek előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik, ahol  $R_1$  egyenes vagy elágazó szénláncú 2–7 szénatomos alkinilcsoport

Az eljárást az jellemzi, hogy valamely (II) általános képletű biciklusos ketont – ahol  $R^1$  jelentése a fentiekben megadott – 5–10 ekvivalens mennyiségű (VI) képletű reagenssel 0–40 °C hőmérsékleten, 0,5–4 óra hosszat reagáltatunk 8–12 ekvivalens bázis jelenlétében és dimetoxi-etán, 1,3-dimetil-imidazolidin-2-on, dimetil-formamid, diemetil-szulfoxid, tetrahidrofuran, toluol, dibenzo-18-korona-6 oldószerben vagy ilyen oldószerek bármilyen elegyében.

A (II) általános képletű vegyületek (VI) képletű vegyülettel végzett reagáltatásánál bázisként előnyösen kálium-terc-butilátot alkalmazunk, de a lítium- és a nátrium-terc-butilát használata is szóba jöhet. Bázisként még a fém-hidridek, így például a lítium-hidrid a nátrium-hidrid, vagy a kálium-hidrid, továbbá a fém-amidok, így például a nátrium-amid, a kálium-amid, a nátrium-bisz-trimetil-szilil-amid vagy a lítium-bisz-trimetil-szilil-amid, még továbbá a dialkil-fém-amidok, így a nátrium-, a lítium- vagy a magnézium-diizopropil-amid alkalmazható, valamint minden olyan szerves vagy szervetlen bázis használható, melyeknek aprotikus oldószerekben kielégítő mértékű bázicitásuk van.

Egyenes vagy elágazó szénláncú 2–7 szénatomos alkinil-csoportként a következők jönnek számításba:



A (III) általános képletű ketonnak (VI) képletű reagenssel végzett reagáltatása során az alkalmazott oldószer az E/Z-viszonyt a (IV) képletű Iloprost példáján szemléltetve az alábbiakban következő 1. táblázat szerint befolyásolja:

1. táblázat

Oldószer	ekv. (III) keton	ekv. Wittig-reagens (VI)	ekv. KOtBu	T (°C)	t (h)	arány (%E/%Z) (IV:V)
DMSO	1,0	6	12	22	2	75/25
DMSO/Tol 2:1	1,0	6	12	22	2	70/30
DMSO/Tol 1:1	1,0	6	12	22	2	71/29

Oldószer	ekv. (III) keton	ekv. Wittig-reagens (VI)	ekv. KOtBu	T (°C)	t (h)	arány (%E/%Z) (IV:V)
DMSO	1,0	6	12	22	2	75/25
DMSO/Tol 1:3	1,0	6	12	22	2	72/28
DMSO/Tol 1:9	1,0	6	12	22	2	75/25
Tol/18-K-6	1,0	6	12	22	2	75/25
Toluol	1,0	6	12	22	2	75/25
DMF	1,0	6	12	22	1	78/22
DMI	1,0	6	12	22	2	69/31
Éter	1,0	6	12	22	2	76/24
Dioxán	1,0	6	12	22	2	76/24
THF	1,0	6	12	22	2	78/22
DME	1,0	2	4	22	4	73/27
DME	1,0	4	8	22	2	78/22
DME	1,0	6	12	22	2	82/18

A 2. táblázat azt mutatja be, hogy miként befolyásolja az E/Z-arányt a reakció-hőmérséklet, midőn (III) képletű vegyületet (IV) és (V) képletű vegyületté alakítunk át.

2. táblázat

Oldószer	ekv. (III) keton	ekv. Wittig-reagens (VI)	ekv. KOtBu	T (°C)	t (h)	arány (%E/%Z) (IV:V)
DME	1,0	6	12	0	3	85/15
DME	1,0	6	12	10	2	81/19
DME	1,0	6	12	30	1,5	78/22
DME	1,0	6	12	40	1,5	76/24
DME	1,0	6	12	50	0,5	74/26
DME	1,0	6	12	60	0,5	73/24

Végül a 3. táblázat a (VI) képletű Wittig-reagens sztöchiometrikus mennyiségének az E/Z-viszonyra gyakorolt befolyását szemlélteti, midőn (III) képletű vegyületet (IV és V) képletű vegyületté alakítunk át.

3. táblázat

Oldószer	ekv. (III) keton	ekv. Wittig-reagens (VI)	ekv. KOtBu	T (°C)	t (h)	arány (%E/%Z) (IV:V)
DMSO	1,0	6	12	22	2	75/25
DMSO	1,0	3	6	22	16	72/28
DME	1,0	2	4	22	2	73/24
DME	1,0	3	6	22	2	77/23
DME	1,0	4	8	22	2	78/22
DME	1,0	5	10	22	2	80/20
DME	1,0	6	12	22	2	82/18
DME	1,0	6	12	0	4	85/15
DME	1,0	10	20	0	0,5	85/15

Miként az 1–3. táblázatból kitűnik, 5–6 ekvivalens (VI) képletű Wittig-reagens és 10–12 ekvivalens bázis alkalmazása esetén jó E/Z-értékeket kapunk.

