



HU000229511B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **229 511**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 04221**(22) A bejelentés napja: **2001. 02. 09.**(51) Int. Cl.: **C07D 498/18** (2006.01)**C07D 491/18** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2003. 04. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2014. 01. 28.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 01/04376

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0158905

(30) Elsőbbségi adatok:

60/181,795**2000. 02. 11.****US**

(72) Feltaláló(k):

Corey, Elias J., Cambridge, Massachusetts (US)

(73) Jogosult(ak):

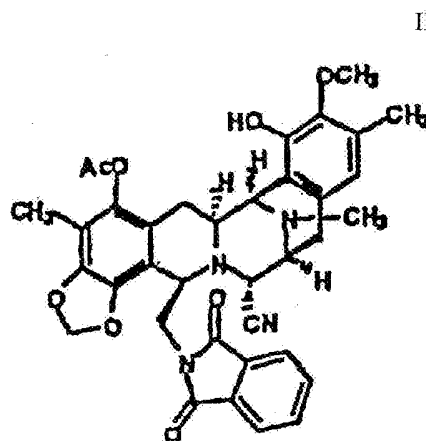
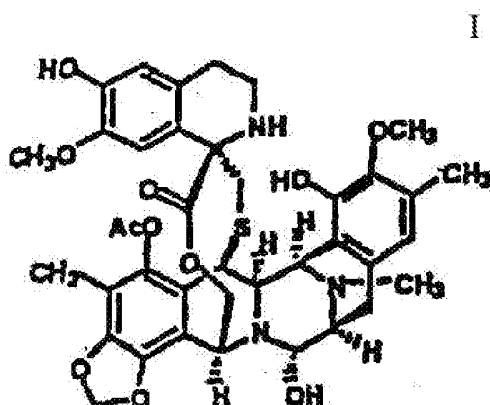
**President and Fellows of Harvard College,
Cambridge, Massachusetts (US)**

(74) Képviselő:

**Baranyi Éva, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest**(54) **Eljárás ecteinascidin- és phthalascidin-vegyületek közttermékeinek előállítására**

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás a hatékony tumorelleni hatású (I) képletű ecteinascidin 743 és (II) képletű phthalascidin szintézisének kulcsfontosságú közttermékként használt (V) képletű vegyület előállítására. A találmány értelmében úgy járnak el, hogy R helyén hidrogénatomot hordozó, azaz (IIIb) képletű vegyületet (IV) képletű amino-laktonnal reagáltatnak acilező reagens jelenlétében, a kapott (VI) képletű kondenzált terméket allilbromiddal kezelik, a kapott (VII) képletű laktont a megfelelő (VIII) képletű laktollá redukálják, a (VIII) képletű vegyületből a szililcsoportot eltávolítják, a kapott (XIX) képletű vegyületet gyűrűzárásnak vetik alá, és a kapott (10) képletű vegyületben a laktámfunkciót a megfelelő gyűrűs aminállá redukálják, ezután ciánhidrogénnel kezelést végeznek, végül az (V) képletű pentaciklusos nitrilvegyületet elkülönítik.




$$R = H$$

ELJÁRÁS ECTEINASCIDIN- ÉS PHTHALASCIDIN-VEGYÜLETEK KÖZTITERMÉKEINEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány tárgya eljárás ecteinascidin- és phthalascidin-származékok előállításánál hasznosítható köztitermékek előállítására.

Az (I) képletű, gyakran az Et 743 névvel jelölt ecteinascidin egyre fokozódó mértékben hasznosított, tengeri állatból leszármaztatható, tumorelleni hatású ágens (I), amelyet jelenleg különböző klinikákon embereken vizsgálnak (II). Tekintettel arra, hogy ez a vegyület nem kielégítő mértékben hozzáférhető természetes forrásából, azaz az *Ecteinascidia turbinata* nevű vízi zsákállatból, iparilag ma már az 1996-ban ismertetésre került totálszintézissel (III) állítják elő. Az 5 721 362 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ecteinascidin-származékok és ezekkel rokon szerkezetű vegyületek, beleértve a saframycineket, előállítására ismertenek eljárást. A legutóbbi időkben az Et 743 egy szerkezeti analógja, a (II) képletű, Pt 650 jelölésű phthalascidin esetében ismerték fel, hogy tumorelleni aktivitása lényegében megkülönböztethetetlen az (I) képletű vegyületétől (4).

Mind az (I), mind a (II) képletű vegyület a (III) és (IV) képletű vegyületekből (3) állítható elő az (V) képletű pentaciklusos köztiterméken át.

Eredetileg (3) a (V) képletű vegyület előállítását a (IIIa) és (IV) képletű vegyületekből hat lépésben hajtották végre 35 %-os összhozammal (átlagos hozam lépésenként mintegy 84 %). Tekintettel arra, hogy az (I) és/vagy (II) képletű vegyületek ipari méretű előállítása gazdaságossá csak több kg-os méretben válna, célul tűztük ki a (III) és (IV) képletű vegyületekből a (V) képletű vegyület előállítására egy hatékonyabb és jól reprodukálható alternatív módszer kidolgozását.

A találmány tehát egyik fogantatási módjában az (V) képletű vegyület mint köztitermék előállítására egy olyan új szintetikus módszer, amely egyszerűbben hajtható végre, mint a korábban ismert eljárás, és ennek során (IIIb) kép-

letű vegyületből (III) és (IV) képletű vegyületből állítunk elő (V) képletű vegyületet hat lépésben 57 %-os összhozammal (lépésenkénti átlagos hozam 92 %). Az (V) képletű pentaciklusos vegyület előállítására tehát az előnyös találmány szerinti módszert az 1. reakcióvázlatban mutatjuk be (V).

A találmány egy második előnyös foganatosítási módja értelmében az (V) képletű pentaciklusos vegyületet új szintetikus módszerrel alakítjuk át a (II) képletű phthalascidinné, mely módszer enyhe reakciókörülmények között végrehajtható és kiváló hozamot biztosít (lépésenkénti átlagos hozama 90,8 %). Ezt a módszert a 2. reakcióvázlatban mutatjuk be.

Visszatérve az egyes reakcióvázlatok lépéseinek ismertetésére, az 1. reakcióvázlat első lépésében 0 °C hőmérsékleten a (IV) képletű, azeotróp úton szárított (C₇H₈-THF)-amino-lakton tetrahidrofuránnal készült oldatához cseppenként hozzáadunk egy olyan acilezőszert, amelyet 1,03 ekvivalens (IIIb) képletű sav (3), 1,08 ekvivalens 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), 1,03 ekvivalens 2-klór-1,3-dimetilimidazolidinium-hexafluorofoszfát (CIP) és 2,06 ekvivalens trietilamin alkalmazása útján állítottunk elő 0 °C hőmérsékleten diklórmétánban (6).

Az extraktív feldolgozás útján kapott (VI) képletű kapcsolási terméket ezután allilezzük további tisztítás nélkül dimetilformamiddal készült oldatban 23 °C hőmérsékleten főlslegben vett allilbromiddal és 1,09 ekvivalens Cs₂CO₃-tal végzett kezelés útján, amikor a (VII) képletű amidot kapjuk 81 %-os összhozammal a (IIIb) és (IV) képletű vegyületekre vonatkoztatva, szilikagélen végzett flash-kromatográfiás tisztítás után.

A (VII) képletű vegyület lakton-funkciójának szelektív redukálását a megfelelő (VIII) képletű laktollá úgy hajtjuk végre, hogy -78 °C hőmérsékleten 15 percen át dietiléterben 1,1 ekvivalens lítiumdietoxialumíniumhidriddel [(LiAlH₂(OEt)₂] végzünk reagáltatást (7, 8). Ezután a (VIII) képletű vegyületről a szililcsoportot eltávolítjuk, majd a kapott (IX) képletű vegyületet gyűrűzárásnak vetjük alá (ezeket a műveleteket tisztítás nélkül hajtjuk végre), e célra 0,6 M „triflin”-savat használva víz és trifluorecetsav 3:2 térfogatarányú

elegyében 45 °C hőmérsékleten hét órán át. Így a (VIII) képletű vegyületre vonatkoztatva 89 %-os összhozammal a (X) képletű pentaciklusos terméket kapjuk.

Végül a (X) képletű vegyület laktám-funkciója redukálható egyszerűen 4 ekvivalens lítiumdietoxialumíniumhidriddel tetrahidrofuránban 0 °C hőmérsékleten 35 percen át végzett kezelés útján, amikor a megfelelő gyűrűs aminált kapjuk, amelyet azután ciánhidrogénnel kezelve az (V) képletű pentaciklusos nitrilvegyületet kapjuk a (X) képletű vegyületre vonatkoztatva 87 %-os összhozammal szilikagélen végzett flash-kromatográfiás tisztítás után (9).

Az 1. reakcióvázlatban bemutatott, illetve a fentiekben ismertetett módon az (V) képletű vegyület előállítása előnyös az eredetileg e vegyület előállítására ismertetésre került szintézismódszerhez (III) képest nem csak azért, mert lényegesen magasabb az összhozam (57 % a 35 %-hoz képest), hanem azért is, mert az egyes lépések egyszerűen, jól reprodukálhatóan végrehajthatók, különösen az amid képződéséhez vezető kondenzációs lépés [(IIa) + (III) → (VI)], illetve az úgynevezett internális Pictet-Spengler gyűrűzárás [(IX) → (X)]. Ráadásul semmiféle nehézséget nem tapasztaltunk a termék tisztításánál vagy a laboratóriumi méretekből az ipari méretekre való áttérésnél.

Az 1. reakcióvázlatban bemutatott reakciósorozat sikerének kritikus eleme az, hogy a lítiumdietoxialumíniumhidrid igen hatékony és szelektív kétféle redukációs lépésnél, éspedig a (VIII) képletű vegyület (IX) képletű vegyületté, illetve a (X) képletű vegyület (X) képletű vegyületté történő redukálásánál. Ez arra utal, hogy ez a reagens előnyösen hasznosítható szintézisek végrehajtására sokkal gyakrabban, mint ezt mostanáig tették.

A 2. reakcióvázlat értelmében az (V) képletű pentaciklusos triolt először a reakcióvázlatban be nem mutatott módon a (XI) képletű fenolos monotrifláttá alakítjuk 1,1 ekvivalens PhNTf₂ (McMurry-reagens), 2 ekvivalens trietilamin és 0,2 ekvivalens 4-dimetilaminopiridin elegyével diklórmétánban -30 °C hőmérsékleten 38 órán át végzett kezelés útján (a lépés hozama 74 %). A (XI) képletű vegyületet ezután a (XII) képletű mono-terc-butildimetilszililéterrre - TBS-

éterré - alakítjuk, majd metoximetilkloriddal (MOMCl) éterezünk, amikor nagy hozammal a (XIII) képletű vegyületet kapjuk.

A (XIII) képletű vegyületből ezután az N-alliloxikarbonil- és O-allilcsoportokat eltávolítjuk, amikor 94 %-os hozammal a (XIV) képletű szekunder amint kapjuk. Ezt azután N-metilezésnek vetjük alá a (XV) képletű vegyület előállítás céljából, majd az utóbbit C-metilezésnek a (XVI) képletű vegyület előállítása céljából. Az így kapott (XVI) képletű fenolvegyületet ezután acetilezzük a megfelelő (XVII) képletű acetáttá, amelyből a szililcsoport lehasítása útján a (XVIII) képletű primer alkoholt kapjuk. A (XVIII) képletű vegyület primer hidroxilcsoportját ezután Mitsunobu-reakcióban átalakítjuk a (XIX) képletű ftálimidet kapva, melyből a metoximetilétercsoport savkatalizált lehasításával tiszta (II) képletű phthalascidint kapunk.

