

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLŮVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-2683**
(22) Přihlášeno: **09.02.2001**
(30) Právo přednosti: **11.02.2000 US 2000/181795**
(40) Zveřejněno: **15.01.2003**
(Věstník č. 1/2003)
(47) Uděleno: **11.03.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **22.04.2009**
(Věstník č. 16/2009)
(86) PCT číslo: **PCT/US2001/004376**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/058905**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 498/18 (2006.01)
C07D 491/18 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 5721362; US 5721362; CZ 1999-914; CZ 1999-914; WO 0018233.
COREY ET AL., "Enantioselective total synthesis of ecteinascidin 743" J. AM. CHEM. SOC., vol. 118, no. 38, 1996, pages 9202-3; COREY ET AL., "Enantioselective total synthesis of ecteinascidin 743" J. AM. CHEM. SOC., vol. 118, no. 38, 1996, pages 9202-3; GREENE T. W. ET AL., "Protective groups in organic synthesis", New York, John Wiley & Sons, Inc. 1991, second edition, pages 77 and 83, sections 78, 79; CUEVAS C. ET AL., "Synthesis of ecteinascidin ET-743 and phthalascidin Pt-650 from Cyanosafrafin B" ORG. LETT., vol. 2, no. 16, 2000, pages 2545-2548.

(73) Majitel patentu:

PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD
COLLEGE, Cambridge, MA, US

(72) Puvodce:

Corey Elias J., Cambridge, MA, US

(74) Zástupce:

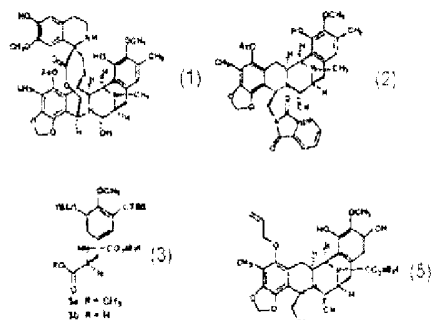
JUDr. Ing. Michal Guttmann, Nad Štolou 12, Praha 7,
17000

(54) Název vynálezu:

**Způsob syntézy meziprojektu pro
ekteinascidin a ftalascidin**

(57) Anotace:

Předložené řešení se týká účinného způsobu syntézy
sloučeniny vzorce 5, klíčového meziprojektu pro syntézu
silných protinádorových agens, ekteinascidinu 743 vzorce 1 a
ftalascidinu vzorce 2, ze snadno dostupných výchozích látek
vzorců 3b a 4, a dále způsobu syntézy ftalascidinu vzorce 2 ze
sloučeniny vzorce 5.

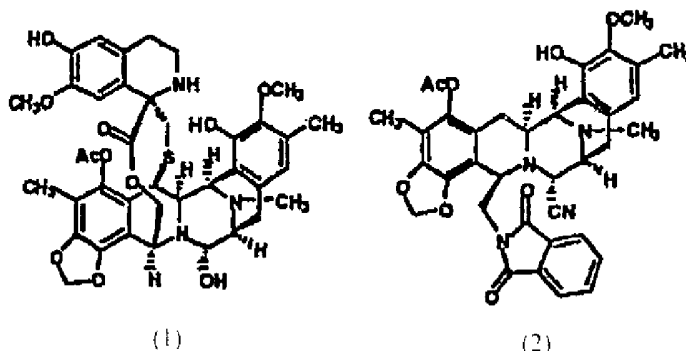
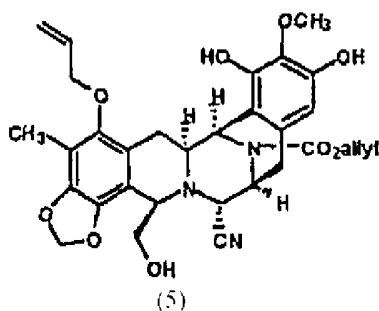


Způsob syntézy meziproduktu pro ekteinascidin a ftalascidin

Oblast techniky

5

Předložený vynález se týká účinného způsobu syntézy sloučeniny pentacyklického aminonitrilu vzorce 5, klíčového meziproduktu pro syntézu silných protinádorových agens, ekteinascidinu 743 vzorce 1 a ftalascidinu vzorce 2.

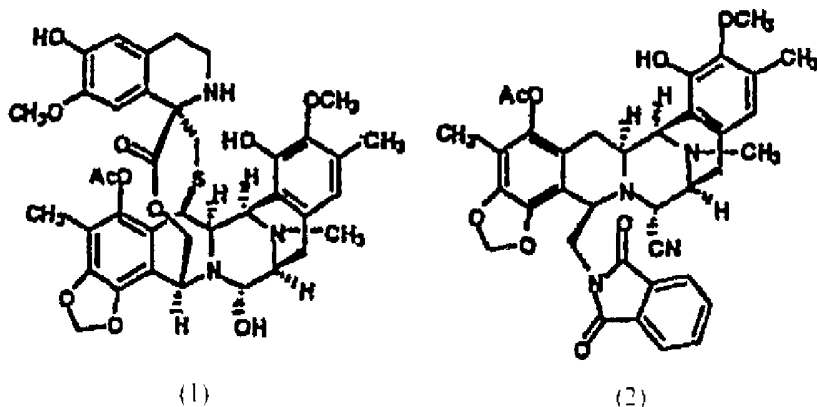


10

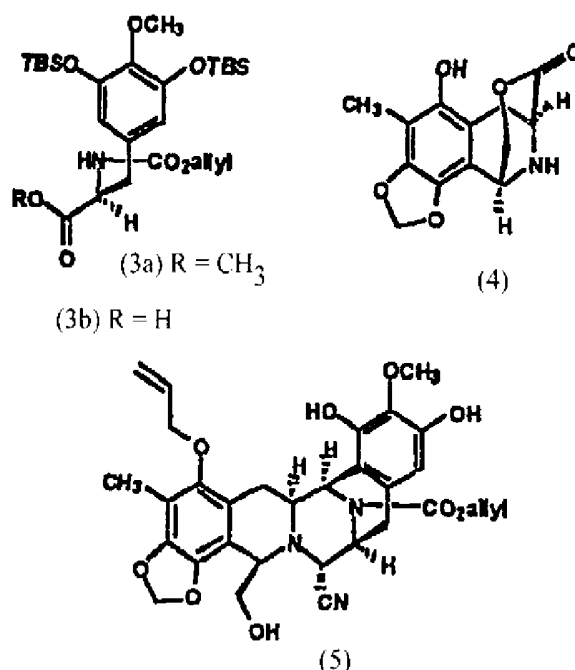
Dosavadní stav techniky

15

Ekteinascidin 743 (1, Et 743) je mimořádně silné protinádorové agens¹, získané z mořských živočichů, které je v současné době studováno v různých klinikách na lidských pacientech². Protože tato sloučenina není v dostatečném množství dostupná z přírodních zdrojů, z pláštěnců *Ecteinascidia turbinata*, je vyráběna průmyslově totální syntézou publikovanou v roce 1996³. V současné době byl připraven strukturní analog látky Et 743, sloučenina vzorce 2 (ftalascidin, Pt 650), která vlastní protinádorovou aktivitu podstatným způsobem nerozeznatelnou od sloučeniny vzorce 1⁴.



Obě sloučeniny vzorce 1 a 2 jsou připraveny z výchozích látek vzorců 3 a 4³ přes běžný penta-cyklický meziprodukt vzorce 5.



5 Syntéza sloučenin vzorce 5 byla původně prováděna³ z výchozích látek vzorců 3a a 4 v šesti-krokové syntéze s celkovým výtěžkem 35 % (průměrný výtěžek na jeden krok se pohybuje zhruba kolem 84 %). Protože by syntézy sloučenin vzorců 1 a/nebo 2 měly být v průmyslovém měřítku ekonomické, bylo třeba nalézt účinnější a reprodukovatelnější alternativní způsob vycházející ze sloučenin vzorců 2 a 3 na sloučeninu vzorce 5.