Amennyiben magasabb értékű moláris arányokat (→10 ekv.) alkalmazunk, úgy ugyancsak nagy E/Z-értékeket kapunk, de gazdaságossági okokból kifolyólag nagyon nagy feleslegre törekedni nem érdemes. Al-

acsonyabb moláris viszonyok kedvezőtlenebb E/Z-arányt eredményeznek.

Az 1., a 2. és a 3. táblázatban, valamint a leírás még hátralevő szövegében szereplő rövidítések jelentését az alábbiakban adjuk meg:

DME = dimetoxi-etán

DMI = 1,3-dimetil-imidazolidin-2-on

DMF = dimetil- formamid  
 DMSO = dimetil-szulfoxid  
 THF = tetrahidrofuran  
 Tol = toluol  
 18-K-6 = dibenzo-18-korona-6

A (III) képletű kiindulási vegyület az EP 268 548 számú európai szabadalmi leírásban van leírva, míg az R<sub>1</sub> vonatkozásában másféleképpen helyettesített (II) általános képletű vegyületeket analóg módszerekkel lehet előállítani.

#### Példa

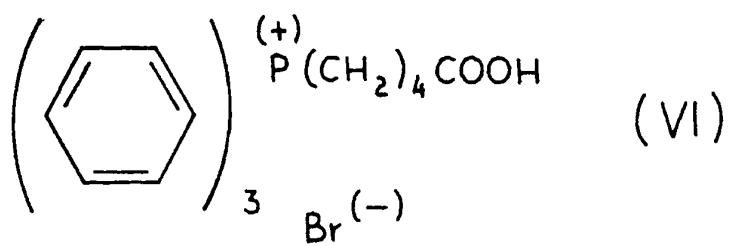
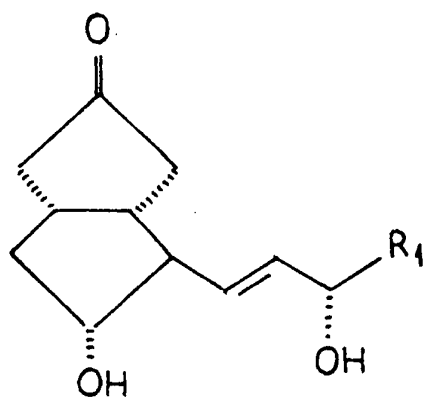
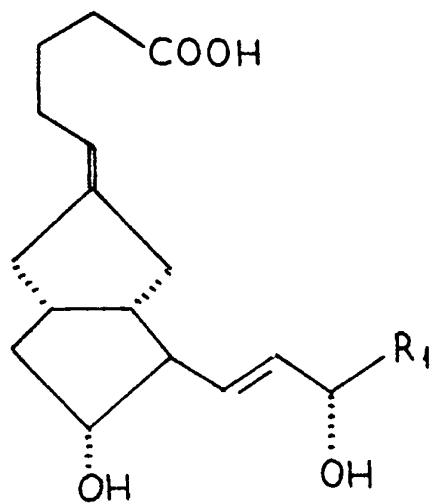
5-[[[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)]-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-oktén-6-inil]-biciklo[3.3.0]okt-3-ildén]]-pentánsav; (IV) képlet

Nitrogénatmoszféra alatt 180 ml abszolút dimetoxi-etánban előkészítünk 63,71 g (0,144 mól) vízmentes karboxi-butil-trifenil-foszfónium-bromidot, és ezt 0 °C-ra lehűtjük. Ezután 0 °C hőmérsékleten és 15 perc leforgása alatt hozzáadunk 32,25 g (0,228 mól) kálium-terc-butilátot olyan ütemben, hogy az elegy belső hőmérséklete a 10 °C-ot ne lépje túl. Eközben narancsszínű elszíneződés lép fel. Ezután a reakcióelegyet keverés közben 45 percig 0 °C hőmérsékletre hűtve tartjuk, és ezt követően 5 perc leforgása alatt hozzácepegetünk 6,62 g (23,9 mmól) (E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroxi-6-[(E)]-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-oktén-6-inil]-biciklo[3.3.0]oktán-3-ont [(III) képlet] 20 ml abszolút dimetoxi-etánban oldva. A műveletet 0 °C hőmérsékleten végezzük és az elegyet ugyanezen a hőmérsékleten keverjük. Két óra múlva a reakcióoldatot 480 ml jeges vízre öntjük és 1 órán át keverjük (pH=13–14). A reakcióoldatot ezután 32,5 g citromsavval (azaz 65 ml 50%-os vizes oldattal) pH=3–4 értékre megsavanyítjuk. Az oldatot három ízben, alkalmanként 120 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített etil-acetátos fázisokat kétszer, alkalmanként 300 ml félig telített nátrium-klorid oldattal mossuk, majd az etil-acetátos fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a maradékot 50 ml etil-acetáttal utána mossuk. Az etil-acetát elpárologtatása után kapott maradékot 240 ml etil-acetáttal keverjük, a világos színű szilárd anyagot kiszűrjük és a szűrési maradékot

