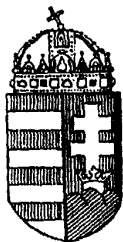


(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

200751 B

(22) Bejelentés napja: 1989. 01. 27. (21) (429/89)

Bejelentés elsőbbsége: (33) EP
(32) 1988. 01. 28.
(31) (88 400 199.1)

(41) (42) Közzététel napja: 1989. 08. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 08. 28.

(51)

Int Cl⁵
C07C 405/00
C07F 7/18

(72) Feltaláló(k):
KOLB Michael, Truchtersheim
VAN HIJFTE Luc, Marlenheim, FR

(73) Szabadalmaz:
Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.,
Cincinnati, Ohio, US

(54) ELJÁRÁS 16-METOXI-16-METIL-PROSZTAGLANDIN-E₁-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás prosztaglandin típusú, gyomor-védő anyag, a (8R, 11R, 12R, 15R, 16R) 11,15-di-OR-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilészter előállítására. A fenti általános képletben R jelentése hidrogénatom vagy terc-butil-dimetil-szilil-csoport.

A találmány szerinti eljárás 1,4-Michael addíción alapuló új, enantioszelektív eljárás, egy háromkomponensű vagy kétkomponensű Michael-reakció rendszer alkalmazásával.

A leírás terjedelme: 16 oldal, 6 ábra

HU 200751 B

A találmány tárgya új, enantioszelektív eljárás (I) általános képletű (8R, 11R, 12R, 15R, 16R) 11,15-di-(OR)-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilészter

– ahol R jelentése hidrogénatom vagy terc-butil-dimetil-szilil-csoport – előállítására.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy

a) egy (3R, 4R)-3-OR'-4-metoxi-4-metil-1-oktén általános képletű vegyület 1-lítium-származékát ThCuCNLi-mal reagáltatjuk, majd a kapott komplexet egy (R)4-OR'-2-(6-metoxikarbonil-hexil)-2-ciklopentanon általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a védőcsoportot lehasítjuk, vagy

b) egy (3R, 4R)-3-OR'-4-metoxi-4-metil-1-oktén általános képletű vegyület 1-lítium-származékát CuI-dal és tri-n-butil-foszfinnal reagáltatjuk, a kapott rézkomplexet egy (4R)4-OR'-2-ciklopentén-1-on általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd tri-n-butil-sztannil-hidriddel terc-butil-peroxid jelenlétében redukáljuk, majd a védőcsoportot eltávolítjuk. A kiindulási vegyületekben R' jelentése védőcsoport.

A szóbanforgó prosztoglandin típusú vegyületek gyomorvédő tulajdonsággal rendelkeznek.

A (8R, 11R, 12R, 15R, 16R)11,15-dihidroxi-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilésztert, amely az (I) szerkezeti képlettel írható le, a 4,547,521 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik.

Az (I) általános képletű vegyületek vázolt szerkezetének vizsgálata alapján nyilvánvaló, hogy a molekula 5 sztereogén centrummal rendelkezik. Ugyancsak ismert, hogy ennek a vegyületnek a biológiai profilja az ezen sztereogén centrumoknak megfelelő egyes csoportok pontos orientációjától függ. A bármelyik ilyen centrumon bekövetkező változás negatívan befolyásolja a kapott vegyület gyomorvédő tulajdonságait. A sztereogén centrumokon található csoportok orientációjának kritikus volta miatt rendkívül fontos, hogy olyan előállítási eljárással rendelkezünk, amely nemcsak érzékeny és ezzel kielégíti ezt az enantioszelektivitás iránti igényt, de amely nagyüzemben is megvalósítható. Sajnálatos módon az eddig ismert eljárások figyelembe vették ugyan az enantiomer-fajlagosság követelményét, de nem segítettek elő az (I) általános képletű vegyületek nagyüzemileg reális módon való előállítását.

A fent említett 4,547,521 számú szabadalmi leírás szerint például a megfelelő ciklopentán-aldehid kiindulási vegyületet egy foszfonát-reagenssel kondenzálják, célszerűen inert szerves oldószer jelenlétében, 0–80 °C hőmérsékleten. A kapott 15-oxo vegyület ismert módon történő redukciójával állítják elő az említett (I) képletű, prosztoglandin típusú vegyületet. A foszfonát-vegyület, mely rendelkezik egy királis centrummal, felhasználható optikailag aktív formában vagy a két lehetséges izomer elegyeként. Ez esetben az aldehid és a két foszfonát izomer elegyének kondenzációjával az intermediert, a 15-keto vegyületet is a két lehetséges izomer elegyeként állítják elő. Ebből, nem szükséges de ajánlatos, a két izomert valamely ismert módon elkülöníteni a vegyület redukálása előtt.

A találmány célja olyan eljárás kidolgozása volt, melynél az alkalmazott közti-termékek és szintézis-módszerek biztosítják azt, hogy az (I) általános képletű vegyületeket a specifikus enantiomer konfigurációban állíthassuk elő és elősegítsük ennek nagyüzemi mennyiségben, egyszerű költségek mellett és egyszerű időn belül való termelését.

A találmány tárgya tehát 1,4-Michael addíción alapuló eljárás, egy háromkomponensű vagy kétkomponensű Michael-reakció rendszer alkalmazásával; mindkettő enantiomer-szempontból tiszta (I) általános képletű vegyületekhez vezet. Ezeknek a Michael addíciós reakcióknak általános áttekintése az A. reakcióvázlat segítségével oldható meg.

A képletekben

M jelentése eredetileg Bu₃Sn-csoport, ahol Bu jelentése -n-butil-csoport, de ez a csoport a reakciók különböző lépéseiben egy másik reakcióképes fémtartalmú csoporttá alakítható át;

R' jelentése hidroxid-csoport és

Me jelentése metilcsoport.

A találmány szerinti eljárás kulcsfontosságú, enantiomerikusan tiszta közti-termékei a (4a), (4b) és a (4c) általános képlettel írhatók le; e képletekben

M jelentése Bu₃Sn; lítium; reaktív réz, alacsonyabb vagy magasabb vegyértékű alakban, vegyes szerves kuprát komplex alakjában (előnyösen a kétkomponensű reakció esetében) vagy egy reakcióképes réz(II)-csoport (előnyösen a háromkomponensű reakciókban való felhasználáshoz) és

R' jelentése hidroxid-csoport, előnyösen THP-(tetrahidropiránil-) vagy TBS-(terc-butil-dimetil-szilil-)csoport.

A találmány szerinti 1,4-addíciók esetében alkalmazható magasabb vagy alacsonyabb rendű kuprát komplex csoportokra vonatkozó hasznos hivatkozások találhatóak az alábbi irodalmi helyeken: Tetrahedron Letters, Vol. 28, No. 9, p. 945–948 (1987) és B. H. Lipshutz összefoglaló cikke: Synthesis, 1987. április, p. 325–341.

