



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

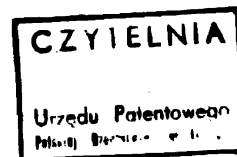
Zgłoszono: 22.04.77 (P. 217 478)

Pierwszeństwo: 22.04.76 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 07.09.79

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1985

Int. Cl.⁸
C07C 177/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu heksenokarboksylowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych optycznie czynnych pochodnych kwasu heksenokarboksylowego o ogólnym wzorze 1, ich antypodów optycznych lub ich mieszanin racemicznych, gdzie R oznacza grupę tetrahydropiranyloksylową-2, a Q oznacza grupę $-C(=O)/NHSO_2CH_3$ lub $C(=O)/OH$.

Związki te stosuje się do wytwarzania innych pochodnych kwasu heksenokarboksylowego, z których wytwarza się pewne analogi prostaglandyny.

Sposób wytwarzania optycznie czynnego związku o ogólnym wzorze 1, jego antypody optycznej lub ich mieszaniny racemicznej, gdzie R i Q mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na tym, że optycznie czynny związek o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, jego antypod optyczny lub ich mieszaninę racemiczną, poddaje się reakcji z ylidem związku o ogólnym wzorze 3, w którym Q ma wyżej podane znaczenie, w obojętnym rozpuszczalniku, w temperaturze od -30° do $80^\circ C$.

Związki utworzone nowym sposobem według wynalazku są przydatne w nowym procesie wytwarzania optycznie czynnych związków o ogólnym wzorze 4, ich antypodów optycznych lub ich mieszanin racemicznych, gdzie R i Q mają wyżej podane znaczenie.

Sposób według wynalazku zostanie teraz opisany bardziej szczegółowo w oparciu o schemat ilustrujący procesy wytwarzania nowych związków

2

o wzorach 9 i 10. Schemat ten przedstawia etapy prowadzące do otrzymania hemioacetalu o wzorze 10, czyli związku o wzorze 1. Symbole R i Q mają wyżej określone znaczenie.

5 Związek wyjściowy, laktol o wzorze 9, otrzymuje się przez redukcję laktonu o wzorze 8 w dorkiem dwuizobutylovym. Redukcja ta łatwo zachodzi przez kontaktowanie laktonu o wzorze 8, w suchym toluenie, w niskiej temperaturze, zazwyczaj $-75^\circ C$, z 20% roztworem wodoru dwuizobutyloglinowego w heksanie. Jeśli redukcja nie posuwa się zbyt daleko, reakcję można prowadzić w wyższej temperaturze. Do ochłodzonej wstępnie mieszaniny laktonu o wzorze 8 w toluenie do-
10 daje się wodorek dwuizobutyloglinowy, w ciągu około 20—30 minut.

Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 30 minut a następnie wkrapla się metanol. Rozpuszczalniki odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt wyodrębnia się. Produkt można
20 oczyścić na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym.

Lakton o wzorze 8 otrzymuje się z laktonu o wzorze 7 przez zabezpieczenie jego grupy hydroksylowej odpowiednią kwasową labilną grupą ochronną. Taką grupą ochronną jest zazwyczaj grupa tetrahydropiranyloksylowa-2 lub dwumetylo-III-rzęd.-butylosililoksylowa. Odpowiednia jest
25 każda dostatecznie labilna grupa kwasowa, jednak zazwyczaj jest to grupa tetrahydropiranylowa, któ-
30

raż można włączyć do cząsteczki działając dihydropiraniem w obecności kwasowego katalizatora w bezwodnym środowisku. Lakton o wzorze 7 zazwyczaj miesza się ze świeżo przedestylowanym dihydropiraniem w suchym chlorku metylenu, w temperaturze 0 do 5°C i w obecności katalizatora kwasowego takiego jak kwas p-toluenosulfonowy.

Można stosować również inne bezwodne katalizatory kwasowe. Mieszaninę reakcyjną miesza się do chwili całkowitego zakończenia reakcji, zazwyczaj w okresie jednej do dwóch godzin, w temperaturze 0°C, a następnie wyodrębnia się produkt reakcji. Lakton o wzorze 7 otrzymuje się z estru p-dwufenyloвого o wzorze 6 przez kontaktowanie estru p-dwufenyloвого z heterogeniczną mieszaniną bezwodnego węgla potasowego i bezwodnego metanolu. Reakcję prowadzi się zazwyczaj w temperaturze pokojowej w ciągu około 24 godzin.