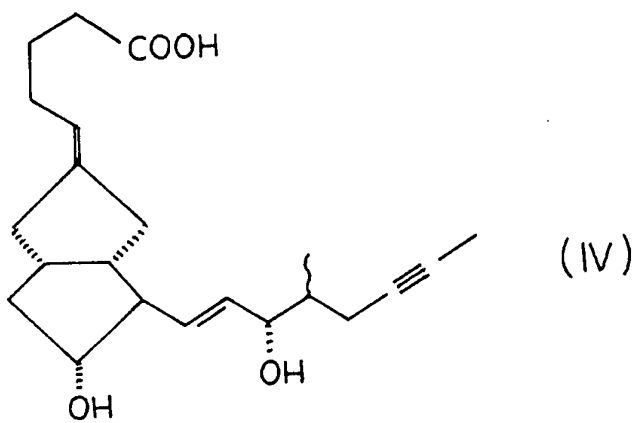
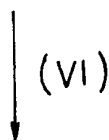
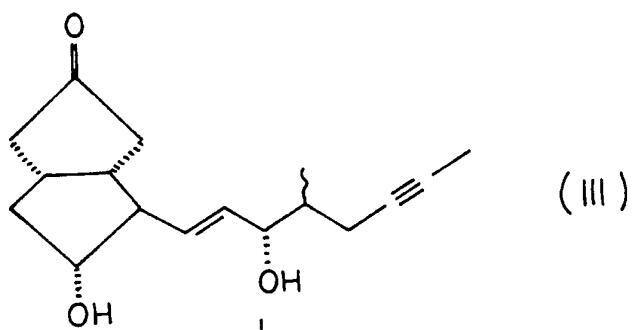
100 ml etil-acetáttal utána mossuk. Ezt követően az etil-acetátos oldatot forgó bepárlóban betöményítjük. A kapott 16,82 g nyers termék HPLC (nagy nyomáson végzett folyadék-kromatográfia) szerint a (IV) és az (V) képletű izomereket 82:18 arányban tartalmazza. Az ilyen módon előtisztított terméket (még trifenil-foszfín-oxidot és Wittig-sókat tartalmaz) szilikagélén (0,04–0,063 mm), MPLC-eljárással kromatografáljuk. Az oszlopot szilikagélből 1,3 liter hexán/etil-acetát/metanol/ecetsav 70:30:1,5:0,5 eleggyel nedvesen alakítjuk ki, és a kromatografálást hexán/etil-acetát/metanol eleggyel végezzük, mimellett az etil-acetát-nak a metanolhoz viszonyított arányát konstans módon 95:5 értéken tartjuk, és eközben a hexán részarányát folyamatosan csökkentjük. Legelőször a nem poláros Z-izomert kapjuk meg [(V) képlet, 1,5 g]. Az (V) képletű vegyület fennmaradó mennyiségét úgy eluáljuk, hogy a futtatószerhez 0,1–0,5% ecetsavat adunk. A frakciók bepárlása és az anyag több órán át 13,3 Pa nyomás alatt történő szárítása után 6,85 g (IV) képletű anyagot kapunk, nagy viszkozitású olaj formájában. Ez az elméleti kitermelés 79,3%-ának felel meg. Az így kapott anyag, HPLC- és 1H-NMR-vizsgálat szerint, azonos a DOS 2 845 770 számú német szövetségi köztársaságbeli nyilvánossággrahozatali iratban leírt anyaggal.

#### SZABADALMI IGÉNYPONT

- 30 Eljárás az (I) általános képletű karbociklinek előállítására – ebben a képletben R<sub>1</sub> egyenes vagy elágazó szénláncú 2–7 szénatomos alkinilcsoport
- 35 *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű biciklusos ketont – ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> jelentése a fentiekben megadott – 5–10 ekvivalens mennyiségű (VI) képletű reagenssel 0–40 °C hőmérsékleten, 0,5–4 óra hosszat reagáltatunk 8–12 ekvivalens bázis jelenlétében és dimetoxi-etán, 1,3-dimetil-imidazolidin-2-on, dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, tetrahidrofuran, toluol, dibenzo-18-korona-6 oldószerben vagy ilyen oldószerek bármilyen elegyében.



1. reakcióvázlat



+