A (4) általános képletű oldalláncok keresett enantiomer alakjának előállítása során kiindulási anyagként egy ismert vegyületet, a (2R, 3S)-2,3-epoxi-3,7-dimetil-6-oktén-1-olt (JACS, 1980, 102, 5974) használhatjuk fel előnyösen. Ezt terc-kálium-butilát jelenlétében, alacsony hőmérsékleten (10 °C alatt) a szokásos éterezési eljárással benzilbromiddal benziléterre alakítjuk át. Az alkohol természetesen más éterekre is átalakítható, de ügyelni kell arra, hogy szelektív eltávolítása során biztosítsuk a funkcionális egyenértékűséget a terc-butil-dimetil-szilil-, tetrahidropiránil- és alkiléterek vonatkozásában. Az éterre alakítást követően az epoxidot felnyitjuk; ehhez savas alkoholízist alkalmazunk, amelynek során az epoxidot metanollal reagáltatjuk szobahőmérsékleten, savas közegben. A savas környezet fenntartásához előnyösen egy savas gyantát, Dowex 50-et alkalmazunk. Az epoxid felnyitása a 3. helyzetben inverzióval, a 2. helyzetben pedig változás nélkül megy végbe. A keresett enantiomerikusan tiszta (2R, 3R)-1-benziloxi-3-metoxi-3,7-dimetil-6-oktén-2-olt kapjuk. Ezt a vegyületet ozonizációnak vetjük alá, ózonnal kb. (–50 °C) – (–80 °C) – előnyösen (–60 °C)-on – hőmérsékleten való kezeléssel. A terméket metil-trifenil-foszfónium-bromiddal Wittig-reakciónak vetjük alá kálium-terc-butilát jelenlétében, a szokásos

eljárások szerint (szobahőmérséklet, vízmentes körülmények); így a megfelelő olefint, a (2R, 3R)-1-benzil-oxi-3-metoxi-3-metil-6-heptén-2-olt kapjuk. A közti-
terméket – a 2-OH védőcsoport minőségétől függően – más szintetikus eljárásokban alkalmazhatjuk egy 2-
-OR-3-metoxi-3-metil-6-heptén általános képletű vegyület előállítására, amelyben R jelentése THP vagy TBS (azaz tetrahidropiranyl- vagy terc-butil-dimetil-
-szilil-csoport). Ezeket a reakciókat a szokásos körülmények között hajtjuk végre. A kapott olefint kémiai úton – előnyösen katalitikus hidrogénezéssel – redukáljuk: ennek eredményeként debenzilezés is végbe-
megy. A kapott alkoholt a megfelelő aldehiddé oxidáljuk, előnyösen a Swern-f. oxidációs technika alkalmazásával (pl. dimetil-szulfoxiddal vízmentes közegben, nitrogén-atmoszférában és oxalilklorid jelenlétében). A reakciót bázis, pl. trietilamin hozzáadásával tesszük teljessé. Az így kapott aldehidet dibrom-etilén-
vezésnek vetjük alá (tetrabrom-étán és trifenil-fenil-foszfín alkalmazásával) és a kapott 1,1-dibrom-4-metoxi-4-metil-3-OR-1-oktént – (4b)-debrómozó átrendeződésnek tesszük ki módosított Fritsch-Buttenberg-Wiechell reakció segítségével. Így a keresett (4a) acetylén-vegyülethez jutunk. Az átrendezéshez előnyösen jóddal aktivált magnézium-forgácsokat vagy n-butillítiumot alkalmazunk, a szokásos eljárások szerint. Az így kapott (3R,4R)-3-OR-4-metoxi-4-metil-1-oktén vegyületeket – (4a), R jelentése THP vagy TBS – megfelelő 1-tributil-sztannil-származékaikká – (4c) – alakítjuk át, a szokásos eljárásokkal. Ezek szerint a (4a) képletű vegyületeket melegítés közben, kb. 80 °C–150 °C (előnyösen 130 °C) hőmérsékleten tri-n-butil-sztannil-hidriddel reagáltatjuk azo-izo-butironitril (AIBN) jelenlétében. Ezek az ön-olefinek tisztítás után felhasználásra készek az (I) képletű keresett vegyületek előállítására irányuló reakcióban, háromkomponensű kondenzációs reakcióban vagy egy kétkomponensű Michael-addícióban. Az enantiomerikusan tiszta oldallánc előállítására irányuló előbbi reakciók a B. reakcióvázlattal szemléltethetők.

A háromkomponensű kondenzációs reakció lényegében a következőket foglalja magában:

– egy (4c) általános képletű vegyület 1-lítium-származékának képzése (azaz e képletben M jelentése lítium);

– e származék reakciója réz(II)joddal és n-tributil-foszfínnal egy reakcióképes réz(II)-csoport keletkezése közben, amely reagál a (2) általános képletű THP- vagy TBS-hidroxi-védett 4(R)-hidroxi-ciklopentenonnal, majd

– a keletkezett enolát anion in situ felfogása a (3) aldehiddel, egy (14) általános képletű alkohol keletkezése mellett és

– ennek egymást követő dehidratálása, 1,4-redukciója és a kapott származékból a védőcsoportok eltávolítása a keresett (I) képletű vegyület előállítására. Ezeket a reakciókat a C. reakcióvázlat segítségével mutatjuk be.

Az említett reakcióvázlat szerinti reakciók végrehajtása során a réz-komplex in situ képzését úgy végezzük, hogy a (4) általános képletű lítium-származékokat réz(II)joddal és tri-(n-butil)-foszfínnal reagaltatjuk kb. (–60 °C) – (–20 °C) közötti hőmérsékleten, előnyösen (–35 °C)-on. A kapott komplexet tartalmazó keveréket kb. (–78 °C)-ra hűtjük le a (2) általános ké-

letű védett ciklopentenon hozzáadása előtt és a kapott keveréket hagyjuk kissé (kb. –40 °C-ra) felmelegedni, enolát képzésére. A keveréket újra lehűtjük, kb. (–78 °C)-ra, az enolátot tartalmazó keverékhez hozzáadjuk a harmadik komponenst [azaz a (3) általános képletű aldehidet] és a kapott keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Így a keresett (14) képletű vegyületeket kapjuk. Az előbbiekben ismertetett kondenzációkat semleges atmoszférában hajtjuk végre, előnyösen nitrogén vagy argon alkalmazásával, nempoláris oldószerben (pl. THF-ban), vízmentes körülmények között. A kondenzációt követően a dehidratálást meziklorid (MsCl) és dimetil-amino-piridin (DMAP) felhasználásával végezzük, közömbös oldószerben (előnyösen CH₂Cl₂-ben) szobahőmérsékleten. Az így kapott terméket az 1,4-redukció előtt általában szilikagél kromatográfiás technikákkal tisztítjuk. A redukció végrehajtása során hatékonyan alkalmazható a tributil-sztannil-hidrid és a kapott (I) általános képletű redukált vegyületek védőcsoport-mentesítését a szokásos módon végezzük, savas hidrolízissel vagy savas alkoholízissel technikákkal.

A kétkomponensű 1,4-addíció vázlatosan a D. reakcióvázlattal mutatható be.

Az enantiomerikusan tiszta hidroxi-ciklopentenon-származék – olyan (5) általános képletű vegyület, amelyben R' jelentése H és Me jelentése metilcsoport – a kereskedelembe hozzáférhető termék.