Tekintettel arra, hogy az (I) képletű, Et 743 jelölésű vegyület előállítására először ismertetett szintézismódszer ipari méretekben is elfogadhatónak bizonyult, várakozásunk szerint a találmány szerinti javított eljárás még inkább hasznosítható lesz, miként a (II) képletű phthalascidin előállítására itt ismertetett új szintézismódszer is. Tekintettel arra, hogy a phthalascidin stabilabb, mint az ecteinascidin és egyszerűbben előállítható, a gyakorlatban kedvezőbb terápiás ágensnek bizonyulhat.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani a találmány jobb megértése céljából, anélkül azonban, hogy a találmány oltalmi körét ezekre a példákra korlátoznánk. Az összes továbbiakban megadott %-os érték - ha csak eltérően nem jelezzük - tömeg%-os érték. Az összes hőmérséklet-értéket °C-ban adjuk meg.

1. példa - 3. reakcióvázlat

5,0 ml desztillált ecetsav és 5,0 ml 0,2 mól/l koncentrációjú vizes sósavoldat (10) elegyében feloldunk 224 mg (0,400 mmol) savat, majd a kapott reakcióelegyet 110 °C hőmérsékletre melegítjük. 5,5 óra elteltével a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot megszáritjuk vákuum alatt 10-10 ml toluollal háromszor végzett azeotróp bepárlás útján. A maradékot ezután fel-

oldjuk 1,0 ml dimetilformamidban, majd a kapott oldathoz hozzáadunk 304 mg (2,03 mmol) terc-butildimetilszililkloridot és 152 mg (2,24 mmol) imidazolt. Az így kapott reakcióelegyet 23 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd a reakciót ecetsav és víz 2:1 térfogatarányú elegyéből 1,5 ml hozzáadása útján megszakítjuk. Ezután 30 percen át keverést végzünk, majd a reakcióelegyet 100 ml 0,5 M vizes oxálsavba öntjük. Az így kapott vizes elegyet etilacetát és hexán 3:7 térfogatarányú elegyéből 100-100 ml-rel kétszer extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumot 100 ml telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes nátriumszulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml szilikagélen flash-oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-eluálást végezve etilacetát és hexán 1:1, illetve 0,1 % ecetsavat tartalmazó etilacetát között változó összetételű elegyeket használva. Így 204,6 mg (95 %) mennyiségben az előállítani kívánt terméket kapjuk lényegében tiszta viszkózus olajként.

R_f -érték: 0,10 (etilacetát).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 10,25 (széles s, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,90 (ddt, $J=17,0, 10,6, 5,4$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J=17,1$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,55 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,04 (dd, $J=14,0, 5,1$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J=14,0, 6,4$ Hz, 1H), 0,99 (s, 18H), 0,15 (s, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz; CDCl_3): δ 176,3, 155,7, 149,9, 142,2, 132,5, 130,5, 118,0, 115,6, 66,1, 60,0, 54,5, 37,2, 25,8, 18,4, -4,6.

FTIR-spektrum (önmagában): 3438 (m), 3331 (m), 3088 (igen széles m), 2956 (s), 2931 (s), 2894 (s), 2863 (s), 1719 (s), 1578 (s), 1496 (s), 1435 (s), 1361 (s), 1253 (s), 1231 (s), 1093 (s), 1010 (m), 938 (w), 831 (s) cm^{-1} .

HPLC-elemzést végzünk diazometánnal a megfelelő metilészter előállítás céljából végzett kezelés útján ChiralPak AD oszlopon, eluálószerként 1% izopropanolt tartalmazó hexánt használva 1,0 ml/perc átfolyási sebességgel, a detektálást $\lambda = 226$ nm értéken végezve: 96 % ee, $R_t = 11,1$ perc (nagyobb), 9,2 perc (kisebb).

HRMS-tömegspektrum (FAB), $[m+H]/z$ a $C_{25}H_{45}O_7NSi_2$ képletre számítva: 540,2813; talált: 540,2823.

Fajlagos forgatóképesség $[\alpha]_D^{23} = +18,8^\circ$ ($c=1,0\%$, metilénklorid).

2. példa - 4. reakcióvázlat

A kiindulási anyagként használt 100,0 mg (0,380 mmol) aminosavvegyületet vákuum alatt azeotróp desztillálásnak vetjük alá tetrahidrofuran és toluol 2:3 térfogatarányú elegyéből 5 ml-rel szárítása céljából, majd feloldjuk 1,5 ml tetrahidrofuranban és az így kapott oldatot 0°C hőmérsékletre lehűtjük. Egy másik reakcióedényben 211,7 mg (0,392 mmol) savat és 55,8 mg (0,410 mmol) 1-hidroxi-7-azabenzotriazol megszáritunk vákuumban tetrahidrofuran és toluol 2:3 térfogatarányú elegyéből 5 ml-rel végzett azeotróp desztillálás útján, majd feloldunk 1,5 ml metilénkloridban. Ebbe a reakcióedénybe beadagolunk 109,3 mg (0,392 mmol) 2-klór-1,3-dimetilimidazolidinium-hexafluorofoszfátot mint szilárd anyagot, illetve fecskendő segítségével 109 μl (0,782 mmol) trietilamint. Ekkor tiszta, sötétsárga oldatot kapunk. Ezt azután 23°C hőmérsékleten 3 percen át keverjük, majd 0°C hőmérsékletre lehűtjük és egy kanál alkalmazásával az aminosav tartalmazó reakcióedénybe betöltjük. 1,5 ml metilénkloridot használunk a reakcióedényben visszamaradt anyag átöblítése, illetve az aminosav tartalmazó reakcióedénybe való betöltése céljából. Az így kapott, aranyszínű oldatot 0°C hőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd 23°C hőmérsékletre felmelegítjük és további hat órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet 6 ml etilacetáttal hígítjuk, majd vákuum alatt részlegesen betöményítjük a metilénklorid eltávolítása útján. A kapott oldatot ezután 100 ml 0,5 M vizes ecetsavba öntjük, majd etilacetát és hexán 3:7 térfogatarányú elegyéből 100 ml-re extraháljuk és ezt követően 100 ml telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal mossuk. A vizes fázisokat etilacetát és hexán 3:7 térfogatarányú elegyéből 100 ml-rel újraextraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk, amikor 300 mg mennyiségben tiszta, filmszerű réteget kapunk. Ezt a maradékot felhasználjuk további tisztítás nélkül. Ez az anyag tisztítható 100 ml szilikagélen flash-oszlop-

kromatográfiás tisztítással, gradiens-eluálást végezve etilacetát és hexán 1:3 és 2:3 közötti térfogatarányú elegyeivel, így azonban csak 50 %-os hozamot kapunk, feltételezhetően a szilikagél által elősegített lebomlás következtében.

R_f -érték: 0,36 (etilacetát és hexán 2:3 térfogatarányú elegye).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ (karbamát és amid rotamerek keveréke) 6,35 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,91-5,81 (m, 3H) 5,94-5,59 (m, 1,5H), 5,42 (d, $J=3,3$ Hz, 0,5H), 5,30-5,03 (m, 3H), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,60 (dd, $J=10,8, 3,1$ Hz, 0,5H), 4,53 (széles s, 1H), 4,45 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J=10,6$ Hz, 0,5H), 4,19 (d, $J=10,6$ Hz, 0,5H), 3,68 (s, 1,5H), 3,61 (s, 1,5H), 3,56 (d, $J=8,4$ Hz, 0,5H), 3,03-2,90 (m, 3H), 2,79 (dd, $J=13,0, 4,6$ Hz, 0,5H), 2,24 (d, $J=16,0$ Hz, 0,5H), 2,06 (széles s, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,15 (s, 6H), 0,06 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3): δ (karbamát és amid rotamerek keveréke) 169,2, 169,0, 167,9, 167,5, 155,6, 155,2, 150,1, 149,7, 146,9, 146,5, 145,1, 145,0, 142,1, 141,7, 136,8, 136,2, 132,4, 132,3, 130,7, 130,3, 117,9, 117,8, 115,5, 115,3, 111,3, 110,9, 110,5, 108,1, 107,8, 101,4, 73,0, 66,1, 65,9, 60,0, 59,9, 54,7, 52,2, 51,9, 51,0, 47,6, 43,2, 39,6, 38,5, 29,1, 27,4, 25,8, 25,7, 18,4, 18,3, 8,9, -4,53, -4,56, -4,65, -4,74.

FTIR-spektrum (önmagában): 3319 (wbr), 2956 (m), 2931 (m), 2894 (w), 2856 (m), 1725 (m), 1644 (m), 1575 (m), 1494 (m), 1463 (m), 1431 (s), 1356 (w), 1231 (s), 1163 (w), 1094 (s), 1044 (m), 1013 (m), 831 (s) cm^{-1} .

HPLC-elemzést végzünk diazometánnal a megfelelő metilészter céljából végzett kezelés útján ChiralPak AD oszlopon, eluálószerként 1% izopropanolt tartalmazó hexánt használva 1,0 ml/perc átfolyási sebességgel, a detektálást $\lambda=226$ nm értéken végezve: 96 % ee, $R_t = 11,1$ perc (nagyobb), 9,2 perc (kisebb).

HRMS-tömegspektrum (ESI). $[m+H]/z$ a $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{O}_{11}\text{N}_2\text{Si}_2$ képletre számítva: 785,3501; talált: 785,3469.

Fajlagos forgatóképesség $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +20,5^\circ$ ($c=1,0$ %, kloroform).

3. példa

Közel 300 mg (0,380 mmol) fenolt megszáritunk vákuum alatt 5 ml toluollal végzett azeotróp bepárlás útján, majd feloldjuk 15 ml dimetilformamidban. Az így kapott oldathoz fecskendő segítségével hozzáadunk 330 μ l (3,82 mmol) allilbromidot, majd ezután szilárd anyagként beadagolunk 134,7 mg (0,413 mmol), vákuum alatt enyhe melegítéssel megszáritott céziumkarbonátot. Az így kapott reakcióelegyet 23 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd 300 ml vízbe öntjük. A kapott vizes elegyet etilacetát és hexán 1:4 térfogatarányú elegyből 150-150 ml-rel kétszer extraháljuk, majd az egyesített extraktumot 100 ml telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes nátriumszulfát fölött száritjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot 75 ml szilikagélen flash-oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-eluálást végezve etilacetát és hexán 1:4 és 3:7 közötti térfogatarányú elegyeivel. Így az előállítani kívánt terméket kapjuk lényegében tiszta film formájában 252,9 mg (a két lépésre vonatkoztatva 81 %-os hozam) mennyiségben. Ez a vegyület ugyancsak nem eléggé stabil szilikagéllal szemben, ezért a gyors kromatografálás kritikus az említett hozam biztosítása céljából.