Ester p-dwufenyloвого o wzorze 6 otrzymuje się ze znanego aldehydu o wzorze 5, działając na ten aldehyd 2-merkaptotetanolem w chlorku metylenu, w niskiej temperaturze, zazwyczaj 0°C, w atmosferze azotu i w obecności katalizatora stanowiącego kwas Lewisa, np. eterowego kompleksu trójfluorku boru.

Czas trwania reakcji wynosi około 10–30 minut. Otrzymany roztwór ogrzewa się do temperatury pokojowej i miesza w ciągu dalszych dwóch godzin. Otrzymany produkt wyodrębnia się. Inną dogodną grupę hemitioacetalową zabezpieczającą grupę aldehydową można utworzyć przez zastąpienie 2-merkaptotetanolu w powyższym procesie, 3-merkaptopropanolem. W takim przypadku grupa ochronna jest 6-cio członowym hemitioacetalem, a nie jak pokazano we wzorze 6, 5-cio członowym.

Stosowany w procesie wytwarzania hemitioacetali o wzorze 10, pożądany reagent ylidowy otrzymuje się z odpowiedniej soli fosfoniowej rozpuszczonej w dwumetylosulfotlenku przez dodanie do tego roztworu, roztworu metylosulfonilometylidu sodowego w dwumetylosulfotlenku, w stosunku molowym anionu do soli jak 2:1.

Następnie, do tak przygotowanego roztworu ylidu dodaje się laktol o wzorze 9, rozpuszczony w metylosulfotlenku, i roztwór reakcyjny miesza się do chwili całkowitego zakończenia reakcji. Czas reakcji będzie uzależniony od rodzaju soli fosfoniowej. Przeciętny czas trwania reakcji wynosi 1–16 godzin. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody, a produkt reakcji wyodrębnia się jedną ze znanych metod. Reakcję można prowadzić w temperaturze od –30°C do 80°C. Często reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej.

Rodzaj soli fosfoniowej jest uzależniony od struktury żądanego produktu końcowego. Jeżeli Q oznacza grupę COCH, jako sól stosuje się kwas 4-trójfenylofosfoniobutanokarboksylowy-1. Gdy Q oznacza grupę N-metanosulfonyloaminokarboksylową, jako sól stosuje się bromek 4-metanosulfonyloaminokarbonylo-n-butylo-/trójfenylofosfoniowy. Odpowiedni dobór soli jest sprawą oczywistą dla specjalistów, podobnie jak i sposób otrzymywania takiej soli.

Wszystkie wzory strukturalne przedstawiają związek optycznie czynny, jako antypod optyczny lub mieszaninę racemiczną obu odmian.

W opisanych powyżej kolejnych reakcjach można w poszczególnych etapach stosować różne grupy ochronne. Do zabezpieczania alkoholi można wykorzystać grupy dihydropiranyloksylowe lub grupy dwumetylo-III-rzęd.-butylosililoksylowe, w przypadkach, gdy grupa zabezpieczająca jest przedstawiona we wzorze jako podstawnik R.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady, przy czym przykład I dotyczy wytwarzania substratu, a przykłady II i III dotyczą wytwarzania produktów. Temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. γ -Hemiacetal 2-[3 α -tetrahydropiranyloksy-2/-5 α -hydroksy-2 β -2-tioksalanylo/cyklopentylo-1 α]-acetaldehydu (wzór 9).

W atmosferze azotu, do oziębionego do temperatury –75° roztworu, zawierającego 3,24 g (10,3 mmoli) surowego γ -laktonu kwasu 2-[3 α -tetrahydropiranyloksy-2/-5 α -hydroksy-2 β -2-tioksalanylo/-cyklopentylo-1 α]-octowego w 50 ml bezwodnego toluenu, dodaje się w ciągu 25 minut 20% roztwór wodoru dwuizobutyloglinowego w heksanie (14,9 ml, 12,0 mmoli).