Az A. reakcióvázlatban szereplő 4-hidroxi-védett-ciklopenten-2-on reagens – azaz a (2) általános képletű vegyület – könnyen előállítható oly módon, hogy a ciklopentadiént szinglett oxigénnel reagáltatjuk egy alkoholban (MeOH) és tiokarbamid hozzáadása mellett; így egy cisz-diolt kapunk, amelyet diacetátjává alakítunk át. Egy acetát-csoportot szelektíve eltávolítunk enzimés hidrolízissel, malac-máj-észteráz (PLE) alkalmazásával, majd a monoacetátot átkristályosítjuk és a hidroxi-csoportot TBS vagy THP védőcsoporttal látjuk el. A TBS étert terc-butil-dimetil-szilil-kloriddal képezzük DMF-ben, imidazol jelenlétében, szobahőmérsékleten, míg a THP étert dihidropiránnal és piridinium-p-toluolszulfonáttal képezzük, vízmentes oldószerben (CH₂Cl₂), nitrogén atmoszférában. Az éter képzése után az éter-származékot – az acetát csoport eltávolítására – szelektív hidrolízisnek vetjük alá és a kapott terméket oxidáljuk; így a keresett (2) reagenst kapjuk. Ezeket a reakciókat az E. reakcióvázlaton foglaljuk össze; e képletekben R jelentése TBS vagy THP.

PCC piridinium-klór-kromátot jelent, DMAP jelentése dimetil-amino-piridin és Py jelentése piridin.

Az előbbi reakciókat a következő példák segítségével ismertetjük részletesebben.

A közti-termékek előállítása

1. példa

A (3R, 4R)-3-terc-butil-dimetil-szililoxi-4-metoxi-4-metil-1-oktén (4a) előállítása

A. lépés

(2R,3S)-2,3-epoxi-3,7-dimetil-6-oktén-1-ol (6)

Egy kétliteres háromnyakú lombikot felső helyzetű mechanikus keverővel, hőmérővel és nyomáskiegyen-

lító adagolótölcsérrel látunk el. A lombikba 15 g aktivált szemcsés 0,3 nm molekulaszűrőt adagolunk és az összeállított berendezést vákuumban szárítjuk, hőpisztollyal való melegítés közben. A lombikot nitrogénnel öblítjük át. Száraz diklórmétánt adagolunk (600 ml-t, aktív molekulaszűrőn való szárítás után) és a keveréket (-15 °C)-ra hűtjük le, 4:6 arányú glikol:víz elegyet és szárazjeget tartalmazó fürdő vagy egy „cryocool” berendezés alkalmazásával. Egy-más után az elegyhez adagolunk 77,8 mmól (13,3 ml) D-(-)-dietil-tartarátot, 58,3 mmól (17,3 ml) titán-tetra-izopropilátot és 583 mmól terc-butil-hidroperoxidot (Fluka; 194 ml egy 3M toluolos oldatból). Az elegyet 20 percen át (-15 °C)-on kevertetjük, és a hőmérsékletet (-25 °C)-ra csökkentjük. 30 perc alatt, erőteljes kevertetés közben 389 mmól (60 g, 68,5 ml) nerolt adagolunk. A reakcióelegyet 3 órán át -20 °C-on tartjuk. A hűtőfürdőt ezután eltávolítjuk és a reakcióelegyet hagyjuk 0 °C-ra felmelegedni; ekkor egyszerre hozzáadunk 340 ml vizet. 15 perc múlva - belső hőmérséklet 17 °C - tömény NaCl oldattal elkészített 30 %-os NaOH oldatot adagolunk (ezt úgy állítjuk elő, hogy 5 g NaCl-t adunk egy olyan oldathoz, amely 30 g NaOH-t tartalmaz 90 ml vízben). Hirtelen fázisszétválás következik be; ekkor azonnal abbahagyjuk a kevertetést. Az elegyet extraháló tölcsérbe visszük át és eltávolítjuk a CH₂Cl₂ réteget. A vizes réteget 3x300 ml CH₂Cl₂-vel extraháljuk. Az emulziókat úgy bontjuk meg, hogy 15 ml MeOH-t adagolunk és az elegyet üvegbottal enyhén kevertetjük. Az egyesített szerves rétegeket sóoldattal mossuk, MgSO₄ fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Desztillációval [95-97 °C, 0,03 Hgmm=40 Pa (65,7 g) 99 %] keresett epoxidot kapunk;

[α]_D=+15,4 ° (C=3,3, CHCl₃).

¹H NMR δ 1,29 (s, 3H, 3-CH₃), 1,55-1,80 (m, 2H, 4-H), 1,57 (s, 3H, 7-CH₃), 2,25 (m, 2H, 5-H), 2,64 (br s, 1H, OH), 2,91 (dd, 1H, J=5 Hz, 6 Hz, 2-H), 3,04 (m, 2H, 1-H), 5,05 (br t, 1H, J=7 Hz, 6-H).

B. lépés

(2R,3S)-2,3-Epoxi-3,7-dimetil-6-oktén-1-ol-benzil-éter (7)

386 mmól (65,7 g) (6) alkoholt 400 ml száraz THF-ban oldunk. Az oldatot jeges-sós fürdőben lehűtjük és hozzáadunk 463 mmól (72,6 g) benzilbromidot, majd részletekben 463 mmól (52 g) kálium-terc-butilátot olyan sebességgel, hogy a hőmérsékletet 10 °C alatt tartjuk. A hűtőfürdőt eltávolítjuk és a keveréket egy éjjelen át szobahőmérsékleten kevertetjük. 15 liter NEt₃-t adagolunk és az elegyet további 24 órán át kevertetjük. Ezután a THF-t ledesztilláljuk és a maradékot etiléter/víz eleggyel extraháljuk. A szerves fázist nátriumsulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Így a (7) vegyületet kapjuk, olaj alakjában. A nyers étert tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

¹H NMR δ 1,28 (s, 3H, 3-CH₃), 1,50-1,80 (m, 2H, 4-H), 1,57 (s, 3H, 7-CH₃), 1,65 (s, 3H, 7-CH₃), 2,20 (m, 2H, 5-H), 2,95 (t, 1H, J=6,0 Hz, 2-H), 3,47 (dd, 1H, J=6,0 Hz, 16,4 Hz, 1-H), 3,65 (dd, 1H, J=6,0 Hz, 16,4 Hz, 1-H), 4,55 (s, 2H, PbCH₃), 5,06 (br t, 1H, J=7,0 Hz, 6-H), 7,30 (s, 5H, Ph).

C. lépés

(2R, 3R)-1-Benziloxi-3-metoxi-3,7-dimetil-6-oktén-2-ol (8)

120 g nyers (7) étert 1 liter metilalkoholban oldunk és az oldathoz hozzáadunk 6 g előmosott Dowex 50-et. Az elegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten kevertetjük. TLC-vel (petroléter:etilacetát 80:20) az mutatható ki, hogy a reakció nem ment teljesen végbe. Dowex 50-et adagolunk és a reakcióelegyet további 24 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A Dowex 50-et kiszűrjük és diklórmétánnal mossuk. A szerves oldatot, 1 g kálium-karbonát hozzáadása után megőrizzük és további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

¹H NMR δ 1,10 (s, 3H, 3-CH₃), 1,50-1,80 (m, 2H, 4-H), 1,58 (s, 3H, 7-CH₃), 1,66 (s, 3H, 7-CH₃), 2,0 (m, 2H, 5-H), 2,55 (br s, 1H, CH), 3,20 (s, 3H, OCH₃), 3,40-3,65 (m, 2H, 1-H), 3,85 (br dd, 1H, J=3,0 Hz, 8,0 Hz, 2-H), 4,55 (s, 2H, PhCH₂), 5,06 (br t, 1H, J=7,0 Hz, 6-H), 7,30 (s, 5H, Ph).