R_f -érték: 0,47 (etilacetát és hexán 2:3 térfogatarányú elegye).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ (karbamát és amid rotamerek keveréke) 6,35 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,03-5,78 (m, 5H), 5,52-5,44 (m, 1,4H), 5,38-5,33 (m, 1H), 5,31-5,13 (m, 3,6H), 4,73-4,59 (m, 1,4H), 4,55 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J=10,6$ Hz, 0,6H), 4,24-4,04 (m, 3H), 3,68 (s, 1,5H), 3,60 (s, 1,5H), 3,54 (d, $J=8,8$ Hz, 0,4H), 3,15-2,90 (m, 2,6H), 2,77 (dd, $J=12,8, 4,8$ Hz, 0,6H), 2,34 (m, 0,4H), 2,12 (s, 1,5H), 2,09 (s, 1,5H), 0,99 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,16 (s, 6H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3): δ (karbamát és amid rotamerek keveréke) 169,2, 168,8, 167,4, 167,1, 155,5, 155,1, 150,2, 150,0, 149,8, 145,5, 145,3, 142,2, 141,9, 139,2, 138,8, 133,4, 133,2, 132,4, 130,6, 130,2, 118,3, 118,0, 117,9, 117,8, 117,7, 117,2, 115,5, 115,2, 114,3, 113,9, 111,1, 110,9, 101,8, 101,7, 73,8, 73,7, 72,8, 66,1, 65,9, 60,04, 59,99, 54,9, 52,1, 51,9, 51,1, 47,7,

43,3, 39,8, 38,5, 29,6, 27,9, 25,8, 25,7, 18,4, 18,3, 9,6, 9,4, -4,51, -4,54, -4,6, -4,7.

FTIR-spektrum (önmagában): 3306 (w széles), 2956 (m), 2931 (m), 2898 (m), 2856 (m), 1750 (m), 1719 (m), 1650 (m), 1575 (m), 1494 (m), 1431 (s), 1363 (m), 1250 (m), 1231 (m), 1163 (w), 1094 (s), 1044 (m), 1013 (m), 944 (w), 919 (w), 831 (s) cm^{-1} .

HRMS-tömegspektrum (ESI), $[m+H]/z$ a $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{O}_{11}\text{N}_2\text{Si}_2$ képletre számítva: 825,3814, talált: 825,3788.

Fajlagos forgatóképesség $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +21,7^\circ$ ($c=1,0$ %, kloroform).

4. példa – 6. reakcióvázlat

354,1 mg (0,429 mmol) laktont megszárítunk 10 ml toluollal vákuum alatt végzett azeotróp desztillálás útján, majd feloldunk 8,0 ml dietiléterben és az így kapott oldatot szárazjégből és acetonból álló fürdőben -78°C hőmérsékletre lehűtjük. Ezután 2 perc leforgása alatt a reakcióedény oldalán lefele cseppenként beadagolunk 4,7 ml (0,47 mmol) 0,10 M dietoxilítiumaluminiumhidrid-oldatot (11), majd a reakcióelegyet -78°C hőmérsékleten 15 percen át keverjük. Ezután a kapott halványsárga színű oldatot 0°C hőmérsékleten intenzív keverés közben beleöntjük 50 ml 0,1 mol/l koncentrációjú vizes sósavoldatba. Az így kapott vizes elegyet 75-75 ml dietiléterrel kétszer extraháljuk, majd az egyesített extraktumot telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes nátriumszulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot 150 ml szilikagélen flash-oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-eluálást végezve etilacetát és hexán 3:7, 2:3 és 1:1 között változó térfogatarányú elegyeivel. Így 339,0 mg (95 %) mennyiségben az előállítani kívánt vegyületet kapjuk lényegében tiszta, átlátszó filmként.

R_f -érték: 0,20 (etilacetát és hexán 2:3 térfogatarányú elegye).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ (anomerek, karbamát- és amid-rotamerek elegye) 6,43 (s, 0,2H), 6,37 (s, 0,2H), 6,16 (s, 1,4H), 6,15 (s, 0,2H), 6,05-5,80 (m, 4,4H), 5,82-5,59 (m, 1,2H), 5,41-5,14 (m, 3,8H), 5,07-4,95 (m, 1,5H), 4,85-4,76 (m, 1,6H), 4,61-4,46 (m, 2,2H), 4,26-4,41 (m, 3,8H), 4,10-3,75 (m, 0,5H),

3,68 (s, 0,3H), 3,66 (s, 0,3H), 3,63 (s, 2,4H), 3,37 (d, $J=11,0$ Hz, 0,8H), 3,33-2,94 (m, 0,7H), 2,90-2,65 (m, 2,8H), 2,35 (dd, $J=17,7, 7,5$ Hz, 0,7H), 2,12 (s, 0,3H), 2,11 (s, 0,3H), 2,09 (s, 2,4H), 1,05 (s, 4,5H), 0,92 (s, 13,5H), 0,16 (s, 3H), 0,07 (s, 4,5H), 0,04 (s, 4,5H).

^{13}C NMR (101 MHz; CDCl_3): δ (anomerek, karbamát- és amid-rotamerek elegye): 169,8, 156,1, 149,6, 149,2, 144,6, 141,7, 138,3, 133,8, 132,2, 130,2, 118,9, 118,0, 116,7, 115,1, 113,4, 112,5, 101,3, 93,4, 73,2, 66,2, 62,4, 60,1, 53,6, 51,4, 44,6, 38,5, 26,5, 25,9, 25,8, 18,5, 18,3, 9,5, -4,56, -4,59.

FTIR-spektrum (önmagában): 3406 (m, széles), 3325 (m széles), 2956 (m), 2931 (m), 2894 (m), 2856 (m), 1714 (m), 1644 (m), 1578 (m), 1496 (m), 1433 (s), 1360 (m), 1255 (m), 1234 (m), 1095 (s), 1044 (m), 1013 (m), 941 (w), 830 (s) cm^{-1} .

HRMS-tömegspektrum (ESI), $[m+H]/z$ a $\text{C}_{42}\text{H}_{63}\text{O}_{11}\text{N}_2\text{Si}_2$ képletre számítva: 827,3970, talált: 827,4009.

Fajlagos forgatóképesség $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1,5^\circ$ ($c=1,0$ %, kloroform).

5. példa - 7. reakcióvázlat

3,8 ml, nitrogéngázzal átöblített metanolban feloldunk 316,3 mg (0,382 mmol) laktolt, majd az oldathoz szilárd anyagként 110,3 mg (1,90 mmol) vízmentes káliumfluoridot adagolunk. A reakcióedényt ezután nitrogéngázzal átöblítjük, majd a reakcióelegyet 23°C hőmérsékleten 30 percen át keverjük. Az így kapott, halvány rózsaszínű reakcióelegyet 5 ml toluollal hígítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot feloldjuk 15 ml, nitrogéngázzal átöblített 2,2,2-trifluoetanolban, majd a kapott oldathoz szilárd anyagként 4,3 mg (0,02 mmol) butilezett hidroxitoluolt adunk. A reakcióedénybe ezután bemérünk 23 ml 1,0 M vizes trifluormetánszulfonsav-oldatot (12), majd a reakcióedényt ismét átöblítjük nitrogéngázzal. Ezután a reakcióelegyet 45°C hőmérsékleten olajfürdőben hét órán át keverjük, majd vákuumban részlegesen bepároljuk az alkohol eltávolítása céljából. Ezután a maradékot beleöntjük 100 ml 80 %-os telített vizes nátriumklorid-oldatba, majd 100-100 ml etilacetáttal kétszer extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot 50 ml telített vizes nátriumklorid-oldat-

tal mossuk, vízmentes nátriumszulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml szilikagélen flash-oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként metanol és metilénklorid 5:95 térfogatarányú elegyét használva. Így 198,5 mg (89 %) mennyiségben az előállítani kívánt terméket kapjuk lényegében tiszta, fehér színű, szilárd anyagként. Kristályokat kaphatunk toluolból.

Olvadáspont: 130 °C (bomlik).

R_F-érték: 0,11 (metanol és metilénklorid 5:95 térfogatarányú elegye).

¹H-NMR (400 MHz; aceton-d₆): δ (karbamát-rotamerek elegye) 8,34 (széles s, 1H), 8,32 (széles s, 1H), 6,31 (d, J=4,4 Hz, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,97-5,90 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,42-5,37 (m, 2H), 5,31-5,22 (m, 2H), 5,18-5,12 (m, 1H), 4,85 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,57 (d, J=15,0 Hz, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 2H), 3,00 (d, J=16,8 Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,11 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz; aceton-d₆): δ (karbamát-rotamerek elegye) 169,4, 169,2, 153,8, 153,7, 150,6, 149,3, 148,2, 148,0, 145,5, 141,0, 135,1, 134,5, 133,9, 130,2, 130,1, 122,4, 117,9, 117,8, 117,7, 117,5, 114,2, 112,7, 111,0, 110,8, 108,4, 108,3, 102,1, 75,4, 66,74, 66,69, 65,6, 61,6, 61,2, 60,9, 54,3, 53,5, 52,9, 50,1, 49,3, 34,1, 33,6, 27,5, 9,7.

FTIR-spektrum (KBr): 3400 (s széles), 2944 (m), 2881 (m), 1700 (s), 1639 (s), 1501 (w), 1463 (s), 1435 (s), 1356 (m), 1320 (m), 1288 (m), 1269 (m), 1238 (m), 1213 (m), 1166 (m), 1102 (s), 1065 (s), 1030 (m), 999 (m), 938 (m), 807 (w) cm⁻¹.

HRMS-tömegspektrum (ESI), [m+H]⁺/z a C₃₀H₃₃O₁₀N₂ képletre számítva: 581,2135, talált: 581,2112.

Fajlagos forgatóképesség [α]_D²⁵ = -27,2° (c=0,50 %, metanol).

6. példa - 8. reakcióvázlat

198,0 mg (0,341 mmol) amidot vákuum alatt 10 ml toluóllal végzett azeotróp desztillálás útján megszáritunk, majd feloldunk 10 ml tetrahidrofuránban

és a kapott oldatot 0 °C hőmérsékletre lehűtjük. Ezután 10 perc leforgása alatt cseppenként beadagolunk 6,8 ml (1,36 mmol) 0,20 M dietoxilítiumalumínium-hidrid-oldatot (13), majd a reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 35 percen át keverjük. Ekkor a megfelelő karbinolamint kapjuk, amelynek R_f -értéke 0,59, futtatószerként etilacetát és hexán 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Ezután 425 μ l (7,44 mmol) ecetsavat adagolunk a reakció leállítása céljából, majd ezt követően 425 μ l (2,04 mmol) 4,8 M vizes káliumcianid-oldatot, 2,5 g (17,6 mmol) vízmentes nátriumszulfátot és 6 ml Celite márkanevű szűrési segédanyagot. Ezek segítségével az amin nitrillé alakul át, majd kicsapódik alumíniumsóként. Gázfejlődés figyelhető meg, 5 perc elteltével a reakcióelegyet 23 °C hőmérsékletre felmelegítjük és hét órán át keverjük. Ezután a szuszpenziót a Celite márkanevű szűrési segédanyagból képzett rétegen átszűrjük, 100 ml etilacetáttal eluálva. Az így kapott oldatot vákuumban bepároljuk, majd 100 ml szilikagélen flash-oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etilacetát és hexán 2:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 175,6 mg (87 %) mennyiségben az előállítani kívánt vegyületet kapjuk lényegében tiszta, fehér habszerű anyagként.