Po dalszych 30 minutach do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się metanol i pozostawia do ogrzania do temperatury pokojowej. Toluen odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozcieńcza 200 ml eteru. Roztwór organiczny przemycia się trzykrotnie 50% roztworem winianu sodowo-potasowego, nasyconą solanką, a następnie suszy bezwodnym Na₂SO₄ i zateża, otrzymując 3,1 g (95% wydajności) produktu w postaci oleju. Produkt oczyszcza się w kolumnie chromatograficznej wypełnionej 90 g żelu krzemionkowego Bakera (sito 0,250–0,074 mm) stosując kolejno benzen i octan etylu jako eluenty, uzyskując 2,9 g czystego związku tytułowego.

IR /CHCl₃/ = 3350 cm⁻¹ (grupa OH)

Przykład II. Kwas 6-[2 β -2-tioksalanylo-3 α -tetrahydropiranyloksy-2/-5 α -hydroksycyklopentylo-1 α]-cis-heksano-4-karboksylowy-1 (wzór 10).

Do roztworu 23,045 g (52,0 mmoli) kwasu 4-trójfenylofosfoniobutanokarboksylowego-1 w 45 ml dwumetylosulfotlenku skrapla się około 2 N roztwór 49,3 ml (98,6 mmoli) metylosulfonilometylidu sodowego w dwumetylosulfotlenku. Do otrzymanego roztworu o czerwonej barwie dodaje się w ciągu 1 godziny roztwór 6,6 g (20,8 mmoli) γ -hemiacetalu 2-[2 β -2-tioksalanylo-3 α -tetrahydropiranyloksy-2/-5 α -hydroksycyklopentylo-1 α]-acetaldehydu w 63 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku. Po dodatkowym, półgodzinnym mieszanii mieszaninę reakcyjną wylewa się do 600 ml mieszaniny wody z lodem.

Zasadowy roztwór wodny ekstrahuje się dwukrotnie 300 ml mieszaniny octanu etylu i eteru w stosunku 2:1. Oziębioną warstwę wodną pokrywa się octanem etylu i zakwasza do pH około 3 10% kwasem chlorowodorowym.

Warstwę wodną ekstrahuje się dwukrotnie 200 ml octanu etylu, a połączone ekstrakty organiczne przemycia kolejno wodą i solanką. Warstwę organiczną osusza się nad bezwodnym siarczanem sodu

i zateża, otrzymując 20 g oleju o żółtej barwie. Dodając 150 ml mieszaniny octanu etylu i eteru wytrąca się osad, który odsącza się i przemywa eterem, a przesącz odparowuje. Otrzymuje się 10,2 g (120%) surowego związku tytułowego.

IR /CHCl₃/ = 3400 cm⁻¹ (związana grupa hydroksylowa) i pasmo absorpcji pomiędzy 2400—2800 cm⁻¹ dla grupy karboksylowej.

Przykład III. N-metanosulfonylo-6-[2 β -/1,3-oksatialanylo-2/3 α /tetrahydropiranyloksy-2/-5 α -hydroksycyklopentylo-1 α]-cis-hekseno-4-karbonamid-1 (wzór 10).

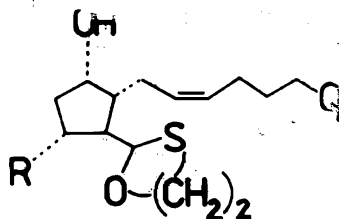
Do roztworu 27,0 g (52,0 mmoli) bromku (4-metanosulfonyloaminokarbonylo-n-butylo)trójfenylofosfoniowego w 46 ml dwumetylosulfotlenku wkrapla się 49,3 ml (98,6 mmoli) 2,0 M roztworu metylosulfonylometylidu sodowego w dwumetylosulfotlenku. Do otrzymanego roztworu o czerwonym zabarwieniu dodaje się w ciągu 15 minut roztwór 6,6 g (20,8 mmoli) hemiacetalu, otrzymanego w przykładzie IV, z 63 ml dwumetylosulfotlenku. Po dwugodzinnym mieszaniu mieszaninę reakcyjną wylewa się do 600 ml wody z lodem. Zimną warstwę wodną pokrywa się octanem etylu i zakwasza do pH około 3 10% kwasem chlorowodorowym.