D. lépés

(2R, 3R)-2-Benziloxi-metil-6-hidroxi-3-metoxi-3-metil-tetrahidropirán (9)

Egy kétliteres háromnyakú lombikba, amelyet hőmérővel és gázbevezetővel, a gáz átbuborékoltatására, látunk el, bemérünk egy oldatot, amely 0,098 mól (8) vegyületet tartalmaz 750 ml 1:1 MeOH:CH₂Cl₂-ben oldva. A savmentes reakcióelegyet szárazjeges aceton fürdőben lehűtjük (belső hőmérséklet kb. -60 °C) és az oldaton ózont buborékoltatunk át. Az oldatot mágneses keverővel kevertetjük. Kb. 1,5 óra múlva az oldat színe kékre változik; ekkor leállítjuk az ózon átbuborékoltatását.

Néhány csepp dimetilszulfidot adagolunk a kék szín eltűnéséig (ez az ózon-felesleg redukcióját jelzi). Egyszerre hozzáadunk 0,1 mól (26,3 g) trifenil-foszfint és eltávolítjuk a hűtőfürdőt. Az elegyet hagyjuk lassan szobahőmérsékletre melegedni és a kevertetést 1 órán át folytatjuk. Az oldószert forgó bepárlón eltávolítjuk. Végül a metanol-nyomokat távolítjuk el, 2x100 ml toluol hozzáadásával és ledesztillálásával. A maradékot 100 ml vízmentes THF-ban vesszük fel és a (9) terméket ilyenként használjuk fel a következő reakcióban.

E. lépés

(2R,3R)-1-Benziloxi-3-metoxi-3-metil-6-heptén-2-ol (10)

Egy 4 literes száraz, háromnyakú - hőmérővel, mechanikus keverővel és adagolótölcsérrel ellátott - lombikba beadagolunk 1,5 egyenértéknyi (0,588 mól, 210 g) Ph₃PCH₃Br-t, amelyet egy éjjelen át 80 °C-on vákuumban szárítottunk. A rendszert nitrogénnel öblítjük át. 600 ml vízmentes THF-t adagolunk, a reakcióelegyet tört jeges vízfürdőben lehűtjük és 2 egyenértéknyi (0,784 mól, 88 g) kálium-terc-butilátot adagolunk, kevertetés közben. Az exoterm reakció során tiszta sárgaszínű oldat keletkezik. A hűtőfürdőt eltávolítjuk és csepegtetve, 0,5 óra alatt az adagolótölcséren át beadagoljuk a D. lépésben kapott (9) terméket, 150 ml THF-ban oldva. Az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet jeges vízfürdőben lehűtjük és hozzáadunk 800 ml telített NH₄Cl oldatot. A keveréket etilacetáttal ex-

traháljuk, a vizes réteget eltávolítjuk és egyszer extraháljuk etilacetáttal. A szerves fázist vízzel és sóoldattal mossuk. Nátriumsulfát fölött való szárítás után az oldószert forgó bepárlón eltávolítjuk. A maradékot petroléterben felvesszük (kapargatás és kevergetés hatására kicsapódik a $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$). A trifenil-foszfin-oxidot szűrjük és az oldatot 3-szor mossuk petroléterrel, majd a szerves fázist ledesztilláljuk. Így a keresett alként kapjuk, olaj alakjában. A (10) alként oly módon tisztítjuk, hogy rövid szilikagél oszlopra visszük fel és ezt – a $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ eltávolítása érdekében – először 95/5 petroléter/etilacetát eleggyel, öblítjük át, majd az eluálást 70/30 petroléter/etilacetát eleggyel folytatjuk. Így sárga olaj alakjában kapjuk a (10) reakcióterméket.

^1H NMR (360 MHz) δ 1,10 (s, 3H, 3- CH_3), 1,61 (m, 2H, 5-H), 2,08 (m, 2H, 4-H), 2,60 (d, 1H, $J=2,4$ Hz, OH), 3,22 (s, 3H, OCH_3), 3,48 (dd, 1H, $J=9,8$ Hz, 8,0 Hz, 1-H), 3,60 (dd, 1H, $J=9,8$ Hz, 3,2 Hz, 1-H), 3,88 (ddd, 1H, $J=2,4$ Hz, 3,2 Hz, 8,0 Hz, 2-H), 4,54 (d, 1H, $J=11,9$ Hz, PhCH_2), 4,60 (d, 1H, $J=11,9$ Hz, PhCH_2), 4,94 (ddd, 1H, $J=1,3$ Hz, 1,8 Hz, 10,1 Hz, cisz 7-H), 5,01 (dt, $J=1,7$ Hz, 17,1 Hz, transz 7-H), 5,81 (ddt, $J=10,1$ Hz, 17,1 Hz, 6,6 Hz, 6-H), 7,26–7,37 (m, 5H, Ph).

F. lépés

(2R,3R)-1-Benziloxi-2-terc-butil-dimetil-szililoxi-3-metoxi-3-metil-6-heptén (11a)

51,37 g (194,3 mmól) (10)-et 500 ml vízmentes DMF-ben oldunk és szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában hozzáadunk 2 egyenértéknyi (26,44 g, 388,5 mmól) imidazolt, majd 1,5 egyenértéknyi (44 g, 291,5 mmól) terc-butil-dimetil-szilil-kloridot. Az elegyet 2 napon át kevertetjük. A DMF-t csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékhoz 1 liter vizet adunk és a keveréket 2x500 ml etiléterrel extraháljuk. Az egyesített szerves frakciót 1N HCl-lel mossuk, majd telített NaHCO_3 oldattal és sóoldattal. Nátriumsulfát fölött való szárítás után az oldatot bepároljuk. A maradékot rövid szilikagél oszlopra visszük fel. Először petroléterrel eluálunk – a sziloxánok eltávolítására –, a majd 90:10 petroléter:etilacetát eleggyel, a (11a) szilil-éter elkülönítésére (60,6 g, 82,3 %).

^1H NMR δ 0,08 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0,89 (s, 9H, t-Bu), 1,14 (s, 3H, 3- CH_3), 1,40–1,80 (m, 2H, 4-H), 1,80–2,25 (m, 2H, 5-H), 3,22 (s, 3H, OCH_3), 3,25–3,90 (m, 3H, 1-H és 2-H), 4,50 (s, 2H, PhCH_2), 4,89 (br d, 1H, $J=10$ Hz, cisz 7-H), 4,94 (br d, 1H, $J=17$ Hz, transz 7-H), 5,83 (m, 1H, 6-H), 7,30 (s, 5H, Ph).

G. lépés

(2R,3R)-2-terc-Butil-dimetil-szililoxi-3-metoxi-3-metil-1-heptanol (12a)

60 g (158,6 mmól) (11a) és 6 g $\text{Pd}(\text{OH})_2$ -szén 600 ml etilacetáttal elkészített oldatát egy éjjelen át (1 atm) 10^5 Pa nyomáson hidrogénezük. A reakció TLC-vel követhető. A katalizátort rövid Celite oszlopon való szűréssel távolítjuk el. A szűrletet bepároljuk és a savra érzékeny (12) alkoholt rövid szilikagél oszlopon szűrjük át. Az eluálást 80:20 petroléter:etilacetát eleggyel végezzük. Olaj alakjában kapjuk ebben a lépésben a (12a) keresett terméket.