R_f -érték: 0,31 (etilacetát és hexán 4:1 térfogatarányú elegye).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ (karbamát-rotamerek elegye) 6,43 (széles s, 0,6H), 6-26 (s, 0,4H), 6,24 (s, 0,6H), 6,20 (s, 0,4H), 6,07-6,00 (m, 1H), 5,97-5,82 (m, 4H), 5,61 (s, 0,6H), 5,52 (s, 0,4H), 5,37-5,17 (m, 3H), 4,90 (d, $J=7,8$ Hz, 0,4H), 4,84 (d, $J=8,3$ Hz, 0,6H), 4,73-4,60 (m, 2H), 4,16-4,08 (m, 2,6H), 3,97-3,94 (m, 1,4H), 3,77 (s, 1,2H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,62 (s, 1,8H), 3,49-3,36 (m, 1H), 3,29-3,19 (m, 3H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,11 (s, 1,8H), 2,08 (s, 1,2H), 2,00-1,83 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3): δ (karbamát-rotamerek elegye) 154,3, 153,8, 148,4, 148,34, 148,26, 146,2, 145,9, 144,3, 138,8, 133,62, 133,56, 132,7, 132,2, 130,7, 130,3, 120,5, 120,3, 117,9, 117,8, 117,4, 117,2, 116,3, 112,6, 112,5, 112,1, 111,9, 107,2, 106,4, 101,1, 74,5, 74,0, 66,7, 66,5, 64,5, 64,3,

60,8, 60,5, 59,1, 58,9, 58,0, 56,7, 56,6, 49,9, 49,4, 48,9, 48,7, 31,2, 30,5, 29,7, 25,9, 9,43, 9,35.

FTIR-spektrum (önmagában): 3369 (m széles), 2931 (m széles), 1688 (m), 1500 (w), 1463 (m) 1431 (s), 1375 (m), 1325 (m), 1294 (m), 1269 (m), 1106 (s), 1063 (m), 994 (m), 956 (w) cm^{-1} .

HRMS-tömegspektrum (ESI), $[m+H]/z$ a $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_9\text{N}_3$ képletre számítva: 592,2295, talált: 592,2316.

Fajlagos forgatóképesség $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +30,4^\circ$ ($c=1,0$ %, kloroform).

7. példa - 9. reakcióvázlat

170,0 mg (6,287 mmol) fenol-származékot 10 ml toluollal vákuum alatt végzett azeotróp desztillálás útján megszáritunk, majd feloldunk 3,0 ml metilénkloridban. Az így kapott oldathoz hozzáadunk 80 μl (0,574 mmol) trietil-amint és 7,0 mg (0,0574 mmol) 4-dimetilaminopiridint, majd az így kapott oldatot szárazjégből és acetonitrilből álló fürdőben -30°C hőmérsékletre lehűtjük. Ezután szilárd anyagként beadagolunk 113,5 mg (0,318 mmol) N-feniltrifluor-metánszulfonimidet, majd az így kapott reakcióelegyet -30°C hőmérsékleten Cryobath márkanevű fürdőben 38 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet beleöntjük telített vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldat és telített vizes nátriumklorid-oldat 1:1 térfogatarányú elegyéből 100 ml-be, majd az így kapott vizes elegyet 75-75 ml metilénkloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített extraktumot vízmentes nátriumsulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml szilikagélen flash-oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-eluálást végezve etilacetát és hexán 2:3 és 3:4 közötti térfogatarányú elegyeivel. Így 153,4 mg (74 %) mennyiségben az előállítani kívánt vegyületet kapjuk lényegében tiszta, átlátszó filmként.

R_f -érték: 0,18 (etilacetát és hexán 2:3 térfogatarányú elegye).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ (karbamát-rotamerek elegye) 7,16 (s, 0,6H), 6,63 (s, 0,4H), 6,60 (s, 0,6H), 6,45 (s, 0,4H), 6,08-5,86 (m, 4H), 5,74 (m, 0,6H), 5,59 (m, 0,4H), 5,40-5,16 (m, 4H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,74-4,60 (m, 3H), 4,26 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,89 (s, 1,2H), 3,83 (s, 1,8H),

3,66-3,64 (m, 1H), 3,39-3,24 (m, 4H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,11 (s, 1,2H), 2,05 (s, 1,8H), 1,86-1,78 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz; CDCl_3): δ (karbamát-rotamerek elegye) 154,0, 153,9, 148,6, 148,4, 147,3, 146,6, 144,7, 144,5, 141,3, 141,0, 139,1, 138,9, 136,9, 136,7, 133,7, 132,2, 132,1, 131,6, 129,4, 127,0, 123,0, 121,5, 121,3, 119,9, 118,5 (q, $J=321$ Hz, CF_3), 118,2, 117,7, 117,6, 117,4, 116,3, 116,1, 112,6, 112,3, 112,1, 112,0, 101,3, 101,2, 74,5, 66,9, 66,7, 65,7, 65,5, 62,0, 61,9, 59,54, 59,48, 58,6, 56,5, 49,8, 49,3, 49,0, 48,4, 31,0, 30,4, 26,1, 26,0, 9,5, 9,4.

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ szokásosan beállítva 153,0 ppm-nél, CDCl_3) δ (karbamát-rotamerek elegye) -74,02, -74,01.

FTIR-spektrum (önmagában): 3325 (w széles), 2949 (w széles), 1688 (m), 1588 (w), 1500 (m), 1425 (s), 1319 (m), 1288 (m), 1256 (m), 1213 (s), 1138 (s), 1106 (m), 1038 (m), 988 (m), 875 (w) cm^{-1} .

HRMS-tömegspektrum (ESI), $[m+H]^+/z$ a $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{O}_{11}\text{N}_3\text{SF}_3$ képletre számítva: 724,1788, talált: 724,1803.

Fajlagos forgatóképesség $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +34,3^\circ$ ($c=1,0$ %, kloroform).

A leírásban zárójelben megadott számok a következő, háttérinformációt jelentő publikációkra utalnak:

(1) Ezen a területen az úttörő kutatómunkát Rinehart, Kennet L. professzor és csoportja végezte, lásd: (a) Rinehart, K. L. és Shield, L. S.: „Topics in Pharmaceutical Sciences”, 613. oldal – a könyv megjelent Breimer, D. D., Crommelin, D. J. A. és Midha, K. K. szerkesztésében az Amsterdam Medical Press (Noordwijk, Hollandi) kiadó gondozásában 1989-ben; (b) Rinehart, K. L., Holt, T. G., Fregeau, N. L., Keifer, P. A., Wilson, G. R., Perun, T. J. Jr., Sakai, R., Thompson, A. G., Stroh, J. G., Shield, L. S., Seigler, D. S., Li, L. H., Martin, D. G., Grimmelikhuijzen, C. J. P., Gäde, G. J.: J. Nat. Prod., 53, 771 (1990), (c) Rinehart, K. L., Sakai, R., Holt, T. G., Fregeau, N. L., Perun, T. J. Jr., Seigler, D. S., Wilson, G. R., Shield, L. S.: Pure Appl. Chem., 62, 1277 (1990); (d) Rinehart, K. L., Holt, T. G., Fregeau, N. L., Stroh, J. G., Keifer, P. A., Sun, F., Li, L. H., Martin, D. G.: J. Org. Chem., 55, 4512 (1990); (e) Wright, A. E.,

Forleo, D. A., Gunawardana, G. P., Gunasekera, S. P., Koehn, F. E., McConnell, O. J.: *J. Org. Chem.*, **55**, 4508 (1990); (f) Sakai, R., Rinehart, K. L., Guan, Y., Wang, H.: *J. Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **89**, 11456 (1992).

(2) (a) *Business Week*, 22. oldal, 1999. szeptember 13-ai kiadás; (b) *Science*, **266**, 1324 (1994);

(3) Corei, E. J., Gin, D. I., Kania, R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9202 (1996);

(4) Martinez, B. J., Owa, T., Schreiber, S. L., Corei, E.: *J. Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **96**, 3496 (1999);

(5) Vegyületek, például az (V) képletű vegyület előállításával kapcsolatos eltérő megközelítést ismertetnek Myers, A. G. és Kung, D. W. a *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10828 (1999); szakirodalmi helyen.

(6) CIP-t hasznosító, karbonsavakat aminosavakkal kondenzálni képes módszer vonatkozásában lásd: (a) Akaji, K., Kuriyama, N., Kimura, T., Fujiwara, I., Kiso, I.: *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3177 (1992); (b) Akaji, K., Kuriyama, N., Kiso, I.: *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3315 (1994); (c) Akaji, K., Kuriyama, N., Kiso, I.: *J. Org. Chem.*, **61**, 3350 (1996).

(7) A lítiumdietoxialumíniumhidrid reagens előállítása során dietiléterrel készült 1,0 M lítiumalumíniumhidrid-oldatot 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 1 ekvivalens etilacetát oldatához, majd 0 °C hőmérsékleten két órán át keverést végzünk, mindezeket a műveleteket közvetlenül felhasználás előtt; lásd: Brown, H. C. Tsukamoto: *A. J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1089 (1964).

(8) A laktonok redukálásával kapcsolatos általános áttekintés vonatkozásában lásd: (a) Brown, H. C., Krishnamurthy, S.: *Tetrahedron*, **35**, 567 (1979); (b) Cha, J. S.: *Org. Prep. Proc. Int.*, **21**(4), 451 (1989); (c) Seyden-Penne, J.: 2nd Ed., Wiley-VCH: New York, 1997; Section 3.2.5.

(9) Amidok hidrid típusú reagensekkel való redukálásával kapcsolatban általában lásd a fenti (7) pontban leírtakat, továbbá a következő publikációt: Myers, A. G., Yang, B. H., Chen, H., Gleason, J. L.: *J. Am., Chem. Soc.*, **116**, 9361 (1994).

(10) Nitrogéngázzal átöblített vízből készült.

(11) Ezt a reagenst úgy állítottuk elő, hogy 0 °C hőmérsékleten 1 ekvivalens dietiléteres etilacetát-oldathoz 1 ekvivalens 1 M dietiléteres lítium-alumíniumhidrid-oldatot adtunk, a kapott keveréket 0 °C hőmérsékleten 2 órán át kevertük és az így kapott reagens egy részét használtuk a laktol redukálására. Lásd: Brown, H. C., Tsukamoto, A.: J. Am. Chem. Soc., 86, 1089 (1964).

(12) Nitrogéngázzal átöblített vízből készült.

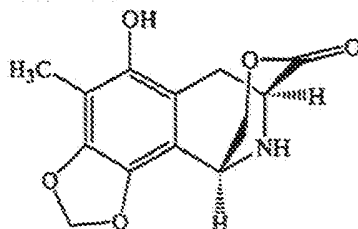
(13) Lásd a fenti (11) pontban említett publikációt.

A jelen találmányt részletesen ismertettük, az előnyös fogatosítási módokat is leírva. Szakember számára mindazonáltal érthető, hogy a leírás kitartása birtokában a találmány esetleges módosítása és/vagy javítása sem jelenti azt, hogy a találmány oltalmi körét reprezentáló, a következőkben ismertetésre kerülő szabadalmi igénypontok oltalmi körén kívülre kerülnének.