10 Vysvětlení v textu a v nárocích používaných zkratk a názvů:

- | | | |
|----|----------------|--|
| | Ac | – acetylová skupina |
| | Et | – ethylová skupina |
| | THF | tetrahydrofuran (rozpouštědlo) |
| 15 | DMF | – dimethylformamid (rozpouštědlo) |
| | Me | – methylová skupina |
| | Tf | – triflátová skupina (trifluormethansulfonát) |
| | BIIT | – butylovaný hydroxytoluen (2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylfenol) |
| | Im | – imidazol |
| 20 | iPr | – izopropylová skupina |
| | Bu | butylová skupina |
| | Ph | – fenylová skupina |
| | NMP | – N-methylpyrrolidon (rozpouštědlo) |
| | DMAP | – 4-dimethylaminopyridin |
| 25 | DEAD | – diethylazodicarboxylát |
| | TFA | – trifluoroacetylová skupina |
| | R _f | – retenční faktor |
| | R _t | – pokojová teplota |
| | TBS | – <i>tert</i> -butyldimethylsilylová skupina (rovněž se užívá zkratka TBDMS) |
| 30 | MOM | – methoxymethylová skupina. |

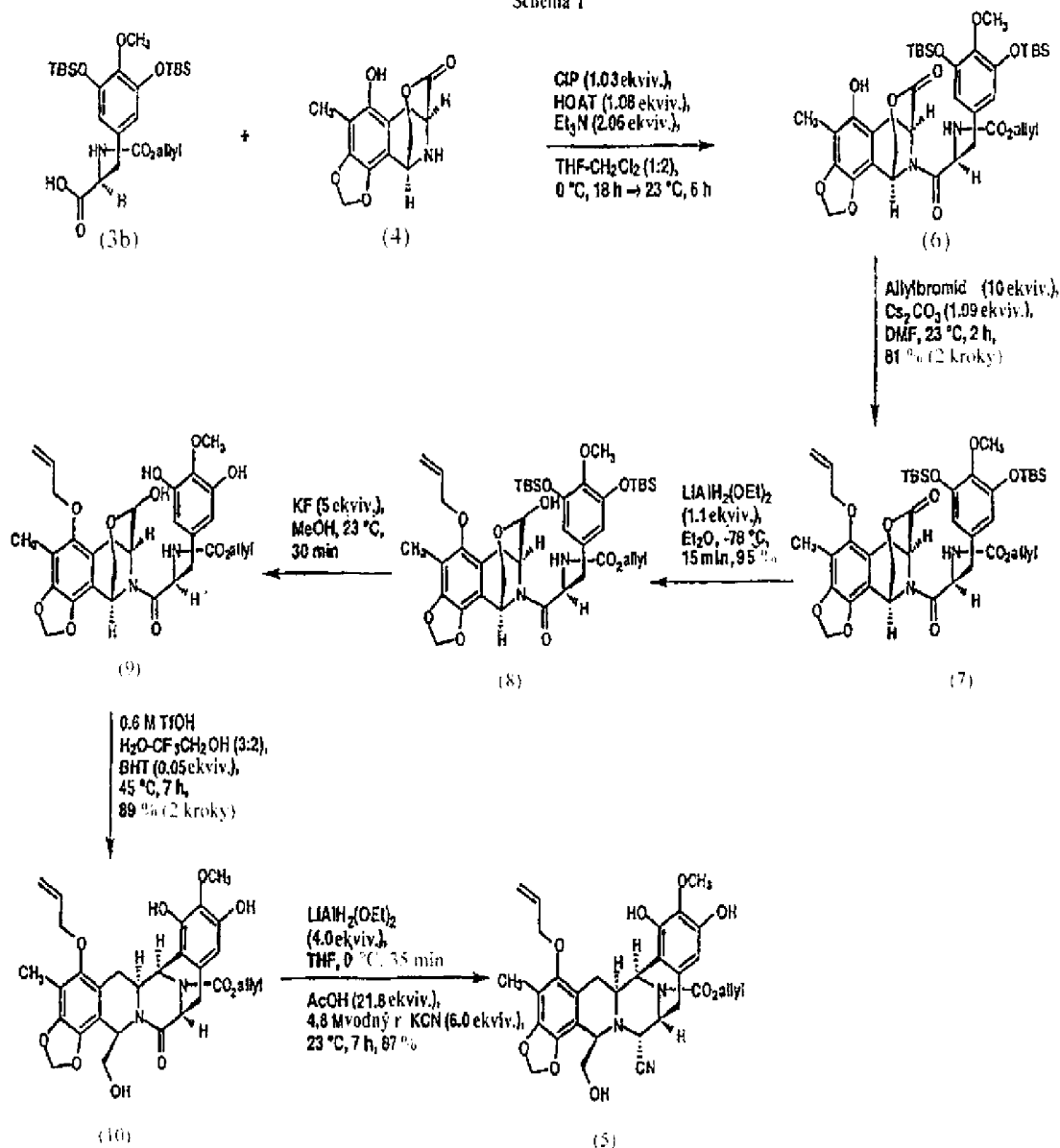
Pozn.: Všechny směsi rozpouštědel používané v schématech a v příkladech jsou vyjádřeny v objemových poměrech (obj./obj.).

5

Podstata vynálezu

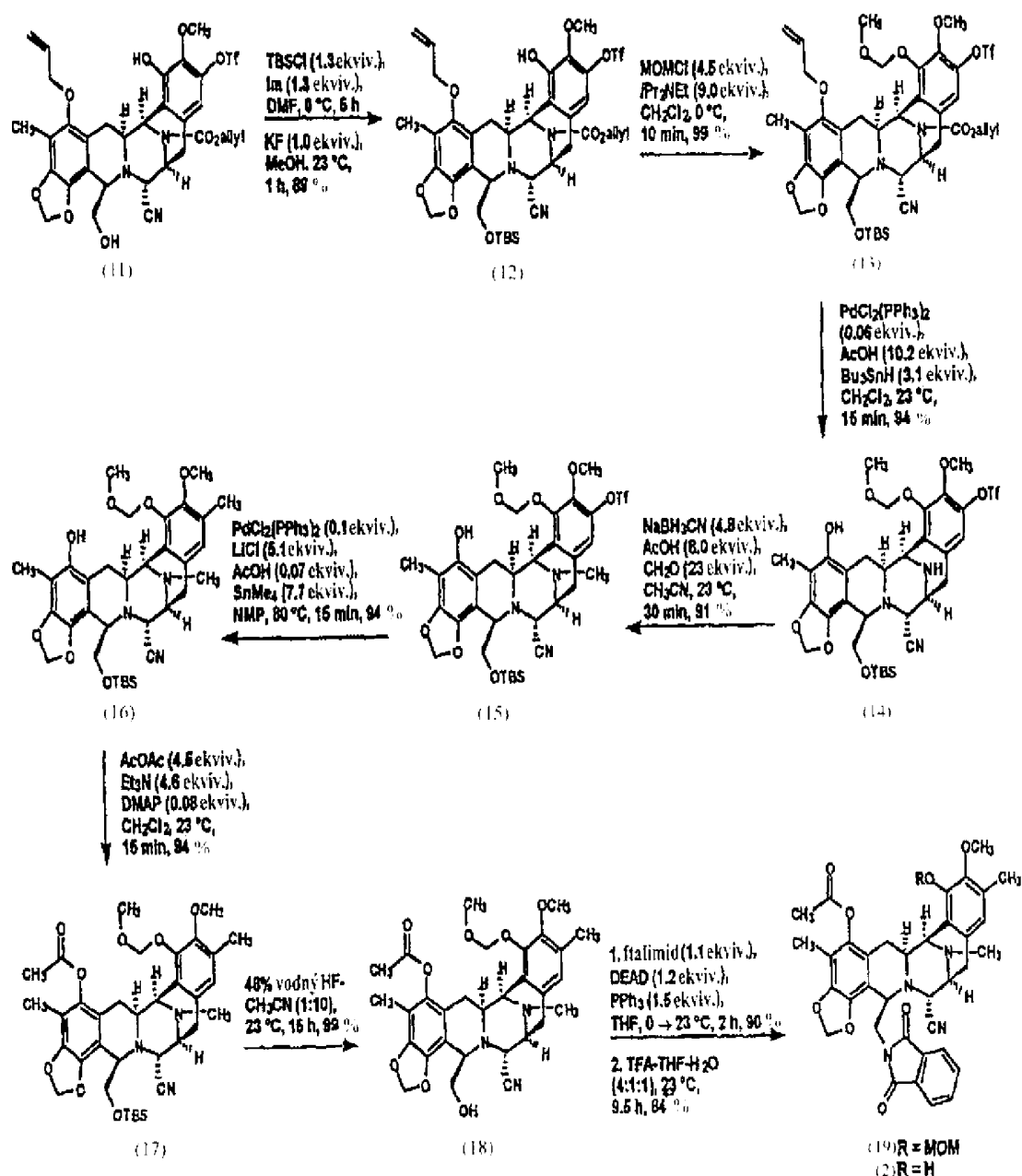
V rámci jednoho provedení poskytuje předložený vynález nový syntetický způsob přípravy mezi-
 produktu vzorce 5, který je při provedení jednodušší než původní způsob. Tento způsob využívá
 10 sloučeniny vzorce 3b³ + 4, čímž se připraví sloučenina vzorce 5 v šesti krocích s celkovým
 výtěžkem 57 % (průměrný výtěžek na jeden krok se blíží téměř 92 %). Výhodný způsob syntézy
 pentacyklu vzorce 5 je uveden ve schématu 1.⁵

Schéma 1



15 Druhé výhodné provedení podle předloženého vynálezu poskytuje nový syntetický způsob kon-
 verze pentacyklu vzorce 5 na filascidin vzorce 2, který lze provádět bez problémů a ve vysokém
 výtěžku (průměrný výtěžek na jeden krok činí 90,8 %). Tento způsob je uveden ve schématu 2
 níže.