^1H NMR δ 0,10 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0,89 (s, 9H, t-Bu), 0,8–1,8 (m, 9H, n-Bu), 2,67 (br s, 1H, OH), 3,21 (s, 3H, OCH_3), 3,5–3,8 (m, 3H, 1-H és 2-H).

5 H. lépés

(2R,3R)-2-terc-Butil-dimetil-szililoxi-3-metoxi-3-metil-heptán-aldehid (13a)

43 g (148 mmól) (12a)-t és 2 egyenértéknyi (21,5 ml) DMSO-t 750 ml száraz diklórmétánban oldunk és az oldatot nitrogén atmoszférában szárazjég-aceton fürdőben lehűtjük. Csepegtetve 1,3 egyenértéknyi (16,12 ml) oxalil-kloridot adagolunk. Az adagolás közben gázfejlődés lép fel. Az elegyet 15 percen át kevertetjük és egyszerre hozzáadunk 4,5 egyenértéknyi (88 ml) trietilamint; fehér csapadék válik ki. A hűtőfürdőt eltávolítjuk és a keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 2 liter etilétert adagolunk, majd 4 liter vizet, a csapadék oldására. A szerves fázis 1N HCl-lel, telített NaHCO_3 oldattal és sóoldattal mossuk. Nátriumsulfát fölött való szárítás után az oldószert forgó bepárlón távolítjuk el. A maradékot kismennyiségű toluolban felvesszük és az oldatot újra betöményítjük. A (13a) terméket ilyen-ként használjuk fel a következő reakcióban.

^1H NMR δ 0,05 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0,92 (s, 9H, t-Bu), 0,8–1,8 (m, 9H, n-Bu), 1,20 (s, 3H, 3- CH_3), 3,28 (s, 3H, OCH_3), 3,88 (d, 1H, $J=2,5$ Hz, 2-H), 9,69 (d, 1H, $J=2,5$ Hz, CHO).

30 I. lépés

(3R,4R)-1,1-Dibrom-3-terc-butil-dimetil-szililoxi-4-metoxi-4-metil-1-oktén (4b)

2 egyenértéknyi (98,28 g, 296 mmól) tetrabrom-etánt 250 ml száraz diklórmétánban oldunk és az oldathoz, nitrogén atmoszférában, 0 °C-on csepegtetve hozzáadjuk 4 egyenértéknyi (155 g, 592 mmól) Ph_3P 250 ml száraz diklórmétánnal elkészített oldatát. Az adagolás sebességét úgy állítjuk be, hogy a reakció hőmérséklete 20 °C alatt maradjon. Az oldat narancsvörös színű. 10 perc múlva a hűtőfürdőt eltávolítjuk és 100 ml diklórmétánban oldva – csepegtetve – hozzáadjuk a (13a) aldehidet. Az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet (–20 °C)-ra hűtjük le és hozzáadunk 4 egyenértéknyi (88 ml, 636 mmól) trietilamint, majd nagyon lassan 300 ml vizet. Exoterm reakció megy végbe. Csapadék válik ki; ennek feloldására 2 liter vizet adagolunk. A vegyületet 3 liter diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázis 1N HCl-lel mossuk, majd telített NaHCO_3 -mal és sóoldattal. Nátrium-sulfát fölött való szárítás után az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot petroléterrel dörzsöljük el; ekkor trifenil-foszfin-oxid csapódik ki, amelyet kiszűrünk.

Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. 55 Petroléterrel végzett második kezeléssel egy második trifenil-foszfin-oxid frakció csapható ki, amelyet szűréssel ugyancsak eltávolítunk. Végül az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot rövid szilikagél oszlopon tisztítjuk. Az eluálást 90/10 petroléter/etilacetát eleggyel végezzük. Így a keresett vinil-dibromidot kapjuk (60 g, 91 %).

^1H NMR δ 0,11 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0,92 (s, 9H, t-Bu), 0,8–1,8 (m, 9H, n-Bu), 1,18 (s, 3H, 4- CH_3), 3,33 (s, 3H, OCH_3), 4,24 (d, 1H, $J=9$ Hz, 3-H), 6,57 (d, 1H, $J=9$ Hz, 2-H).

J. lépés

(3R, 4R)3-(*terc*-Butil-dimetil-szililoxi)-4-metoxi-4-metil-1-oktín (4a)

1,3 egyenértéknyi (4,2 g, 175 mmól) magnézium-forgácsot 50 ml THF-ben nyomnyi mennyiségű I₂-dal vagy CH₃I-dal aktiválunk. A (4b) vinil-dibromid (60 g) 600 ml vízmentes THF-nal elkészített oldatát olyan sebességgel adagoljuk, hogy enyhe visszafolyatást tartsunk fenn (kismértékű melegítésre szükség lehet). A kevertetést szobahőmérsékleten 2 órán át folytatjuk. 2 liter etilétert adagolunk és a szerves réteget 1N HCl-lel, telített NaHCO₃ oldattal és sóoldattal mossuk. Az oldatot nátriumszulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Olaj marad vissza, amelyet kis Vigreux oszlop alkalmazásával desztillálunk (66 °C, 0,01 Hgmm=13 Pa). A keresett (4a) terméket kapjuk (31,4 g; 81,7 %). GC: 94 %-os tisztaság.

¹H NMR δ 0,11 [s, 3H, Si(CH₃)], 0,15 [s, 3H, Si(CH₃)], 0,92 (s, 9H, *t*-Bu), 0,8–1,8 (m, 9H, *n*-Bu), 1,18 (s, 3H, 4-CH₃), 2,38 (d, 1H, J=2 Hz, 1-H), 3,26 (s, 3H, OCH₃), 4,30 (d, 1H, J=2 Hz, 3-H).

II. példa

A (3R, 4R)3-tetrahidropiraniloxi-4-metoxi-4-metil-1-oktín (4a) előállítás

A. lépés

(2R,3R)1-Benziloxi-2-tetrahidropiraniloxi-3-metoxi-3-metil-6-heptén (11b)

37,1 mmól (9,8 g) (2R,3R)1-benziloxi-3-metoxi-3-metil-6-heptén-2-olt (10), 55,7 mmól (5,1 ml) dihidropiránt és 3,71 mmól (0,93 g) piridinium-*p*-toluol-szulfonátot 100 ml vízmentes diklórmetánban oldunk és az oldatot nitrogén atmoszférában 24 órán át kevertetjük. Hozzáadunk 400 ml étert és a szerves réteget vízzel, sóoldattal, telített vizes NaHCO₃ oldattal és sóoldattal mossuk. Vízmentes magnézium-szulfát fölött való szárítás után az oldószert pillanat-szerű desztillációval eltávolítjuk. A (11b) terméket mint ilyet használjuk fel a következő reakcióban.

B. lépés

(2R,3R)2-Tetrahidropiraniloxi-3-metoxi-3-metil-1-heptanol (12b)

1,78 mmól (620 mg) (2R, 3R)1-benziloxi-2-tetrahidropiraniloxi-3-metoxi-3-metil-6-heptén és 60 mg Pd(OH)₂-szén 8 ml metanollal elkészített keverékét 3 órán át hidrogén atmoszférában kevertetjük; ennek során 82 ml hidrogén abszorbeálódik. A katalizátort szűrjük, metanollal mossuk és a metanolt vákuumban eltávolítjuk. A (12b) alkoholt ilyenként használjuk fel a következő reakcióban.