Szabadalmi igénypontok:

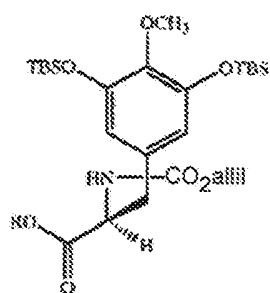
1. Eljárás az (I) képletű ecteinascidin 743 egy (V) képletű közltermékének előállítására, amely a következő lépésekből áll:

(a) a (IV) képletű amino-laktont



(IV)

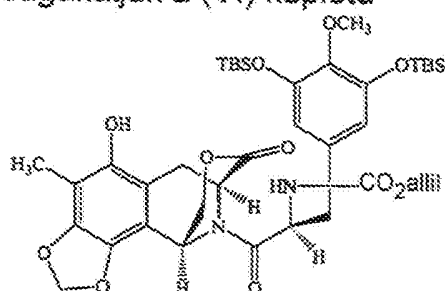
egy, a (IIIb) képletű vegyületből



(IIIa) R = CH₃

(IIIb) R = H

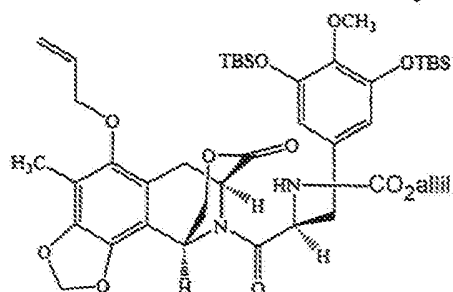
előállított acilezőszerrel reagáltatjuk a (VI) képletű



(VI)

kondenzált termék előállítására,

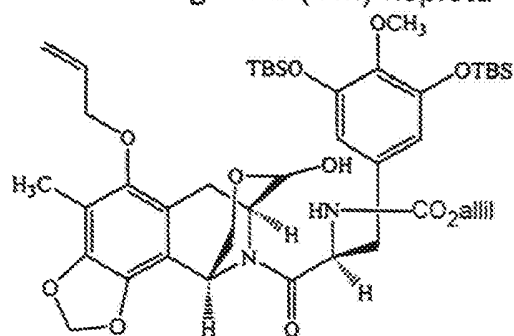
(b) a (VI) képletű vegyületet allilbromiddal kezeljük a (VII) képletű



(VII)

amid előállítására,

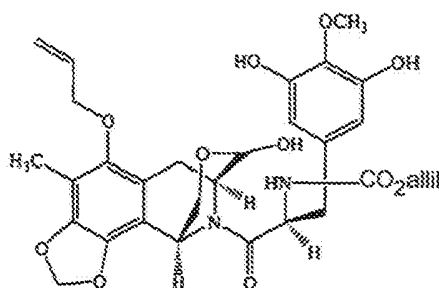
(c) a (VII) képletű laktont a megfelelő (VIII) képletű



(VIII)

laktollá redukáljuk,

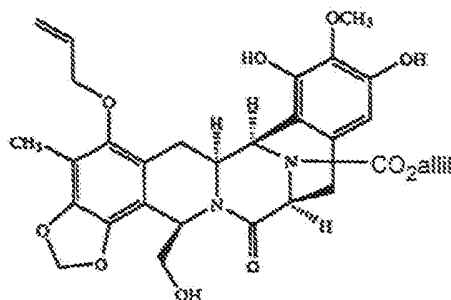
(d) a (VIII) képletű vegyületből a szililcsoportot eltávolítjuk a (IX) képletű



(IX)

vegyület előállítására,

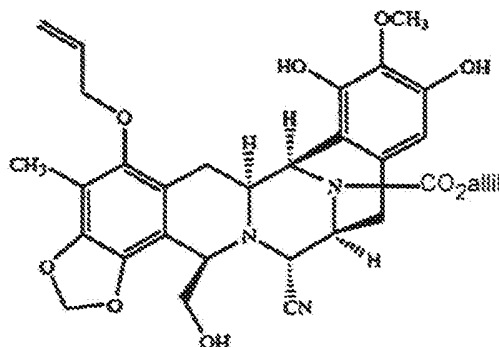
(e) a (IX) képletű vegyületet gyűrűzárásnak vetjük alá a (X) képletű



(X)

vegyület előállítására,

(f) a (X) képletű vegyületben a laktám-funkciót a megfelelő gyűrűs aminállá redukáljuk, amely ciánhidrogénnek kiteve az (V) képletű

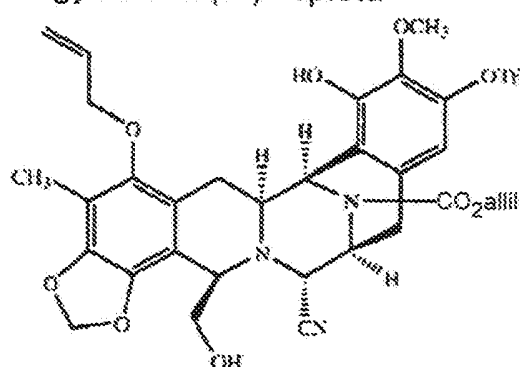


(V)

pentaciklusos aminonitrilt adja.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás phthalascidin előállítására, amely a következő további lépésekből áll:

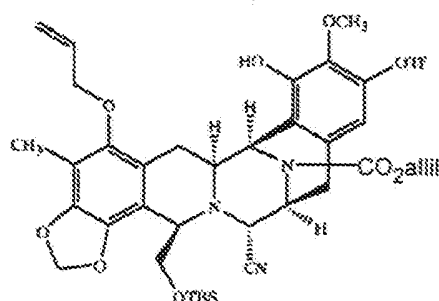
(g) az (V) képletű vegyületet a (XI) képletű



(XI)

vegyületté alakítjuk át PhNTf₂-vel végzett kezelés útján,

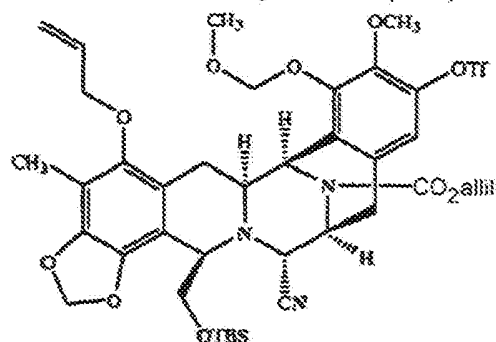
(h) a (XI) képletű vegyületet a (XII) képletű



(XII)

mono-terc-butildimetilszilil-éterre alakítjuk,

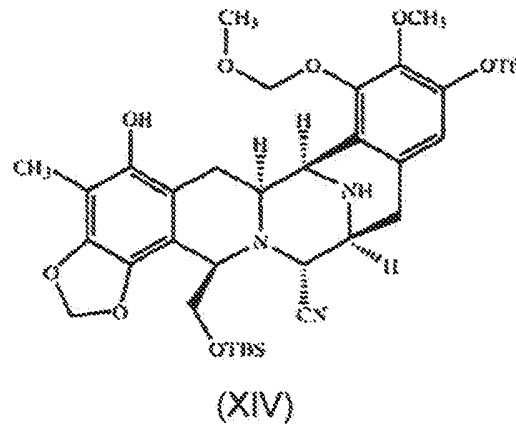
(i) metoximetilkloriddal éterezést végzünk a (XIII) képletű



(XIII)

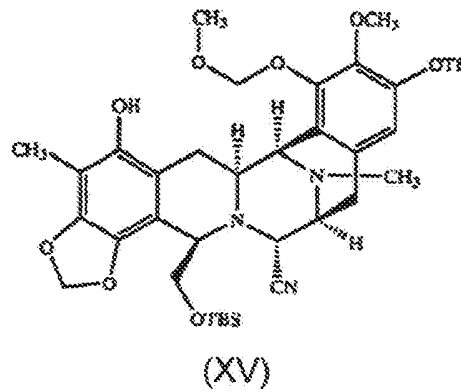
vegyületet kapva,

(j) a kapott (XIII) képletű vegyület N-alliloxikarbonil- és O-allilcsoportjait lehasítjuk a (XIV) képletű



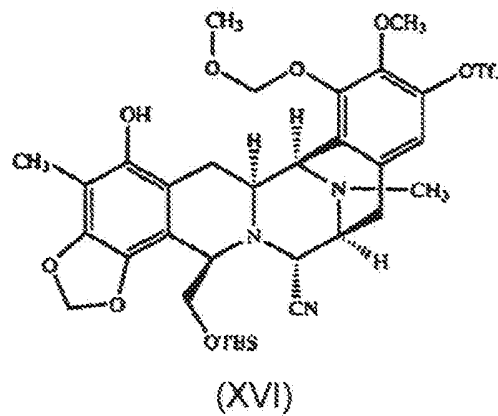
szekunder amint kapva,

(k) a (XIV) képletű vegyületet N-metilezésnek vetjük alá a (XV) képletű



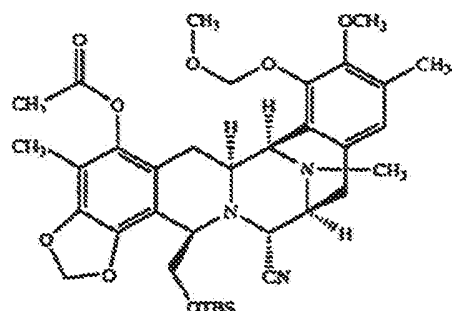
vegyület előállítására,

(l) a (XV) képletű vegyületet C-metilezésnek vetjük alá a (XVI) képletű



vegyület előállítására,

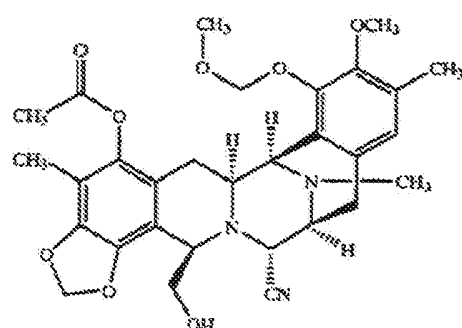
(m) a (XVI) képletű fenol-vegyületet acetilezzük a megfelelő (XVII) képletű



(XVII)

acetátot kapva,

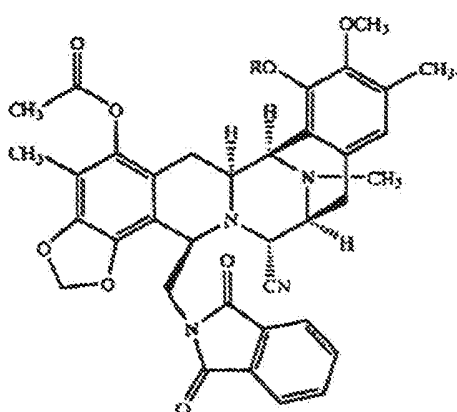
(n) a (XVII) képletű vegyület szililcsoportját eltávolítjuk a (XVIII) képletű



(XVIII)

primer alkohol típusú vegyület előállítására,

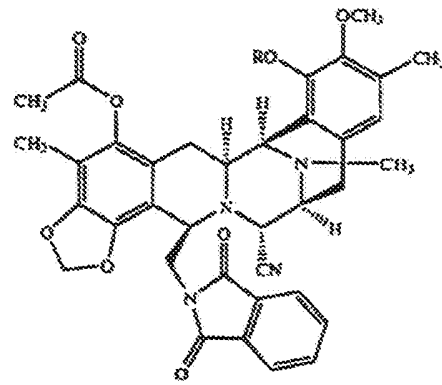
(o) a (VIII) képletű vegyület primer hidroxilcsoportját Mitsunobu-átrendezésnek vetjük alá a (XIX) képletű



(XIX) R = MOM

ftálimid-származék előállítására,

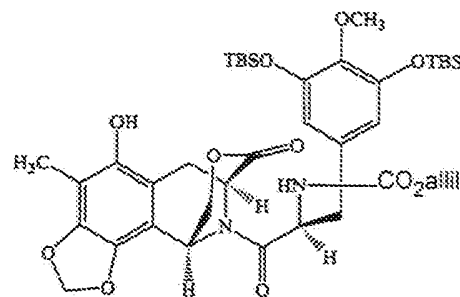
(p) a (XIX) képletű vegyület metoximetiléter-csoportját savkatalizált hasításnak vetjük alá a (II) képletű



(II) R = H

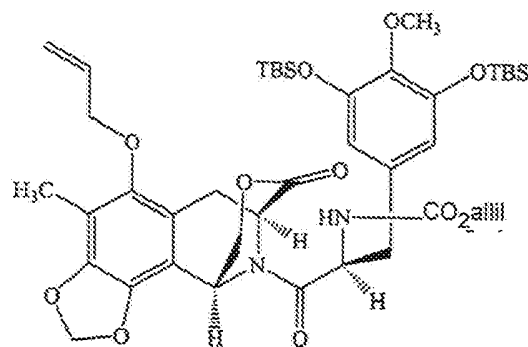
phthalascidin előállítására.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás szintetikus köztterméke, a (VI) képletű vegyület:



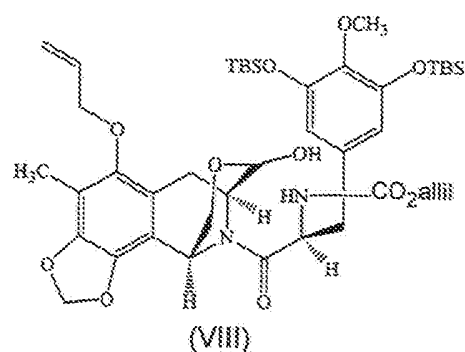
(VI)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás szintetikus köztterméke, a (VII) képletű vegyület:

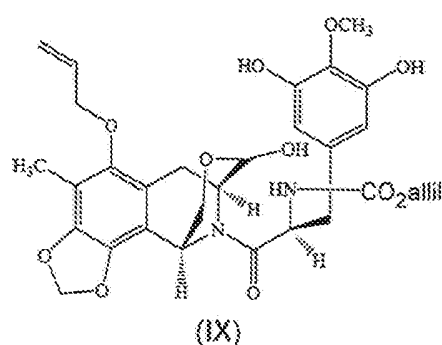


(VII)

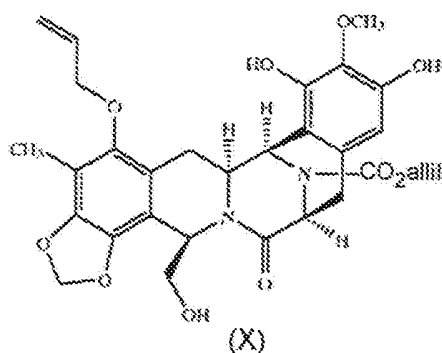
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás szintetikus köztterméke, a (VIII) képletű vegyület:



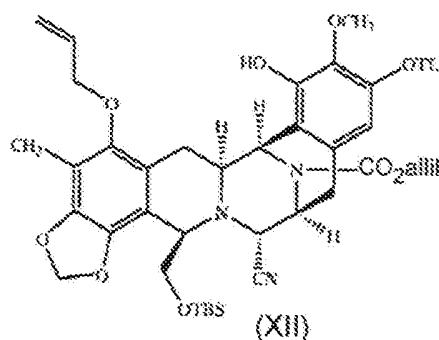
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás szintetikus köztiterméke, a (IX) képletű vegyület:



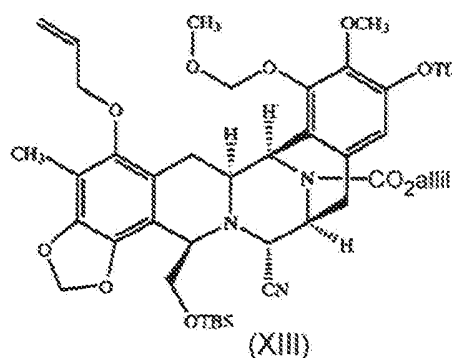
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás szintetikus köztiterméke, a (X) képletű vegyület:



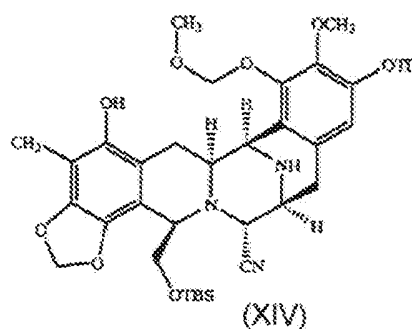
8. A 2. igénypont szerinti eljárás szintetikus köztiterméke, a (XII) képletű vegyület:



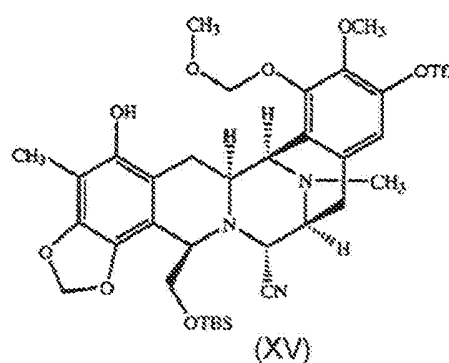
9. A 2. igénypont szerinti eljárás szintetikus közterméke, a (XIII) képletű vegyület:



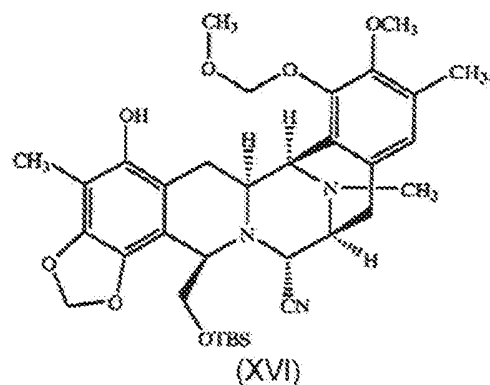
10. A 2. igénypont szerinti eljárás szintetikus közterméke, a (XIV) képletű vegyület:



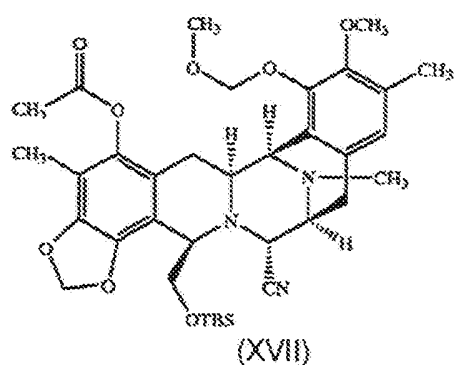
11. A 2. igénypont szerinti eljárás szintetikus közterméke, a (XV) képletű vegyület:



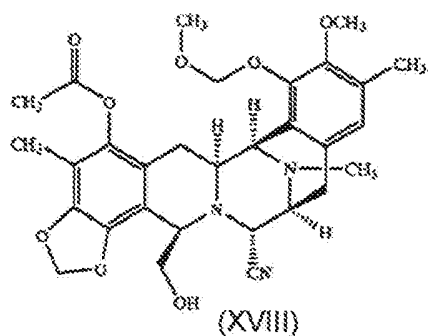
12. A 2. igénypont szerinti eljárás szintetikus közterméke, a (XVI) képletű vegyület:



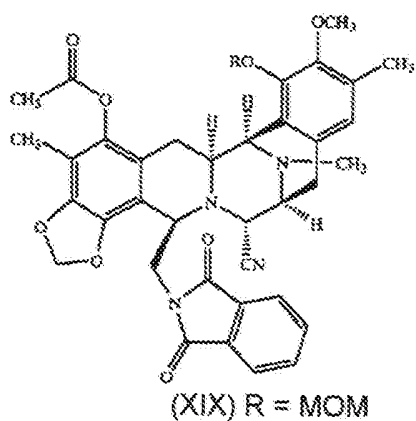
13. A 2. igénypont szerinti eljárás szintetikus közterméke, a (XVII) képletű vegyület:



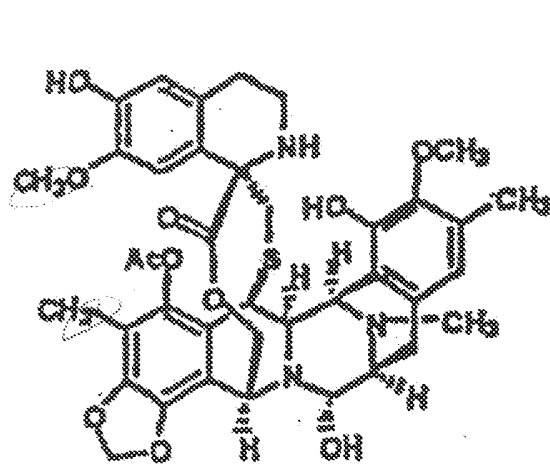
14. A 2. igénypont szerinti eljárás szintetikus közterméke, a (XVIII) képletű vegyület:



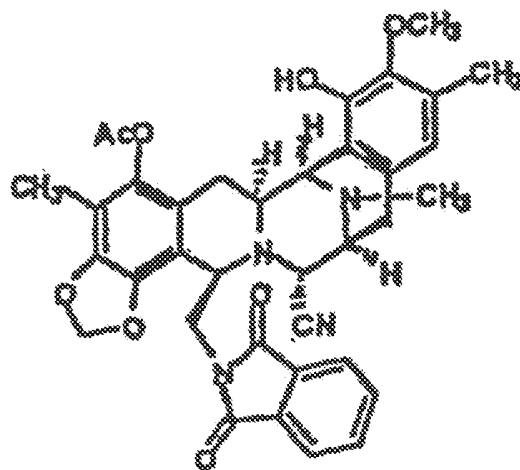
15. A 2. igénypont szerinti eljárás szintetikus közterméke, a (XIX) képletű vegyület:



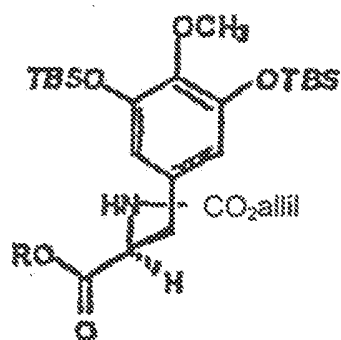
Megadás alapján szigorú változat



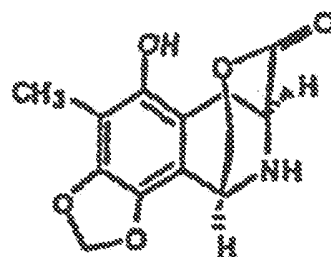
(I)



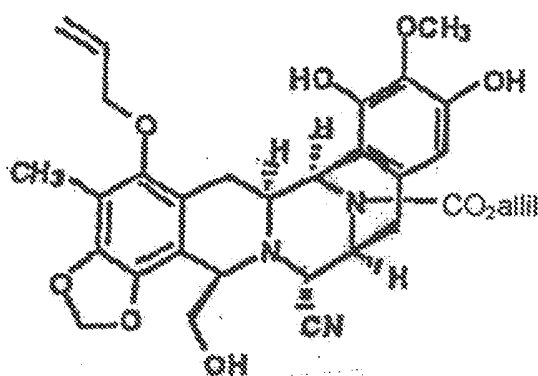
(II)