Schéma 2



Detailní popis výhodných provedení

5

Jak je uvedeno ve schématu 1, roztok azeotropicky sušeného (C₇H₈·THF) aminolaktону vzorce 4 v THF při teplotě 0 °C se nechá po kapkách reagovat s acylačním činidlem připraveným z kyseliny vzorce 3b³ (1.03 ekviv.), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolu (HOAT, 1.08 ekviv.), hexafluorofosfátu 2-chlor-1,3 dimethylimidazolidinia (CIP, 1.03 ekviv.) a triethylaminu (2.06 ekviv.) v roztoku CH₂Cl₂ o teplotě 0 °C.⁶

10

Produkt kopulace vzorce 6, který se připraví extrakční procedurou, je allylován bez dalšího čištění reakcí v roztoku DMF o teplotě 23 °C s přebytkem allylbromidu a 1.09 ekviv. Cs₂CO₃, čímž se získá amid vzorce 7 v celkovém výtěžku 81 % ze sloučenin vzorců 3b a 4 po velmi rychlé chromatografii („flash chromatography“) na sloupci silikagelu.

15

Selektivní redukce laktonové funkce sloučeniny vzorce 7 na odpovídající laktol vzorce 8 se provádí reakcí s 1,1 ekvivalentem bisethoxydihydridohlinitanu lithného ($\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$) v etheru při teplotě -78°C po dobu 15 minut v 95% výtěžku.^{7,8} Desilylace sloučeniny vzorce 8 na sloučeninu vzorce 9 a cyklizace sloučeniny vzorce 9 (bez purifikace) pomocí 0,6M (trifluormethansulfonové kyseliny („triflic acid“) ve směsi vody a $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (3:2) při teplotě 45°C po dobu 7 hodin poskytne pentacyklický produkt vzorce 10 v celkovém výtěžku 89 % ze sloučeniny vzorce 8.

Nakonec může být laktamová funkce sloučeniny vzorce 10 čistě redukována reakcí s 4 ekvivalenty $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$ v THF při teplotě 0°C po dobu 35 minut na odpovídající cyklický aminor, který po reakci s HCN poskytne pentacyklický aminonitril vzorce 5 ze sloučeniny vzorce 10 po zrychlené chromatografii na sloupci silikagelu v celkovém výtěžku 87 %.⁹

Syntéza sloučeniny vzorce 5, která je uvedena na schématu 1 a popsána výše, je vzhledem k původně používanému způsobu¹ výhodná nejenom kvůli výrazně vyššímu celkovému výtěžku (57 oproti 35 %), ale také kvůli jednoduchosti a reprodukovatelnosti jednotlivých kroků, zejména pak kopulace amidu ($3b + 4 \rightarrow 6$) a vnitřní Pictet–Spenglerově cyklizaci ($9 \rightarrow 10$). Navíc nebyly zjištěny žádné komplikace při čištění produktu nebo provádění ve větším měřítku.

Důležitým bodem způsobu uvedeného ve schématu 1 je vysoká účinnost a selektivita $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$ u dvou redukčních kroků: $8 \rightarrow 9$ a $10 \rightarrow 5$, přičemž se počítá s tím, že toto činidlo může být výhodně používáno při syntéze mnohem častěji než doposud.

Ve schématu 2 je nejprve pentacyklický triol vzorce 5 konvertován na fenolický monotriflát vzorce 11 (tento krok není uveden) reakcí s 1,1 ekvivalentem PhNTf_2 (McMurryho činidlo), 2 ekvivalenty Et_3N a 0,2 ekvivalenty 4-dimethylaminopyridinu v CH_2Cl_2 při teplotě -30°C po dobu 38 hodin (74 %). Konverze sloučeniny vzorce 11 na mono-*t*-butyldimethylsilylether (TBS) vzorce 12 a etherifikace methoxymethylchloridem (MOMCl) poskytne sloučeninu vzorce 13 ve vysokém výtěžku.

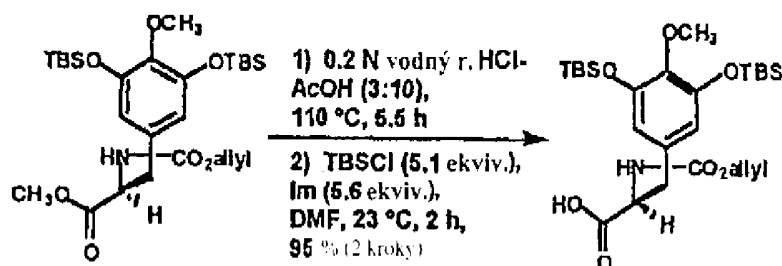
Štěpení *N*-allyloxykarbonylu a *O*-allylových skupin ve sloučenině vzorce 13 poskytne sekundární amin vzorce 14 (94 %), který se *N* methyluje na sloučeninu vzorce 15 a *C*-methyluje na sloučeninu vzorce 16. Acetylace fenolu 16 poskytne odpovídající acetát vzorce 17, který po desilylaci poskytne primární alkohol vzorce 18. Nahrazením primárního hydroxyly sloučeniny vzorce 18 Mitsunobuovou reakcí se získá ftalimid vzorce 19, který po kyselém štěpení methoxymethyletheru poskytne čistý ftalascidin vzorce 2.

Poněvadž původní syntetický způsob přípravy sloučeniny Et 743 vzorce 1 byl ověřen prováděním ve velkém měřítku, lze očekávat, že tento zlepšený způsob bude ještě použitelnějším, stejně tak jako nový způsob pro ftalascidin vzorce 2.⁴ Poněvadž ftalascidin je stabilnější než ekteínascidin 743 a podstatně lépe připravitelný, lze dokázat, že by mohl být praktičtější terapeutikem.

Předložený vynález bude dále znázorněn na příkladech, které mají pouze ilustrativní charakter a nemají nikterak omezovat rozsah předloženého vynálezu. Všechna uvedená procenta, pokud není uvedeno jinak, jsou hmotnostními procenty. Všechny uvedené teploty jsou ve stupních Celsia.

Příklady provedení vynálezu

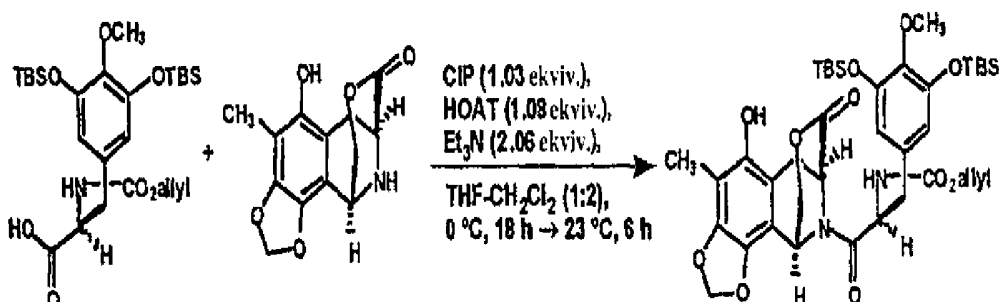
Příklad 1



5 Ester (224 mg, 0.400 mmol) se rozpustí v destilované kyselině octové (5,0 ml) a 0,2 N HCl¹⁰ (1,5 ml) a zahřívá při teplotě 110 °C. Po 5,5 hodinách se reakce koncentruje za vakua a suší repetitivní azeotropickou koncentrací s toluenem (3 x 10 ml) za vakua a rozpustí v DMF (1,0 ml). Přidá se *tert*-butyldimethylsilylchlorid (304 mg, 2,03 mmol) a imidazol (152 mg, 2,24 mmol) v pevné formě a směs se míchá při teplotě 23 °C po dobu 2 hodin. Reakce se zhasí směsí kyseliny octové a vody (2:1, 1,5 ml) a míchá po dobu 30 minut. Reakce se nalije do 0.5 M vodného roztoku kyseliny šťavelové (ethandiové) (100 ml) a extrahuje směsí ethylacetátu a hexanu (3:7, 2 x 100 ml), spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), suší siranem sodným, filtrují a koncentrují za vakua. Zbytek se čistí zrychlenou chromatografií na sloupci silikagelu (100 ml silikagelu, gradient směsí ethylacetátu a hexanu (1:1) až 0,1% kyseliny octové v ethylacetátu), čímž se získá požadovaný produkt ve formě výrazně čistého viskózního oleje (204.6 mg, 95 %).