C. lépés

(2R,3R)2-Tetrahidropiraniloxi-3-metoxi-3-metil-heptánaldehyd (13b)

0,89 mmól (230 mg) (2R, 3R)2-tetrahidropiraniloxi-3-metoxi-3-metil-heptanol és 1,78 mmól (0,13 ml) dimetilszulfoxidot 5 ml vízmentes diklórmetánban oldunk és az oldathoz (–78 °C)-on N₂ atmoszférában csepegtetve hozzáadunk egy oldatot, amely 2 ml diklórmetánban 1,16 mmól (0,1 ml) oxalilkloridot tartalmaz. Az oldatot 15 percen át kevertetjük és hozzáadunk 3,56 mmól (0,5 ml) trietilamint. Az elegyet 10 percen át (–78 °C)-on tartjuk, majd hagyjuk

szobahőmérsékletre felmelegedni. 10 ml vizet és 50 ml étert adagolunk. A szerves réteget elkülönítjük és 1N HCl-lel, telített vizes NaHCO₃-mal és sóoldattal mossuk. Vízmentes magnéziumszulfát fölött szárítjuk és betöményítjük. Színtelen olajat kapunk, amelyet mint ilyet használunk fel a következő reakcióban.

D. lépés

(3R,4R)1,1-Dibrom-3-tetrahidropiraniloxi-4-metoxi-4-metil-1-oktén (4b)

1,78 mmól (0,589 g) CBr₄-et 3 ml diklórmetánban oldunk és az oldathoz hozzáadjuk 3,56 mmól (0,93 g) trifenilfoszfint 3 ml diklórmetánnal elkészített oldatát. A narancsvörös színű oldatot 30 percen át kevertetjük és hozzáadjuk 0,89 mmól (az előző reakcióból származó, nyers) (13b) diklórmetános oldatát. 1 óra múlva 3,56 mmól (0,5 ml) trietilamint adagolunk, majd lassan 10 ml vizet (exoterm reakció megy végbe). 50 ml étert adunk a reakcióelegyhez, a vizes réteget eltávolítjuk és a szerves réteget sóoldattal mossuk, vízmentes MgSO₄ fölött szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A trifenil-foszfinoxid kicsapására hexánt adagolunk és az oldatot rövid szilikagél oszlopra visszük fel, a szűrőlepenyt 30 % étert tartalmazó hexánnal mossuk. A pillanat-desztilláció után kapott olajat (240 mg, 65 %) tisztítás nélkül használjuk fel a (3R, 4R)3-tetrahidropiraniloxi-4-metoxi-4-metil-1-oktín A vagy B módszerrel való előállítására.

¹H NMR 0,91 (br t, 3H, J=5 Hz, 8-H), 1,13 (s, 3H, 4-CH₃), 1,0–1,85 (m, 12H, 6xCH₂), 3,26 (s, 3H, OCH₃), 3,54 (izo 1) és 3,79 (izo 2), [m, 2H, CH₂O (THP)], 4,13 (izo 2) és 4,36 (izo 1) (két d, 1H, J=9 Hz, 3-H), 4,53 (izo 1) és 4,68 (izo 2), [m, 1H, OCHO (THP)], 6,40 (izo 1) és 6,51 (izo 2) (két d, 1H, J=9 Hz, 2-H).

E. lépés

(3R, 4R)-3-Tetrahidropiraniloxi-4-metoxi-4-metil-1-oktén (4a)

A eljárás

240 mg (0,58 mmól) (3R, 4R)1,1-dibrom-3-tetrahidropiraniloxi-4-metoxi-4-metil-1-oktént 2 ml THF-ben oldunk és az oldatot csepegtetve hozzáadjuk – a visszafolyatás közben – egy olyan keverékhez, amely I₂-dal aktivált magnézium-forgácsot (183 mg, 0,75 mmól) tartalmaz 1 ml THF-ban. A keveréket 1 órán át visszafolyatás hűtő alatt forraljuk, hozzáadunk 5 ml hexánt és a szuszpenziót rövid szilikagél oszlopon szűrjük át. A szűrőlepenyt éterrel mossuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Az alkint, a (3R, 4R)3-tetrahidropiraniloxi-4-metoxi-4-metil-1-oktint szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Az eluálást 5 % EtOAc-ot tartalmazó petroléterrel végzzük. Így (3R, 4R)3-tetrahidropiraniloxi-4-metoxi-4-metil-1-oktint kapunk.

B eljárás

A (3R, 4R)1,1-Dibrom-3-tetrahidropiraniloxi-4-metoxi-4-metil-1-oktént 3 ml THF-ben oldjuk és az oldathoz nitrogén atmoszférában, (–78 °C)-on csepegtetve hozzáadunk egy hexános *n*-butil-lítium oldatot (0,4 ml; 1,5 M, 0,6 mmól). A reakcióelegyet 1 órán át (–78 °C)-on kevertetjük, majd a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 1 óra múlva hexánt és vizet adagolunk, a szerves fázist elkülönítjük

és sóoldattal mossuk, MgSO_4 fölött szárítjuk és bepároljuk. Kromatográfiás tisztítással a keresett alkint kapjuk.

^1H NMR δ 0,91 (br t, 3H, $J=5$ Hz, 8-H), 1,24 (izo 1) és 1,28 (izo 2) (s, 3H, 4- CH_3), 1,0–2,0 (m, 12H, 6x CH_2), 2,42 (izo 1) és 2,46 (izo 2) (két d, 1H, $J=2$ Hz, 1-H), 3,26 (izo 1) és 3,32 (izo 2) (s, 3H, OCH_3), 3,53–4,15 [m, 2H, CH_2O (THP)], 4,29 (izo 2) és 4,48 (izo 1) (két d, 1H, $J=2$ Hz, 3-H), 4,75–5,12 [br m, 1H, OCHO (THP)].

Kétkomponensű Michael addíciós reakció

III. példa

A(8R,11R,12R,15R,16R)11,15-dihidroxil-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav metilésztere (I)

A. lépés

t(3R,4R)3-Tetrahidropiranol-4-metoxi-4-metil-1-tributil-sztannil-1-oktén (4c)

2,54 g (10 mmól) (3R, 4R)3-tetrahidropiranol-4-metoxi-4-metil-1-oktén, Bu_3SnH (3,23 ml, 12 mmól) és AIBN (10 mg) keverékét 130°C -on nitrogén atmoszférában tartjuk 30 percen át. Ismét AIBN-t adagolunk (10 mg) és a melegítést 30 percen át folytatjuk. A terméket – (3R, 4R)3-tetrahidropiranol-4-metoxi-4-metil-1-tributil-sztannil-1-oktén-szilikagélén oszlopkromatográfiával tisztítjuk. Az eluálást 5 % EtOAc -ot tartalmazó petroléterrel végezzük. 4,88 g (89 %) *t(3R, 4R)3-tetrahidropiranol-4-metoxi-4-metil-1-tributil-sztannil-1-oktén* (4c) kapunk.

^1H NMR δ 0,90 [br t, 12H, $J=6$ Hz, 8-H és 3x CH_3 (n- Bu_3Sn)], 1,10 (izo 1) és 1,13 (izo 2) (s, 3H, 4- CH_3), 1,1–1,8 (m, 30H, CH_2 -lc), 3,20 (izo 2) és 3,26 (izo 1) (s, 3H, OCH_3), 3,42–4,20 [m, 3H, 3-H és CH_2O (THP)], 4,61 (izo 1) és 4,77 (izo 2) [br m, 1H, OCHO (THP)], 6,02 (izo 1) és 6,09 (izo 2) (br s, 2H, 1,2-H).