(IIIa) R = CH₃

(IIIb) R = H

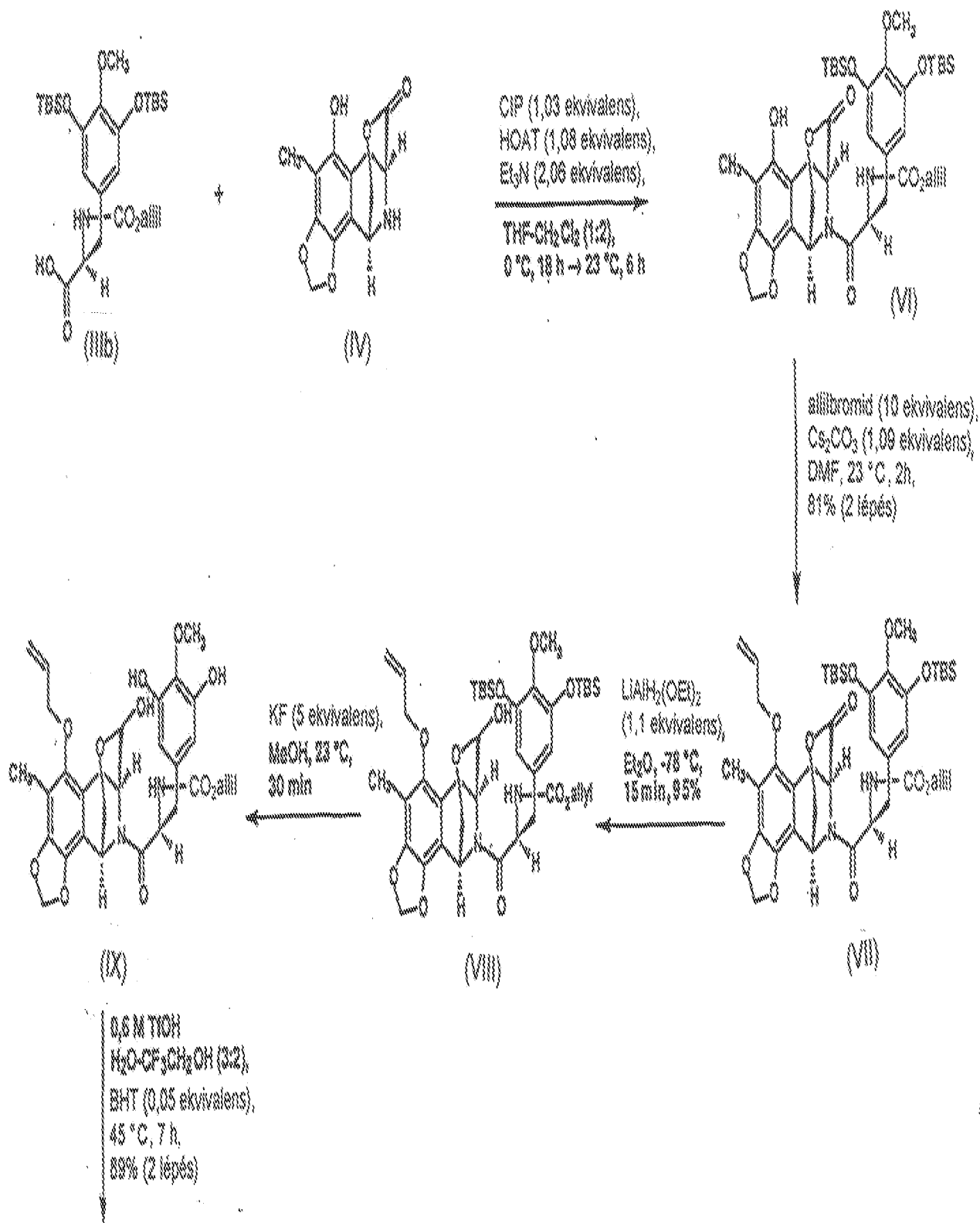


(IV)



(V)

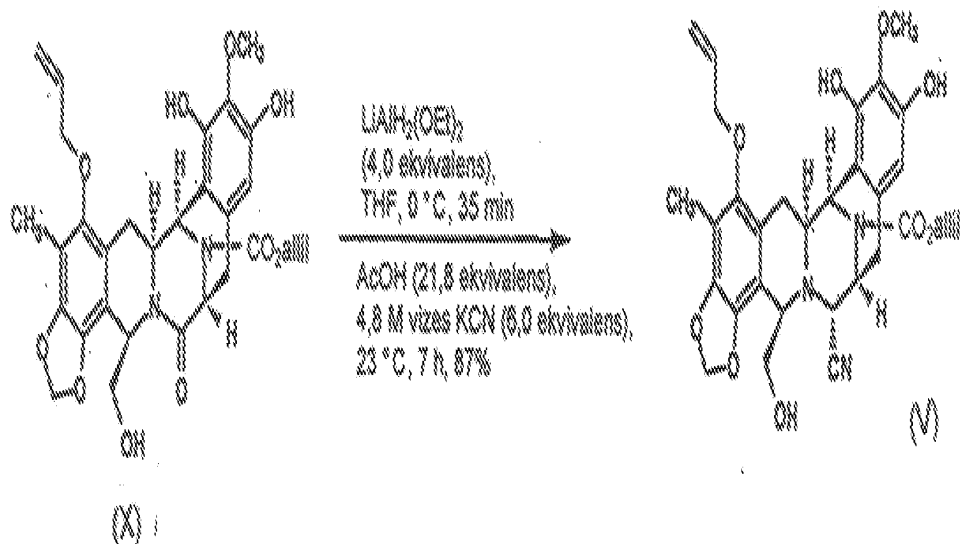
1. reakcióvázlat



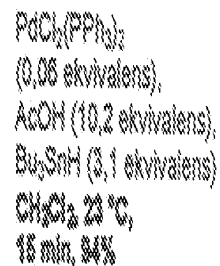
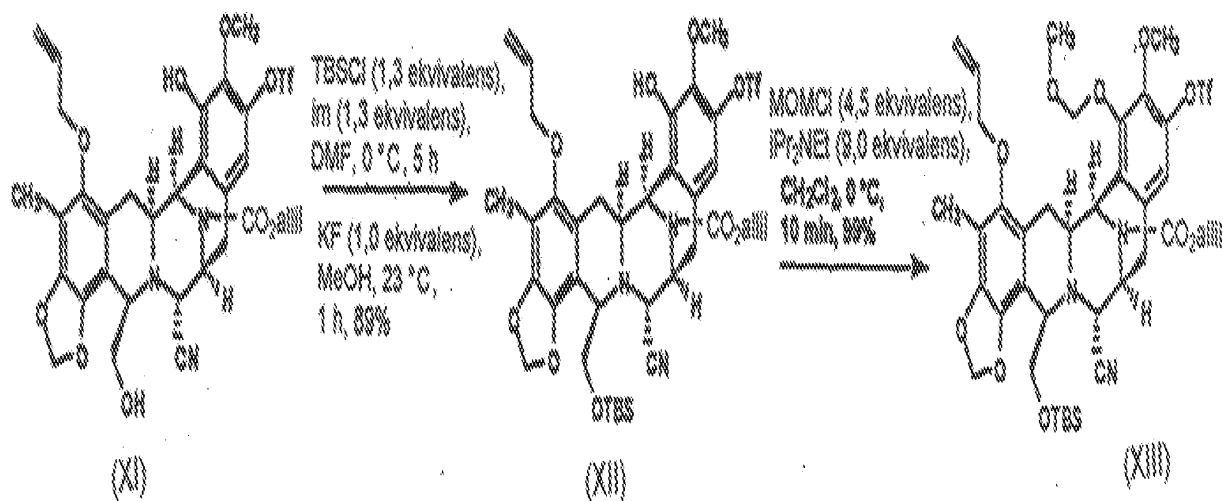
P0204221

NYOMDARÉSZLET

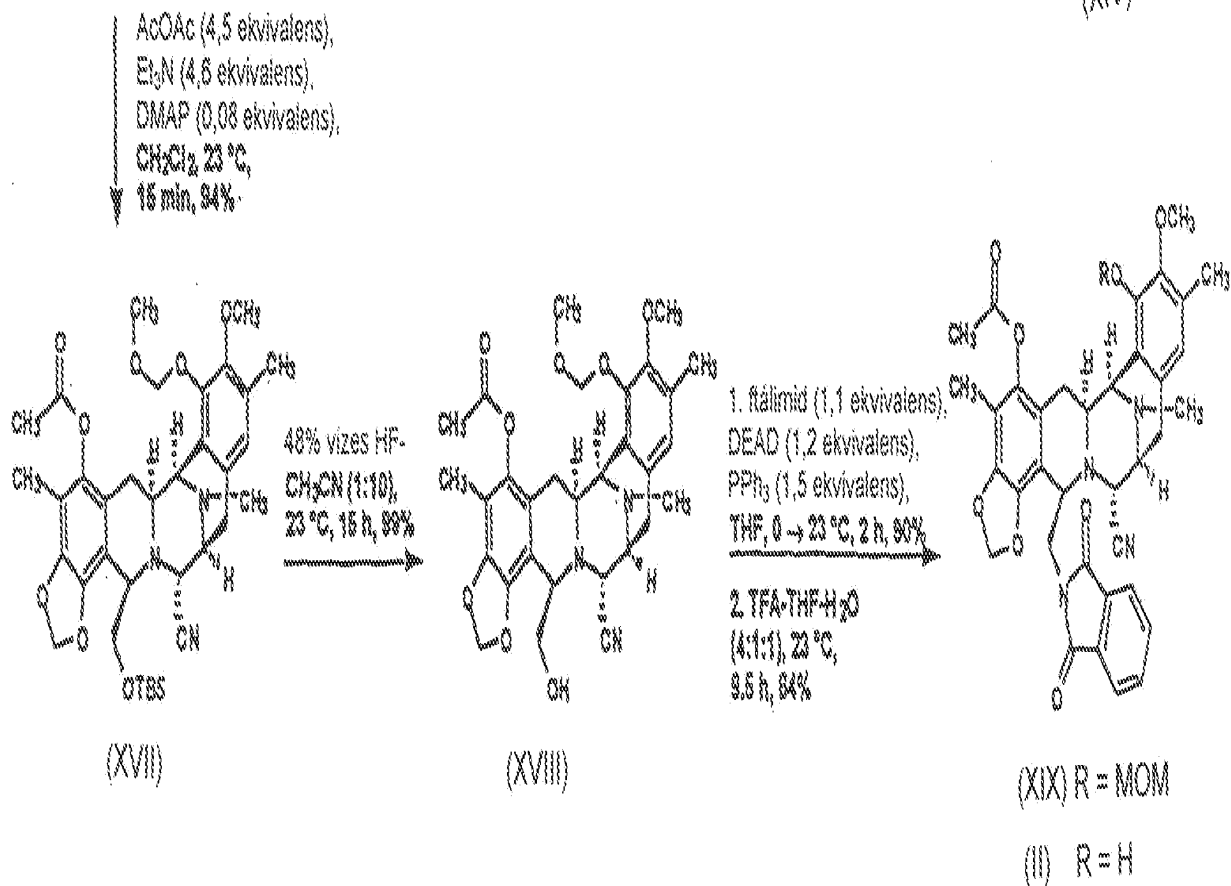
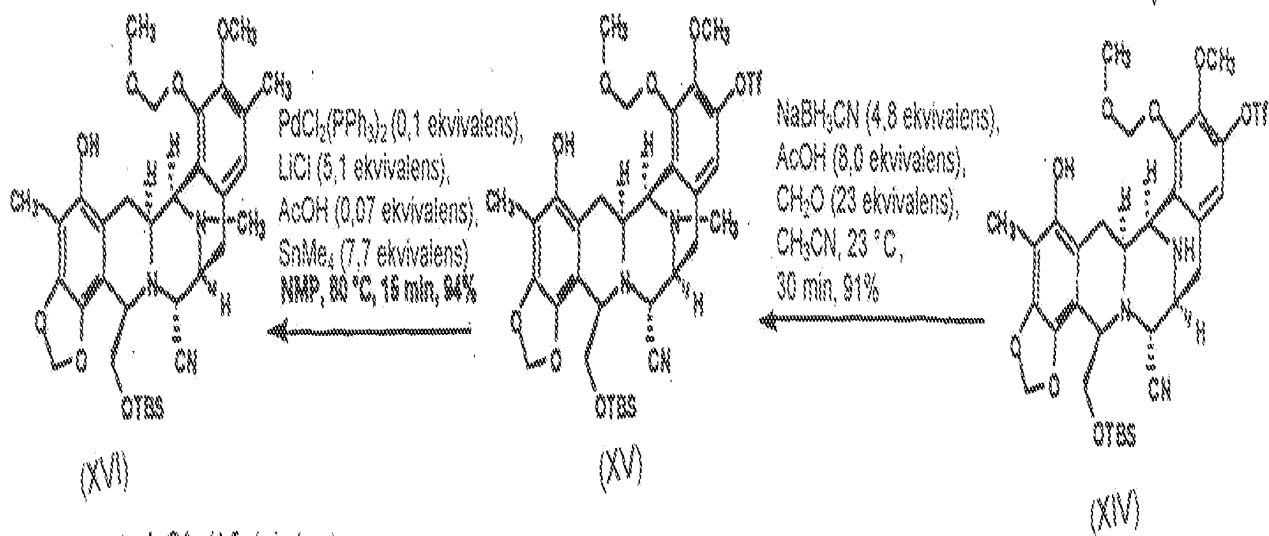
1. reakcióvázlat folytatása