Zakwaszoną warstwę wodną ekstrahuje się dwukrotnie 200 ml octanu etylu, a połączone ekstrakty organiczne przemywa się wodą, a następnie solanką. Po osuszeniu warstwy organicznej nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateżeniu, uzyskuje się surowy produkt, który rozciera się z eterem. Po odparowaniu eteru otrzymuje się N-metanosulfonylo-6-[2 β -/1,3-oksatialanylo-2/-3 α /tetrahydropiranyloksy-2/-5 α -hydroksycyklopentylo-1 α]-cis-hekseno-4-karbonamid-1.

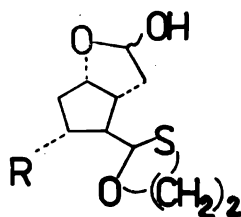
IR /CHCl₃/ = 1720 cm⁻¹ (sulfonamid).

Zastrzeżenie patentowe

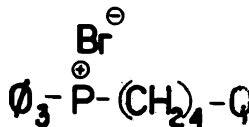
Sposób wytwarzania nowych optycznie czynnych pochodnych kwasu heksenokarboksylowego o ogólnym wzorze 1, ich antypodów optycznych lub ich mieszanin racemicznych, gdzie R oznacza grupę tetrahydropiranyloksylową-2, a Q oznacza grupę -C(=O)NHSO₂CH₃ lub C(=O)OH, **znamienny tym**, że optycznie czynny związek o ogólnym wzorze 2, jego antypod optyczny lub ich racemat, poddaje się reakcji z ylidem związku o wzorze 3, w którym Q' ma wyżej podane znaczenie, w obojętnym rozpuszczalniku, w temperaturze od -30° do 80°C.



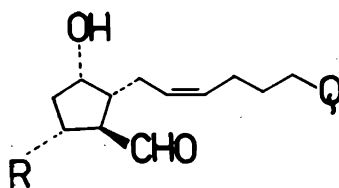
Wzór 1



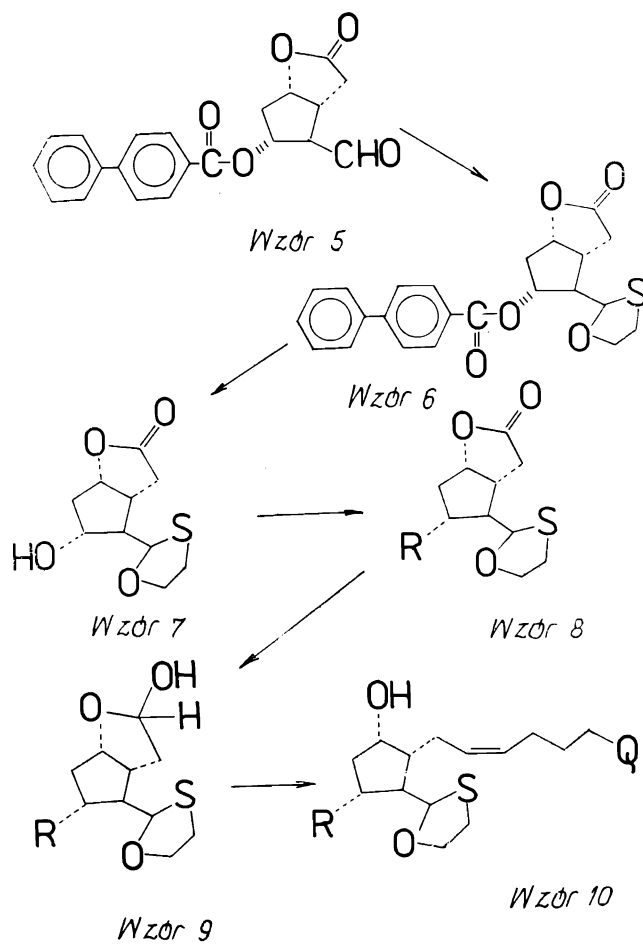
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Schemat