B. lépés

(R)4-Tetrahidropiranol-2-(6-metoxikarbonil-hexil)-ciklopent-2-enon (5)

2,4 g (10 mmól) (R)4-hidroxil-2-(6-metoxikarbonil-hexil)-ciklopent-2-enon, 137 ml (15 mmól) dihidropiránt és 250 mg (1 mmól) piridinium-p-toluolszulfonátot 20 ml vízmentes CH_2Cl_2 -ben oldunk és az oldatot 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. 200 ml étert adagolunk és a szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk. MgSO_4 fölött való szárítás után az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 3,18 g (98 %) (R)4-tetrahidropiranol-2-(6-metoxikarbonil-hexil)-ciklopent-2-enon (5) kapunk. A terméket tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban.

C. lépés

(8R,11R,12R,15R,16R)11,15-Di-(tetrahidropiranol-4-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilészter (6)

13 mmól (1,04 ml) tiofénhez 10 ml THF-ben (-78°C -on hozzáadunk 13 mmól n-butillítiumot, hexános oldat alakjában (1,5 M, 8,66 ml). Az oldatot 15 percen át (-78°C -on kevertetjük, majd a hőmérsékletet 30 percre (-20°C -ra emeljük fel. A

keveréket (-78°C -on hozzáadjuk egy szuszpenzióhoz, amely 13 mmól (1,16 g) CuCN -t tartalmaz 10 ml THF-ben és a lombikot 10 ml THF-fel öblítjük át. (-40°C -ra való melegítéssel homogén barnaszínt oldatot kapunk. Egy másik lombikban 9 mmól (4,88 g) *t(3R, 4R)3-tetrahidropiranol-4-metoxi-4-metil-1-tributil-sztannil-1-oktén*hez, 10 ml THF-ben, (-78°C -on 9 mmól n-butillítiumot adunk, hexános oldat alakjában (1,5M, 6,0 ml). Az elegyet 10 percen át kevertetjük (-78°C -on és hozzáadjuk az előbbieket szerint előállított THF-os ThCuCNLi oldatot. (Th jelentése tienilcsoport.) Az oldatot 30 percen át (-78°C -on kevertetjük és csepegtetve hozzáadunk egy oldatot, amely 10 ml THF-ben 3,1 g (9 mmól) (R)4-tetrahidropiranol-2-(6-metoxikarbonil-hexil)-ciklopent-2-enon tartalmaz. Az elegyet 30 percen át kevertetjük (-78°C -on, majd 15 percen át (-50°C -on. Ezután a reakciót 10 %-os NH_4OH oldattal (50 ml, amelyet telített NH_4Cl -el készítünk el) leállítjuk. A szuszpenziót hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Így sötétkék vizes réteg képződik. A szerves réteget petroléterrel hígítjuk; a vizes réteget eltávolítjuk és a szerves réteget sóoldattal mossuk, magnéziumsulfát fölött szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott anyagot tisztítás nélkül vetjük alá a D lépés szerinti hidrolízisnek.

D. lépés

(8R,11R,12R,15R,16R)11,15-Dihidroxil-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilészter (I)

A C lépés szerint előállított nyers bisz(tetrahidropiranol)-étert 16 ml hangyasav, 30 ml H_2O és 35 ml THF elegyében oldjuk és az oldatot 24 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A keveréket jeges vízfürdőben lehűtjük, hozzáadunk 30 ml H_2O -t és szilárd NaHCO_3 hozzáadásával a pH-t 7-re állítjuk be. A vizes réteget éterrel extraháljuk, az egyesített szerves rétegeket telített NaHCO_3 oldattal és sóoldattal mossuk, MgSO_4 fölött szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Szilikagélén végzett oszlopkromatográfiás szétválasztással, eluálószerként 2 % MeOH -t tartalmazó AcOEt -ot alkalmazva, (8R, 11R, 12R, 15R, 16R)11,15-dihidroxil-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilésztert kapunk, amely a hűtőszekrényben megszilárdul (o.p. $44\text{--}45^\circ\text{C}$).

^1H NMR (360 MHz) δ 0,51 (br t, 3H, $J=6,8$ Hz, 20-H), 1,00 (s, 3H, 10- CH_3), 1,30–1,85 (m, 16H, CH_2 -lc), 2,00 (dt, 1H, $J_{\text{H}8,\text{H}12}=11,6$ Hz, $J_{\text{H}8,\text{H}7}=6,1$ Hz, 8-H), 2,23 (dd, 1H, $J_{\text{H}10a,\text{H}10b}=18,5$ Hz, $J_{\text{H}10a,\text{H}11}=9,4$ Hz, 10a-H), 2,28 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, 2-H), 2,37 (ddt, 1H, 12-H; egyszerűsítés dd-hez, besugárzás 5,67-nél (viniles protonok), $J_{\text{H}8,\text{H}12}=11,6$ Hz, $J_{\text{H}11,\text{H}12}=8,6$ Hz; egyszerűsítés dt-hez, besugárzás 2,00-pp-nél (8-H), $J_{\text{H}11,\text{H}12}=8,6$ Hz, $J_{\text{H}12,\text{H}13}=3$ Hz, $J_{\text{H}12,\text{H}14}=3$ Hz), 2,74 (ddd, 1H, $J_{\text{H}10a,\text{H}10b}=18,5$ Hz, $J_{\text{H}10b,\text{H}11}=7,5$ Hz, $J_{\text{H}10b,\text{H}8}=1$ Hz, 10b-H), 2,89 (br s, 1H, OH), 3,05 (br s, 1H, OH), 3,25 (s, 3H, OCH_3), 3,68 (s, 3H, COOCH_3), 4,06 (látható q, 1H, $J=8,3$ Hz, 11-H), 4,12 (dd, $J=3$ Hz, 6 Hz, 1H, 15-H; egyszerűsítés s-hez, besugárzás 5,67 ppm-nél (viniles protonok), 5,67 (m, 2H, 13,14-H).

Háromkomponensű kondenzációs reakció

IV. példa

(8R,11R,12R,15R,16R)11,15-Dihidroxi-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilészter (I)

A. lépés

(8R,11R,12R,15R,16R)11,15-Di-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-7-hidroxi-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilészter (14)