20 R_f 0.10 (ethylacetát); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.25 (br 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}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 (bez příměsí) 3438 (m), 3331 (m), 3088 (m v br), 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 analýza byla provedena po derivatizaci pomocí diazomethanu, čímž se vytvořil methylester (ChiralPak AD, 1% izopropanol v hexanu, průtokové množství: 1.0 ml/min, $\lambda = 226$ nm), 96% ee, $R_t = 11.1$ minut (majoritní), 9.2 minut (minoritní); HRMS (FAB), $[\text{m}+1]/z$ vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{NSi}$: 540.2813. Zjištěno 540.2823; $[\alpha]_D^{25} +18.8^\circ$ (c 1.0, methylenchlorid).

Příklad 2

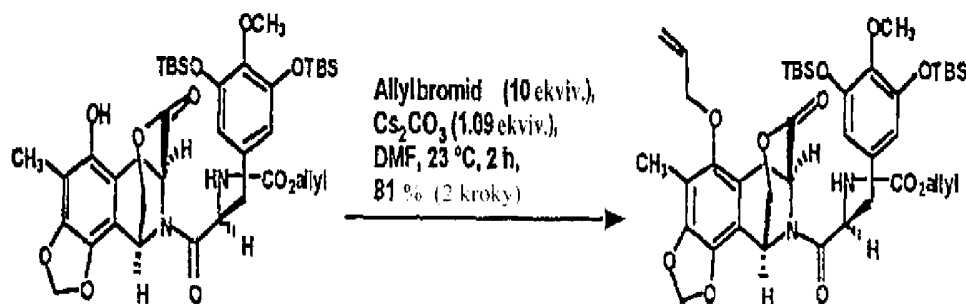


35 Amin (100.0 mg, 0.380 mmol) se suší azeotropickou koncentrací za vakua se směsí THF a toluenu (5 ml) (2:3) a rozpustí v THF (1,5 ml) a ochladí na teplotu 0 °C. V jiné nádobě se suší za vakua kyselina (211,7 mg, 0,392 mmol) a 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (55,8 mg, 0,410 mmol) azeotropickou koncentrací se směsí THF a toluenu (5 ml) (2:3) a rozpustí v methylenchloridu

(1.5 ml). Do této baňky se přidá hexafluorofosfát 2-chlor-1,3-dimethylimidazolidinia (109.3 mg, 0.392 mmol) v pevné formě a přes stříkačku triethylamin (109 μ l, 0.782 mmol), čímž se získá čirý tmavě žlutý roztok. Tato směs se míchá při teplotě 23 °C po dobu 3 minut a pak ochladí na teplotu 0 °C a kanyluje do baňky obsahující amin. K převedení zbytků v baňce se použije methylenchlorid (1.5 ml). Reakce se zředí ethylacetátem (6 ml) a částečně koncentruje za vakua kvůli odstranění methylenchloridu. Roztok se nalije do 0.5 M vodného roztoku kyseliny octové (100 ml), extrahuje směsí ethylacetátu a hexanů (3:7, 100 ml) a promývá nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml). Vodná vrstva se znovu extrahuje směsí ethylacetátu a hexanů (3:7, 100 ml) a spojené organické vrstvy se suší síranem sodným, filtrují a koncentrují za vakua, čímž se získá čirý film (~300 mg). Tento zbytek se použije bez dalšího čištění, látka může být čištěna zrychlenou chromatografií na sloupci silikagelu (100 ml silikagelu, gradient 1:3 až 2:3 ethylacetátu a hexanů), nicméně díky rozkladu látky na silikagelu se výtěžek pohybuje kolem 50 %.

R_f 0.36 (2:3 ethylacetát a hexany); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (směs karbamátu a rotamerů amidu) 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 (br 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 (br s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.15 (s, 6H), 0.06 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (směs karbamátu a rotamerů amidu) 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 (bez příměsí) 3406 (w br), 3319 (w br), 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} ; HRMS (ESI), $[\text{M}+1]^+/z$ vypočteno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{57}\text{O}_{11}\text{N}_2\text{S}_2$: 785.3501. Zjištěno 785.3469; $[\alpha]_D^{25} +20.5^\circ$ (c 1.0, chloroform).

Příklad 3

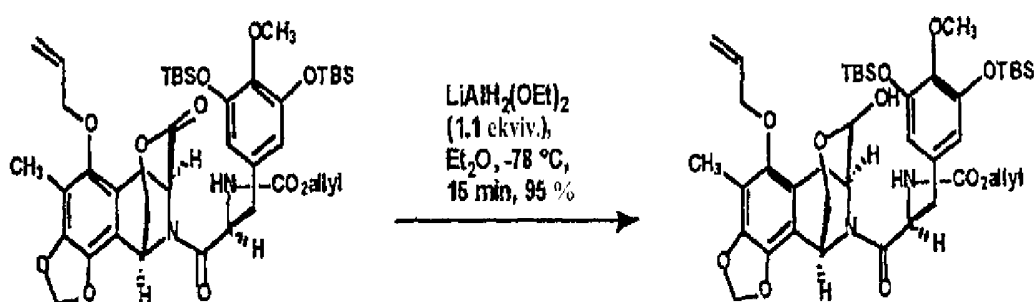


Fenol (~300 mg, 0.380 mmol) se suší azeotropickou koncentrací s toluenem (5 ml) za vakua a rozpustí v DMF (15 ml). Přes stříkačku se přidá allylbromid (330 μ l, 3.82 mmol) a uhličitan cesný v pevné formě (134.7 mg, 0.413 mmol), který je sušený za vakua a mírného zahřevu. Reakce se míchá při teplotě 23 °C po dobu 2 hodin, nalije do vody (300 ml), extrahuje směsí ethylacetátu a hexanu (1:4, 2 x 150 ml), promyje nasyceným roztokem vodného chloridu sodného (100 ml), suší síranem sodným, filtruje a koncentruje za vakua. Zbytek se čistí zrychlenou chromatografií na sloupci silikagelu (75 ml silikagel, gradient ethylacetátu a hexanů (1:4 až 3:7)), čímž se získá požadovaný produkt ve formě výrazně čistého filmu (252.9 mg, 81 % pro dva kroky). Tato látka je také nestabilní na silikagelu a k dosažení požadovaného výtěžku je třeba rychlá chromatografie.

R_f 0.47 (ethylacetát a hexany (2:3)); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (směs karbamátu a rotamerů amidu) 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}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (směs karbamátu a rotamerů amidu) 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, 39.9, 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 (bez příměsí) 3306 (w br), 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 (ESI), $[m+H]^+/z$ vypočteno pro $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{O}_{11}\text{N}_2\text{Si}_2$: 825, 3814. Zjištěno 825,3788; $[\alpha]_D^{24} +21.7^\circ$ (c 1.0, chloroform).

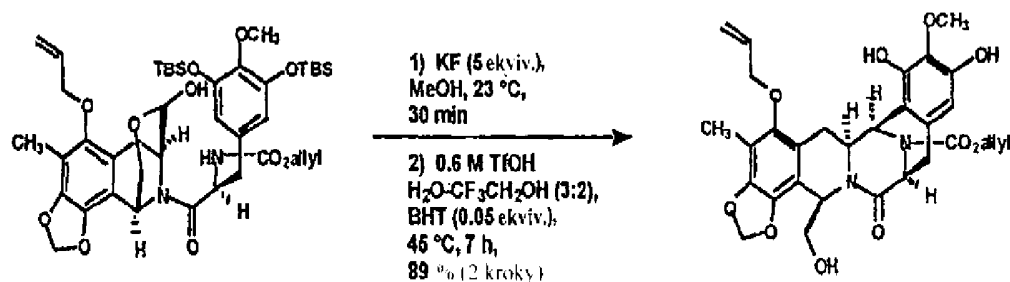
Příklad 4



Lakton (354.1 mg, 0.429 mmol) se suší azeotropickou koncentrací s toluenem (10 ml) za vakua, rozpustí v diethyletheru (8.0 ml) a ochladí na teplotu -78°C v lázni ze suchého ledu a acetonu. 0.10 M Roztok $\text{LiAlH}_4(\text{OEt})_2$ (4.7 ml, 0.47 mmol)¹¹ se po kapkách přidává po spodní straně baňky po dobu 2 minut. Reakce se míchá při teplotě -78°C po dobu 15 minut a pak se za intenzivního míchání nalije světle žlutý roztok do 0.1N HCl (50 ml) při teplotě 0°C . Tento roztok se extrahuje diethyletherem (2 x 75 ml), promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), suší síranem sodným, filtruje a koncentruje za vakua. Zbytek se čistí zrychlenou chromatografií (150 ml silikagel, gradient ethylacetátu a hexanů (3:7, 2:3 až 1:1), čímž se získá požadovaný produkt ve formě výrazně čistého filmu (339.0 mg, 95 %).

R_f 0.20 (směs ethylacetátu a hexanů (2:3)); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (směs anomerů, rotamerů karbamátu a amidu) 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 (směs anomerů, rotamerů karbamátu a amidu) 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 (bez příměsí) 3406 (m br), 3325 (m br), 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 (ESI), $[m+H]^+/z$ vypočteno pro $\text{C}_{42}\text{H}_{63}\text{O}_{11}\text{N}_2\text{Si}_2$: 827, 3970. Zjištěno 827,4009; $[\alpha]_D^{25} -1.5^\circ$ (c 1.0, chloroform).