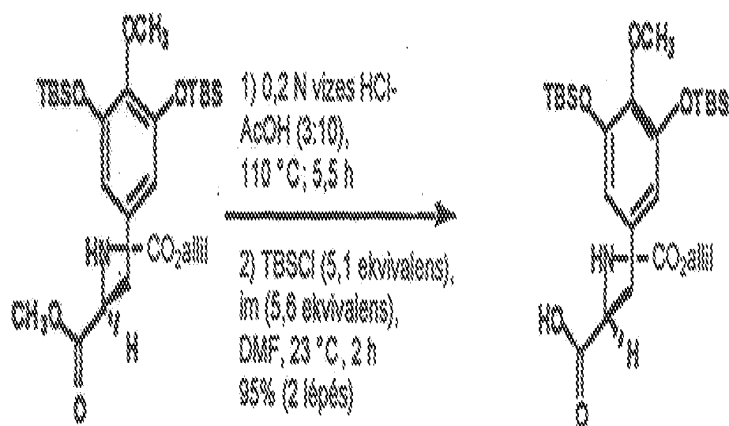
2. reakcióvázlat



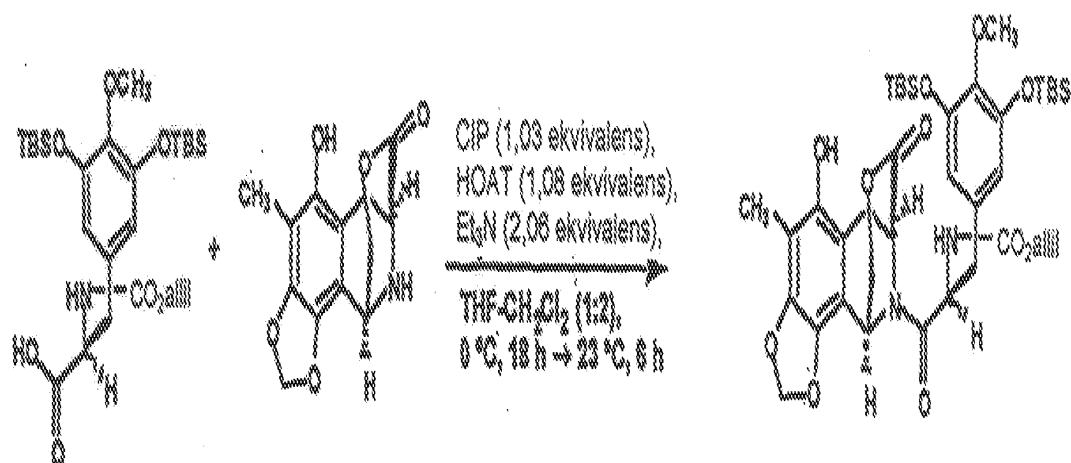
2. reakcióvázlat folytatása



3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat



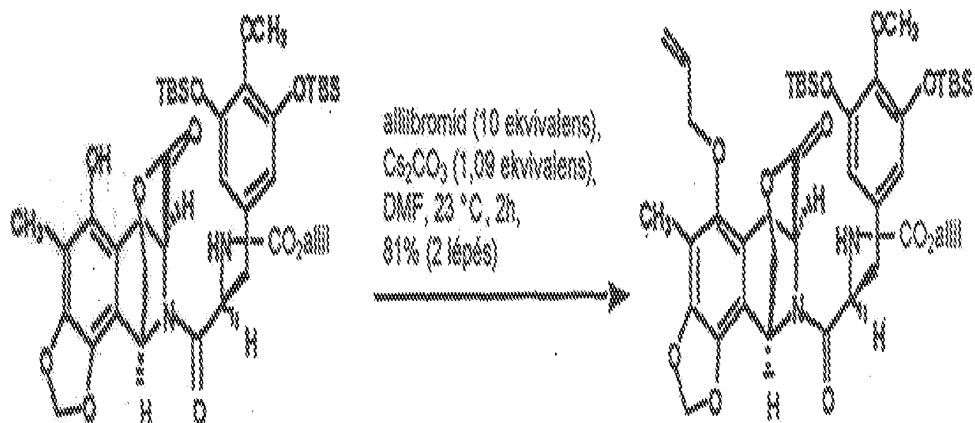
P 0 2 0 4 2 2 1

NYOMDARÉLDÁNY

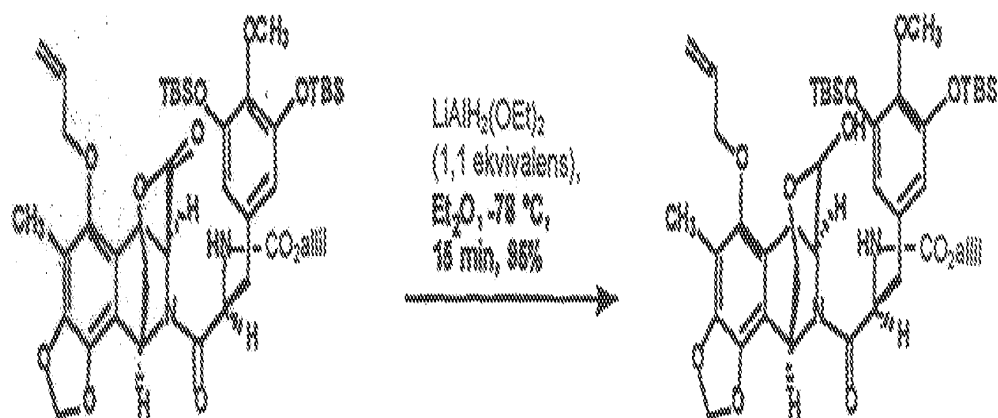
5/8

5 3 0 0 0

5. reakcióvázlat



6. reakcióvázlat



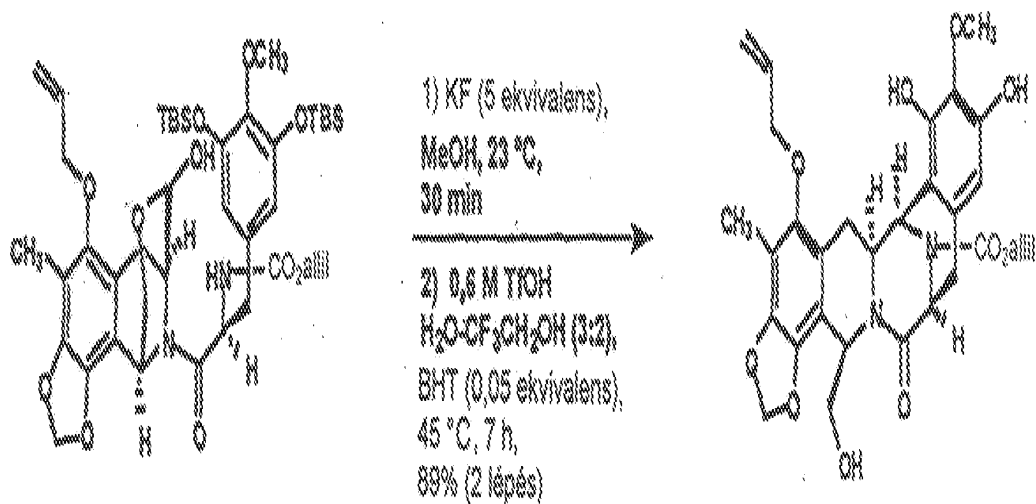
P0204221

NYOMDARÁJZ

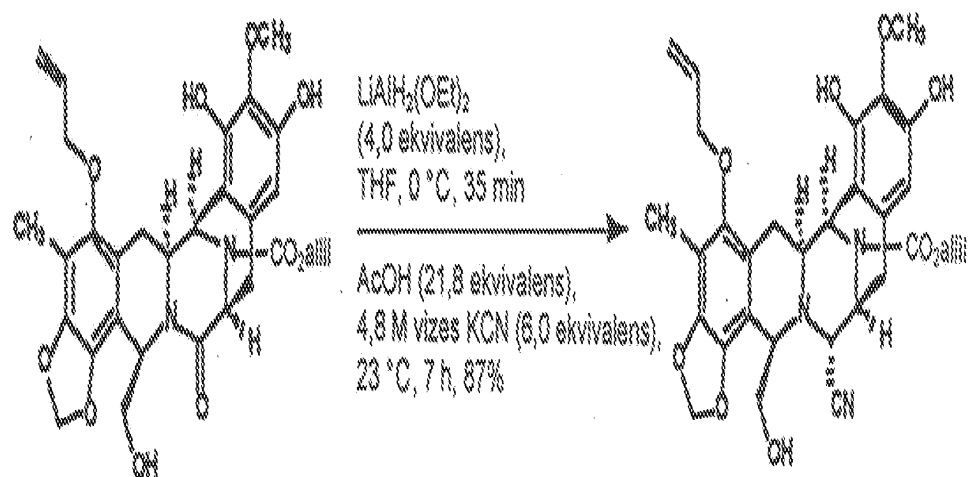
6/8

2023

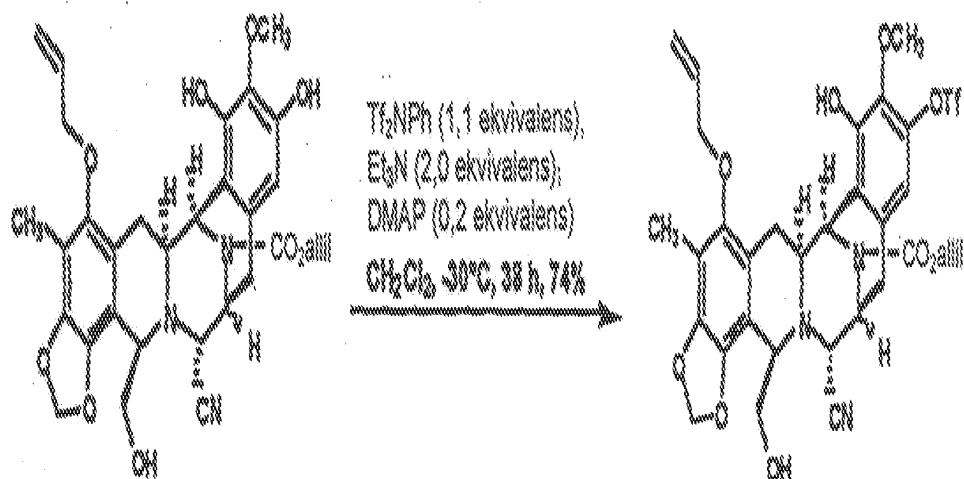
7. reakcióvázlat



8. reakcióvázlat



9. reakcióvázlat



P 0 2 0 4 2 2 1

NYOMDARAJZLÉNY

8/8

2000

2000