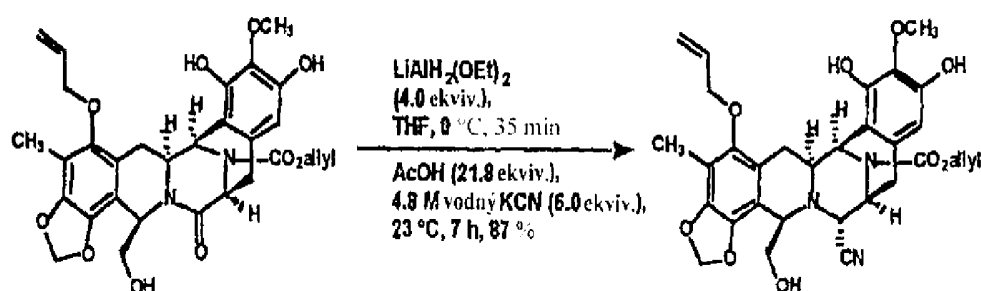
Příklad 5



Laktol (316,3 mg, 0,382 mmol) se rozpustí v methanolu (3,8 ml) syčeném dusíkem. Přidá se bezvodý fluorid draselný v pevné formě (110,3 mg, 1,90 mmol) a baňka se evakuuje a napustí dusíkem. Reakční směs se míchá při teplotě 23 °C po dobu 30 minut a světle růžová směs se zředí toluenem (5 ml) a koncentruje za vakua. Zbytek se rozpustí v 2,2,2-trifluorethanolu (15 ml) syčeném dusíkem a přidá se butylovaný hydroxytoluen (4,3 mg, 0,02 mmol) v pevné formě. Do baňky se přidá 1,0M vodný roztok trifluormethansulfonové kyseliny¹² (23 ml) a baňka se znovu evakuuje a napustí dusíkem. Roztok se míchá při teplotě 45 °C v olejové lázni po dobu 7 hodin. Směs se částečně koncentruje za vakua k odstranění alkoholu a nalije se do ní 80% nasycený vodný roztok chloridu sodného (100 ml), extrahuje ethylacetátem (2 x 100 ml), promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), suší síranem sodným, filtruje a koncentruje za vakua. Zbytek se čistí zrychlenou chromatografií na sloupci silikagelu (100 ml silikagel, směs methanolu a methylenchloridu (5:95)), čímž se získá požadovaný produkt ve formě výrazně čisté bílé pevné látky (198,5 mg, 89 %). Krystalizaci z toluenu se získají krystaly.

Teplota tání: 130 °C (rozkl.); R_f 0,11 (směs methanolu a methylenchloridu (5:95)); ¹H NMR (400 MHz, aceton-d₆) δ (směs rotamerů karbamátu) 8,34 (br s, 1H), 8,32 (br 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, 2,34 (m, 1H), 2,11 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, aceton-d₆) δ (směs rotamerů karbamátu) 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 (KBr) 3400 (s br), 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 (ESI), [m+H]⁺/z vypočteno pro C₃₀H₃₅O₁₀N₂: 581,2135. Zjištěno 581,2112; [α]_D²⁵ 27,2° (c 0,50, methanol).

Příklad 6

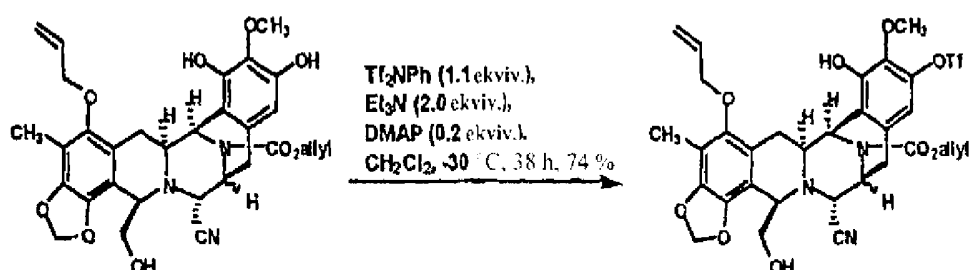


Amid (198,0 mg, 0,341 mmol) se suší azeotropickou koncentrací s toluenem (10 ml) za vakua, rozpustí v THF (10 ml) a ochladí na teplotu 0 °C. 0,20M Roztok LiAlH₄(OEt)₂ (6,8 ml, 1,36 mmol)¹³ se po kapkách přidává po dobu 10 minut. Reakce se míchá při teplotě 0 °C po dobu

35 minut, čímž se získá karbinolamin. R_f 0,59 (směs ethylacetátu a hexanů (4:1)). Kvůli zhasení reakce se přidá nejprve kyselina octová (425 μ l, 7,44 mmol), pak se přidá 4,8 M vodný roztok kyanidu draselného (425 μ l, 7,44 mmol), pak se přidá 4,8 M vodný roztok kyanidu draselného (425 μ l, 2,04 mmol), bezvodý síran sodný (2,5 g, 17,6 mmol) a Celit® (6 ml), aby se dokončila konverze na amino–nitril a precipitace hlinitých soli (bylo pozorováno bublání). Po 5 minutách se reakce zahřeje na teplotu 23 °C a míchá po dobu 7 hodin. Suspenze se filtruje přes vrstvu Celitu®, eluuje ethylacetátem (100 ml). Tento roztok se koncentruje za vakua a čistí zrychlenou chromatografií na sloupci silikagelu (100 ml silikagelu, směs ethylacetátu a hexanů (2:1)), čímž se získá požadovaný produkt ve formě výrazně čisté bílé pěny (175,6 mg, 87 %).

R_f 0,31 (směs ethylacetátu a hexanů (4:1)); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (směs rotamerů karbamátu) 6,43 (br 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}C NMR (101 MHz, CDCl_3) (směs rotamerů karbamátu) 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 (čistý) 3369 (m br), 2931 (m br), 1688 (m), 1500 (w), 1463 (m), 1463 (s), 1375 (m), 1325 (m), 1294 (m), 1269 (m), 1106 (s), 1063 (m), 994 (m), 956 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI), $[\text{m}+\text{H}]/z$ vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_9\text{N}_3$: 592,2295. Zjištěno 592,2316; $[\alpha]_D^{25} +30,4^\circ$ (c 1,0, chloroform).

Příklad 7



Fenol (170,0 mg, 0,287 mmol) se suší azeotropickou koncentrací s toluenem (10 ml) za vakua a rozpustí v methylenchloridu (3,0 ml). Přidá se triethylamin (80 μ l, 0,574 mmol) a 4–dimethylaminopyridin (7,0 mg, 0,0574 mmol) a roztok se ochladí na teplotu -30°C v lázni ze suchého ledu a acetonitrilu. Přidá se *N*–fenyltrifluormethansulfonimid (113,5 mg, 0,318 mmol) v pevné formě a reakce se míchá při teplotě -30°C v přístroji Cryobath® po dobu 38 hodin. Směs se nalije do směsi nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a nasyceného vodného roztoku chloridu sodného (100 ml), extrahuje methylenchloridem (2 x 75 ml), suší síranem sodným, filtruje a koncentruje za vakua. Zbytek se čistí zrychlenou chromatografií na sloupci silikagelu (100 ml silikagelu, gradient ethylacetátu a hexanů (2:3 až 3:4)), čímž se získá požadovaný produkt ve formě výrazně čistého filmu (153,4 mg, 74 %).

R_f 0,18 (směs ethylacetátu a hexanů (2:3)); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (směs rotamerů karbamátu) 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 (směs rotamerů karbamátu) 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, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ standardní pik při -153.0 ppm, CDCl_3) δ (směs rotamerů karbamátu) -74.02 , -74.01 ; FTIR (čistý) 3325 (w br), 2949 (w br), 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 (ESI), $[\text{m}+\text{H}]/z$ vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{O}_{11}\text{N}_3\text{SF}_3$: 724.1788. Zjištěno 724.1803; $[\alpha]_D^{20}$ $+34.3^\circ$ (c 1.0, chloroform).

Literatura

Následující publikace poskytují rozšířené informace a jsou zde uvedeny jako odkaz.

- (1) Pionýrské výzkumy v této oblasti provedl Prof. Kenneth L. Rinehart a jeho skupina. Viz (a) Rinehart, K. L.; Shield, L. S. v *Topics in Pharmaceutical Sciences*, eds. Breimer, D. D.; Crommelin, D. J. A.; Midha, K. K. (Amsterdam Medical Press, Noordwijk, The Netherlands), 1989, pp. 613. (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.; Grimmelhuijzen, C. J. P.; Gäde, G. *J. Nat. Prod.* 1990, 53, 771. (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.* 1990, 62, 1277. (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.* 1990, 55, 4512. (e) Wright, A. E.; Forleo, D. A.; Gunawardana, G. P.; Gunasekera, S. P.; Koehn, F. E.; McConnell, O. J. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4508. (f) Sakai, R.; Rinehart, K. L.; Guan, Y.; Wang, H. *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 11456.
- (2) (a) *Business Week*, 13 September 1999, p. 22. (b) *Science* 1994, 266, 1324.
- (3) Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9202.
- (4) Martinez, E. J.; Owa, T.; Schreiber, S. L.; Corey, E. J. *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 3496.
- (5) Viz Myers, A. G.; Kung, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 10828, jiný přístup k syntéze sloučenin majících struktury jako např. vzorec (5).
- (6) Pro metodologii kopulace karboxylové kyseliny a aminu za použití CIP viz: (a) Akaji, K.; Kuriyama, N.; Kimura, T.; Fujiwara, Y.; Kiso, Y. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3177. (b) Akaji, K.; Kuriyama, N.; Kiso, Y. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3315. (c) Akaji, K.; Kuriyama, N.; Kiso, Y. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3350.
- (7) Činidlo $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$ bylo připraveno přidáním 1,0M roztoku LiAlH_4 v etheru do roztoku 1 ekvivalentu ethylacetátu při teplotě 0°C a míchání při teplotě 0°C po dobu 2 hodin těsně před přidáním; viz: Brown, H. C.; Tsukamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1089.
- (8) Všeobecné odkazy na redukci laktonů viz: (a) Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron*, 1979, 35, 567. (b) Cha, J. S. *Org. Prep. Proc. Int.*, 1989, 21 (4), 451. (c) Seyden-Penne, *J. Reduction by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*; 2nd Ed.; Wiley VCH: New York, 1997; Section 3.2.5.
- (9) Pro obecné odkazy na redukci amidu hydridem viz odkaz 7 a také Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 9361.
- (10) Připravené z vody syčené dusíkem.

(11) Toto činidlo bylo připraveno přidáním 1.0 M roztoku tetrahydridohlinitanu lithného v Et₂O (1 ekvív.) do roztoku ethylacetátu (1 ekvív.) v Et₂O při teplotě 0 °C. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 2 hodiny a určitý podíl tohoto činidla byl používán pro redukci laktonu. Brown, H. C.; Tsukamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 1089.

(12) Připravené z vody syčené dusíkem.

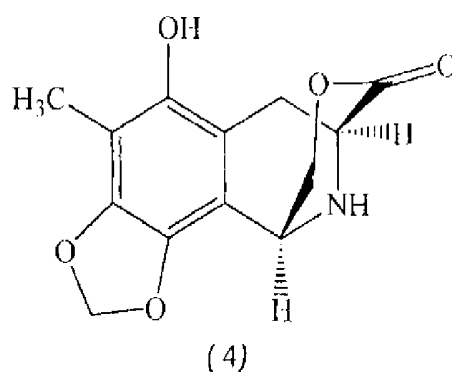
(13) Viz odkaz citovaný v odkazu 11.

Předložený vynález byl detailně popsán včetně výhodných provedení. Ale je možné, aby odborná veřejnost po posouzení předloženého vynálezu provedla modifikace a/nebo zlepšení předloženého vynálezu, avšak zůstala v rozsahu a charakteru tohoto vynálezu, který je plně definován patentovými nároky.

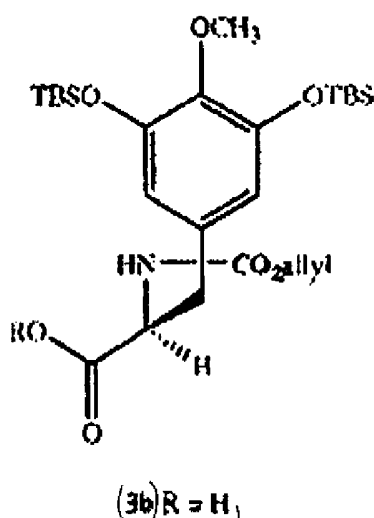
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy meziprojektu kekteinascidinu 743, **vyznačující se tím**, že zahrnuje kroky:

(a) sloučení aminolaktonu 4:

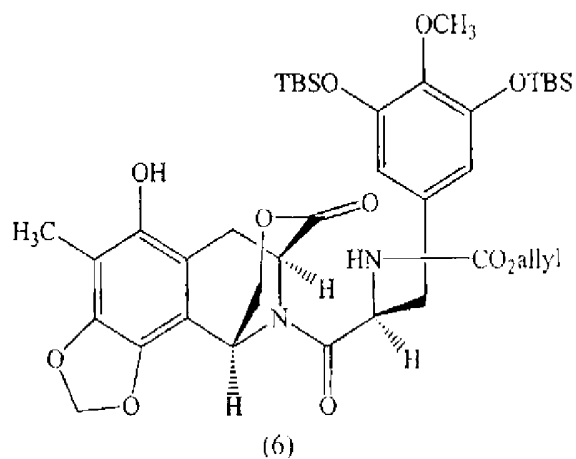


s acylačním činidlem připraveným ze sloučeniny 3b:

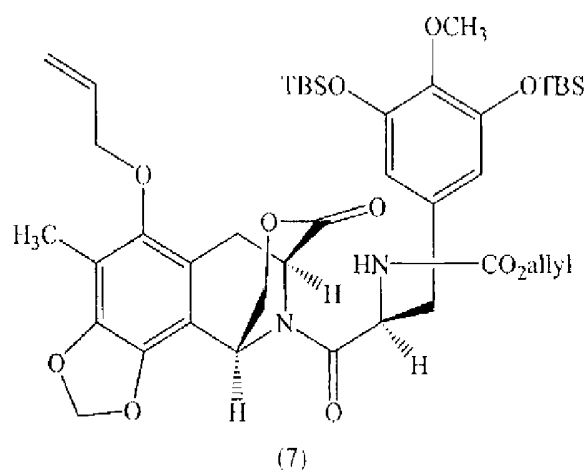


kde TBS znamená t-butyldimethylsilylovou skupinu,

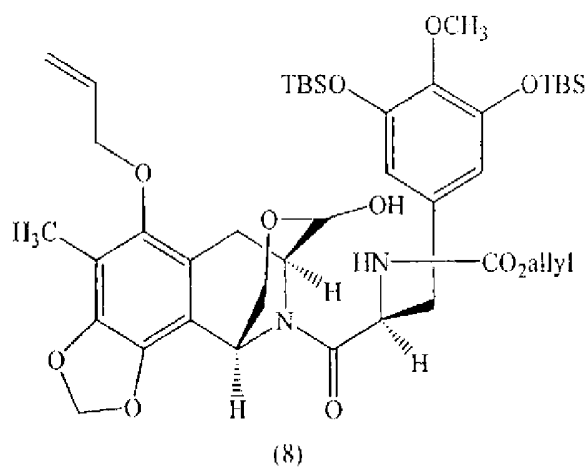
za vzniku produktu kopulace vzorce 6:



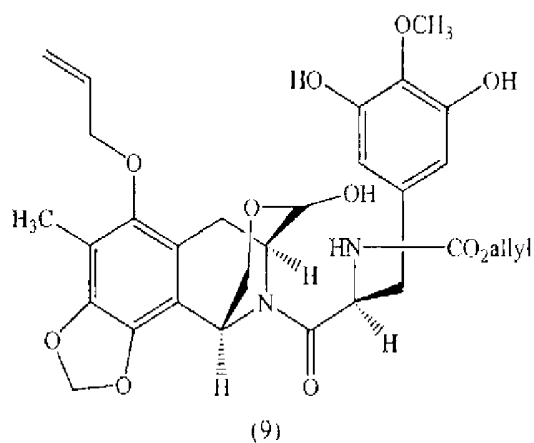
(b) reakci sloučeniny vzorce 6 s allylbromidem za vzniku amidu vzorce 7:



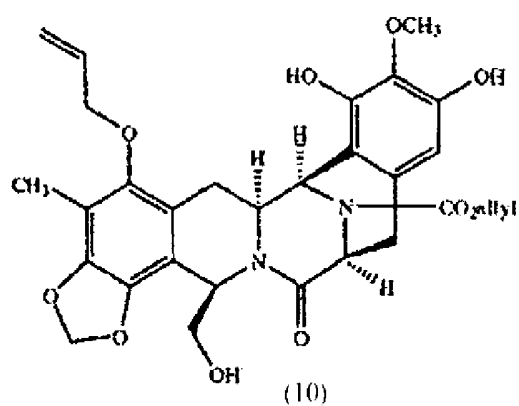
5 (c) redukcí laktonu vzorce 7 na odpovídající laktol vzorce 8:



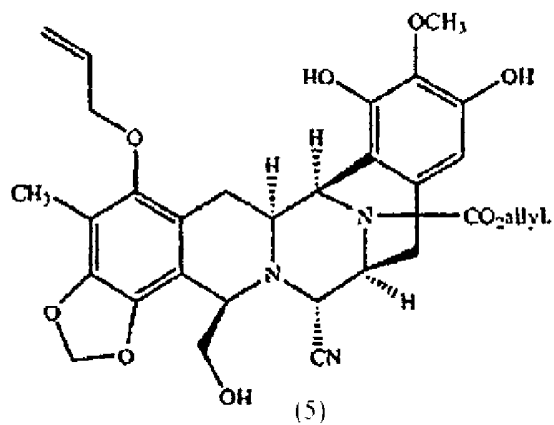
(d) desilylaci sloučeniny vzorce 8 na sloučeninu vzorce 9:



(e) cyklizaci sloučeniny vzorce 9 na sloučeninu vzorce 10:

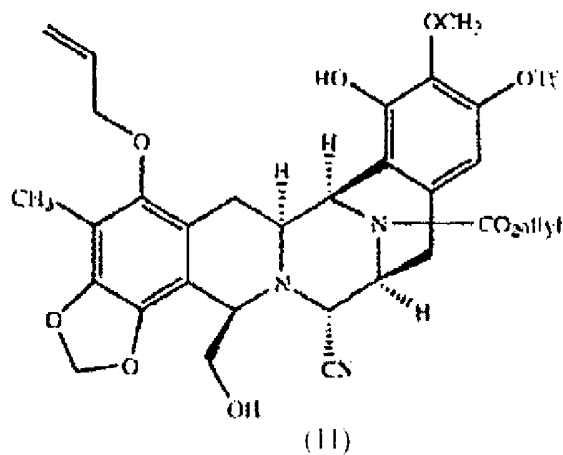


- 5 (f) redukcí laktamu ve sloučenině vzorce 10 na odpovídající cyklický aminor, který po reakci s HCN poskytne pentacyklický aminonitril vzorce 5:



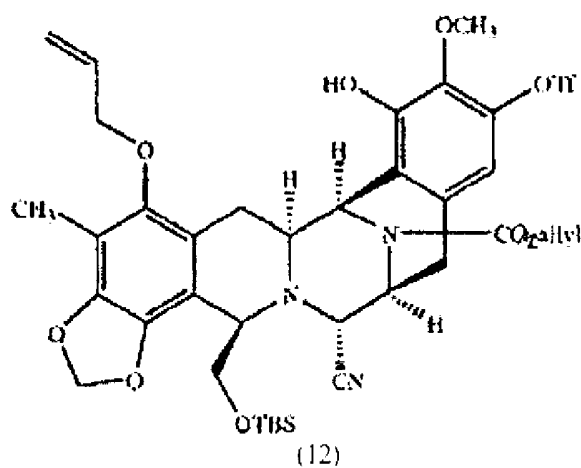
2. Způsob podle nároku 1, na přípravu fialascidinu, **vyznačující se tím**, že dále zahrnuje kroky:

- 5 (g) konverzi sloučeniny vzorce 5 na sloučeninu vzorce 11 působením PhNTf_2



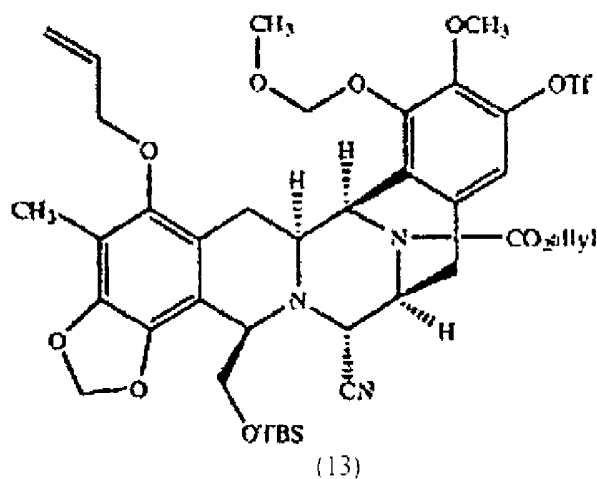
kde Tf znamená triflátovou skupinu a Ph fenylovou skupinu,

- (h) konverzi sloučeniny 11 na mono t-butyldimethylsilyl (TBS) ether vzorce 12:

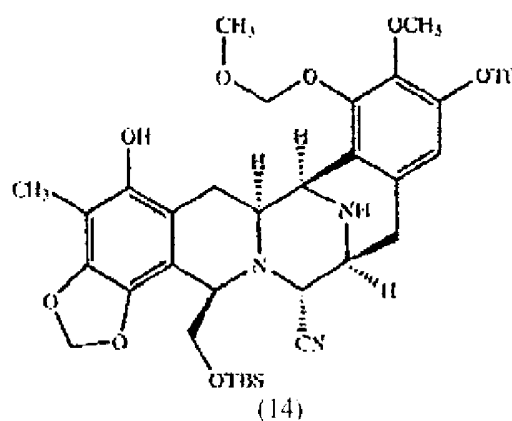


10

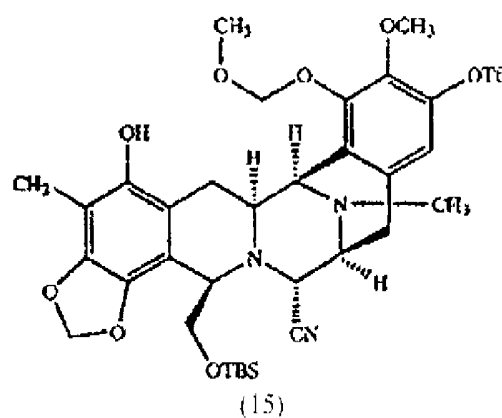
- (i) etherifikaci methoxymethylchloridem za vzniku sloučeniny vzorce 13:



(j) štěpení *N*-allyloxykarbonylu a *O*-allylových skupin ve sloučenině vzorce 13 za vzniku sekundárního aminu vzorce 14:

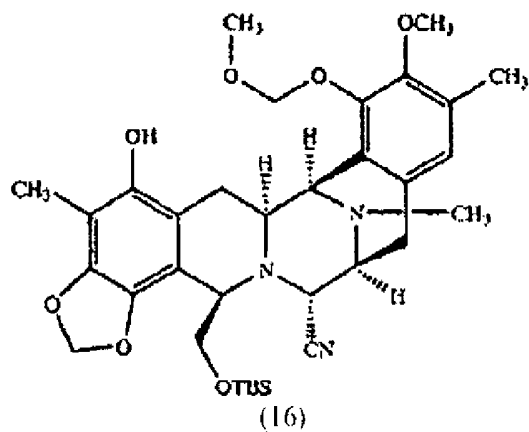


(k) *N*-methylation sloučeniny vzorce 14 za vzniku sloučeniny vzorce 15:

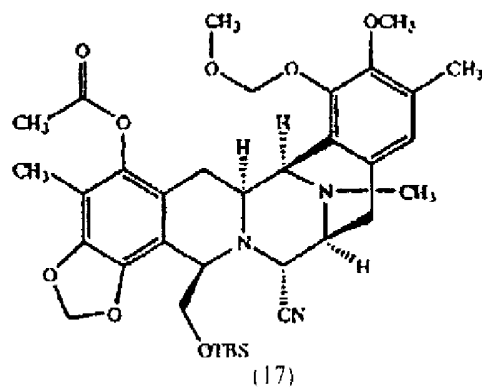


5

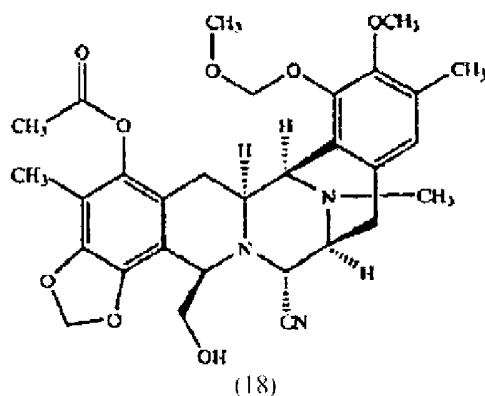
(l) *C*-methylation sloučeniny vzorce 15 za vzniku sloučeniny vzorce 16:



(m) acetylaci fenolu vzorce 16 za vzniku odpovídajícího acetátu vzorce 17:

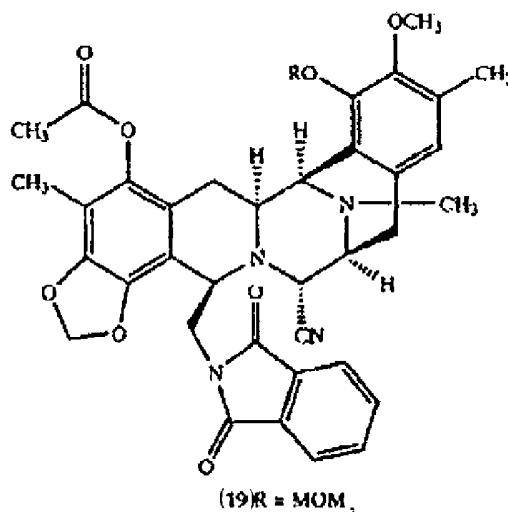


(n) desilylaci sloučeniny vzorce 17 za vzniku primárního alkoholu vzorce 18:



5

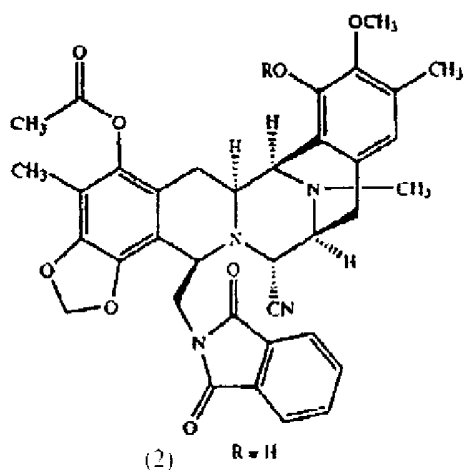
(o) nahrazení primárního hydroxyly na sloučenině vzorce 18 Mitsunobuovou reakcí za vzniku ftalimidu vzorce 19:



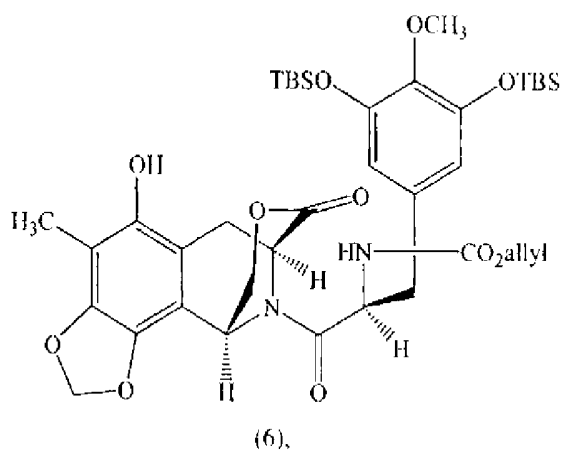
kde MOM znamená methoxymethylovou skupinu,

10

(p) štěpení methoxymethyletheru ve sloučenině vzorce 19 katalyzované kyselinou za vzniku sloučeniny vzorce 2 – ftalacidinu:

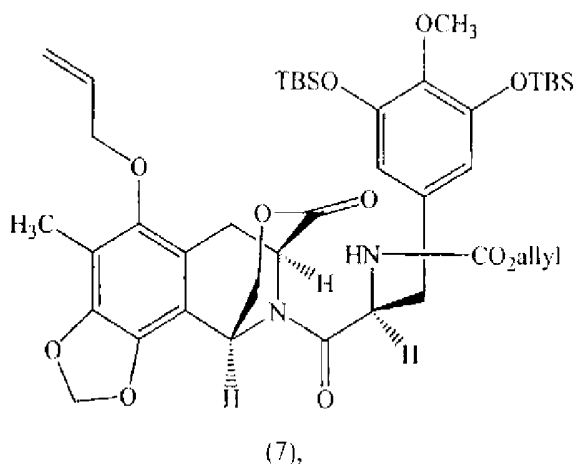


3. Syntetický meziprodukt ze způsobu podle nároku 1 – sloučenina vzorce 6:



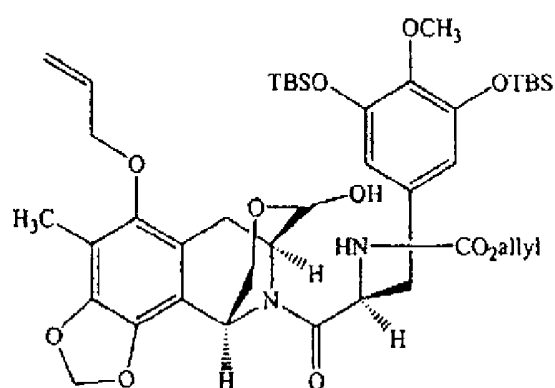
kde TBS znamená t-butyldimethylsilylovou skupinu.

4. Syntetický meziprodukt ze způsobu podle nároku 1 – sloučenina vzorce 7:



kde TBS znamená t-butyldimethylsilylovou skupinu.

5. Syntetický meziprodukt ze způsobu podle nároku 1 – sloučenina vzorce 8:

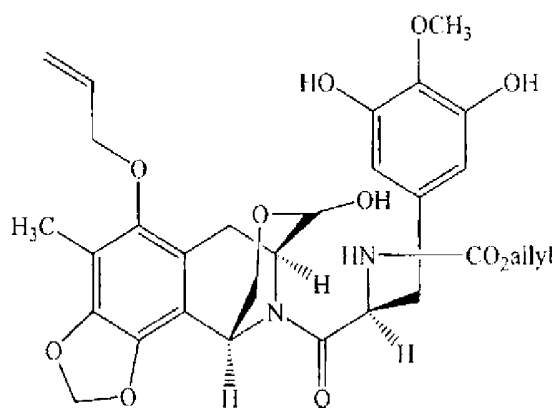


(8).

kde TBS znamená t-butyldimethylsilylovou skupinu.

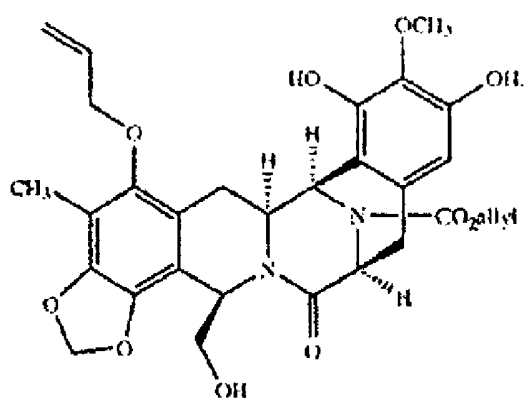
5

6. Syntetický meziprodukt ze způsobu podle nároku 1 – sloučenina vzorce 9:



(9)

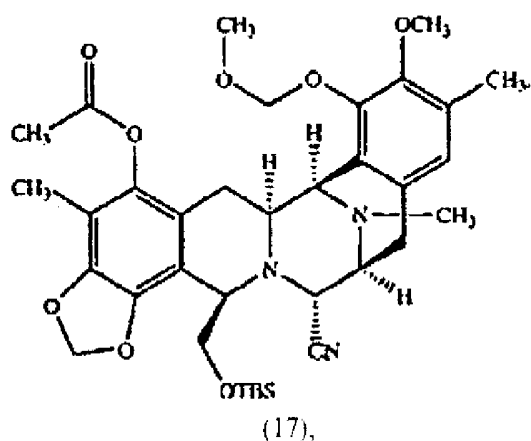
7. Syntetický meziprodukt ze způsobu podle nároku 1 – sloučenina vzorce 10:



(10)

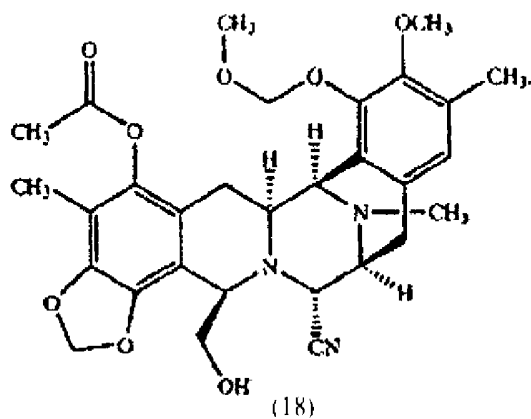
10

8. Syntetický meziprodukt ze způsobu podle nároku 2 – sloučenina vzorce 17:

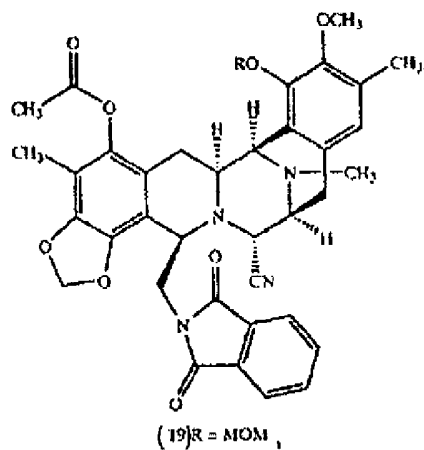


kde TBS znamená t-butyldimethylsilylovou skupinu.

9. Syntetický meziprodukt ze způsobu podle nároku 2 – sloučenina vzorce 18:



10. Syntetický meziprodukt ze způsobu podle nároku 2 – sloučenina vzorce 19:



- 10 kde MOM znamená methoxymethylovou skupinu.