0,50 g (0,87 mmól) t(3R, 4R)3-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-4-metoxi-1-tributil-sztannil-4-metil-1-oktént 2 ml THF-ben oldunk és az oldathoz nitrogén atmoszférában (–78 °C) on hozzáadunk 0,55 ml 1,6M hexános n-butil-lítium oldatot és a kevertetést 10 percen át folytatjuk. Ekkor hozzáadunk egy előrehűtött (–78 °C) oldatot, amely 0,17 g CuI-t és 0,46 g n-tributil-foszfit (nBu₃P) tartalmaz 2 ml THF-ben. Az elegyet hagyjuk (5 perc alatt) (–35 °C) -ra melegezni, majd ismét lehűtjük (–78 °C) -ra és 1 órán át kevertetjük. Hozzáadjuk 0,19 g (4R)4-terc-butil-dimetil-szililoxi-2-ciklopenten-1-on 1 ml THF-fel elkészített oldatát. 5 percen át (–40 °C) -on való kevertetés után a reakcióelegyet ismét lehűtjük (–78 °C) -ra és hozzáadunk 0,17 g, 0,5 ml THF-ben oldott 7-oxo-heptánsav-metilésztert. A kevertetést 10 percen át (–78 °C) -on folytatjuk, majd hozzáadunk 0,08 g AcOH-t. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, ráöntjük 100 ml Et₂O-ra és hozzáadunk 100 ml vizet. A rétegeket szétválasztjuk, a vizes réteget ismét extraháljuk 100 ml Et₂O-val és az egyesített szerves rétegeket 2x100 ml vízzel, majd 100 ml sóoldattal mossuk. A szerves réteget MgSO₄ fölött szárítjuk és 20 Torr (2,66 kPa) nyomáson pillanat-szerűen bepároljuk. Így egy nyers terméket kapunk. A szilíciumdioxid szűrőrepedőn való gyors szűrés megkönnyíti az apoláris szennyezések eltávolítását (eluálószer: Et₂O/hexán 1/5). Így (8R, 11R, 12R, 15R, 16R)11,15-di-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-7-hidroxi-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilésztert kapunk (14). Eluálószer: Et₂O/hexán 2-1/1. A terméket tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

¹H NMR δ 0,05 [s, 12H, 2xSi(CH₃)₂], 0,90 (br s, 21H, 20-H és 2xt-Bu), 1,02 (s, 3H, 16-CH₃), 3,17 (s, 3H, OCH₃), 3,65 (s, 3H, COOCH₃), 3,76–4,22 (m, 3H, 7,11,15-H), 5,55 (m, 2H, 13,14-H), más protonok: nem meghatározott m 1 és 3 ppm között.

B. lépés

(8R,11R,12R,15R,16R)11,15-Di-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-16-metoxi-16-metil-9-oxo-proszt-7,13-dién-1-sav-metilészter (15)

0,21 g (0,32 mmól) (8R, 11R, 12R, 15R, 16R)-11,15-di-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-7-hidroxi-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilésztert 1,6 ml CH₂Cl₂-ben oldunk és az oldathoz hozzáadunk 0,1 g MsCl-t és 0,2 g 4-amino-dimetil-piridint. Az elegyet 40 percen át kevertetjük, beleöntjük 100 ml CH₂Cl₂-be és hozzáadunk 100 ml vizet. A rétegeket szétválasztjuk, a vizes réteget újra extraháljuk 100 ml CH₂Cl₂-vel és az egyesített vizes rétegeket 2x100 ml vízzel, majd 50 ml sóoldattal mossuk. A szerves réteget MgSO₄ fölött szárítjuk és pillanat-bepárlásnak vetjük alá. Nyers (8R, 11R, 12R, 15R, 16R)11,15-di-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-7,13-dién-1-sav-metilésztert kapunk, ame-

lyet szilikagél kromatográfiával tisztítunk (30 g SiO₂, 0,068–0,047 mm szita lyukbőség; eluálószer: Et₂O/hexán 1/5). Így tisztá (8R, 11R, 12R, 15R, 16R)11,15-di-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-7,13-dién-1-sav-metilésztert kapunk.

¹H NMR 0,06 [s, 13H, 3xSi(CH₃)₂], 0,90 (br g 21H, 20-H és 2xt-Bu), 1,03 (s, 3H, 16-CH₃), 3,19 (s, 3H, OCH₃), 3,46 (m, 1H, 12-H), 3,64 (s, 3H, COOCH₃), 3,98 (br d, 1H, J=6 Hz, 15-H), 4,19 (m, 1H, 11-H), 5,5 (m, 2H, 13,14-H), 6,70 (br t, 1H, J=7 Hz, 7-H) (más protonok: nem meghatározott m 1,1 és 2,5 ppm között).

C. lépés

(8R,11R,12R,15R,16R)11,15-Di-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilészter (16)

0,09 g (0,14 mmól) (8R, 11R, 12R, 15R, 16R)11,15-di-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-7,13-dién-1-sav-metilészter, 0,205 g tri-(n-butil)-sztannilhidrid és 2 mg terc-butil-peroxid keverékét 15 percen át 110 °C-on tartjuk (az olajfürdő hőmérséklete). A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd szilikagél kromatográfiával (10 g, 0,068–0,047 mm szita lyukbőség; eluálószer: Et₂O/hexán 1/5). A védett prosztoglandin-származékot, a (8R, 11R, 12R, 15R, 16R)11,15-di-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilésztert kapjuk.

¹H NMR (360 MHz) δ 0,03 (s, 3H, SiCH₃), 0,07 (s, 3H, SiCH₃), 0,08 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0,90 (s, 9H, t-Bu), 0,92 (s, 9H, t-Bu) (a 20-CH₃ jelet a t-Bu jel elfedi), 1,07 (s, 3H, 16-CH₃), 1,2–1,7 (m, 16H, CH₂-lc), 1,96 (dt, 1H, J_{H8,H12}=10,1 Hz, J_{H8,H7}=5 Hz, 8-H), 2,18 (dd, 1H, J_{H10a,H10b}=18,2 Hz, J_{H10a,H11}=7,5 Hz, 10a-H), 2,28 (t, 2H, J=7,4 Hz, 2-H), 2,52 (ddt, 1H, 12-H; egyszerűsítés dd-hez, besugárzás 5,63 ppm-nél (viniles protonok), J_{H8,H12}=10,1 Hz, J_{H11,H12}=7,1 Hz; egyszerűsítés dt-hez, besugárzás 4,10 ppm-nél, (11-H), J_{H9,H10}=10,1 Hz, J_{H10,H13}=3 Hz, J_{H10,H11}=3 Hz), 2,62 (ddd, ¹H, J_{H10a,H10b}=18,2 Hz, J_{H10b,H11}=6,8 Hz, J_{H10b,H8}=1 Hz, 10b-H), 3,24 (s, 3H, OCH₃), 3,68 (s, 3H, COOCH₃), 4,05 [dd, 1H, J=1,3 Hz, 3,5 Hz, 15-H; egyszerűsítés s-hez, besugárzás 5,63 ppm-nél (viniles protonok)], 4,10 (látható q, 1H, J=7 Hz, 11-H), 5,63 (m, 2H, 13,14-H).

D. lépés

(8R,11R,12R,15R,16R)11,15-Dihidroxi-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilészter (I)

0,045 g (0,07 mmól) (8R, 11R, 12R, 15R, 16R)11,15-di-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilésztert 0,5 ml 3/1/1 HOAc/H₂O/THF elegyben 48 órán át szobahőmérsékleten kevertetünk, 5 ml víz hozzáadása után a keveréket vizes Na₂HPO₄ vizes oldatának hozzáadásával semlegesítjük és Et₂O-rel (2x10 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket vizes NaHCO₃ oldattal, vízzel és sóoldattal mossuk, MgSO₄ fölött szárítjuk és pillanat-bepárlásnak vetjük alá. Nyers (8R, 11R, 12R, 15R, 16R)11,15-dihidroxi-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilésztert kapunk. A végső tisztítást 10 g szilikagél kromatográfiával végezzük (eluálószer: EtOAc).

¹H NMR (360 MHz) δ 0,51 (br t, 3H, J=6,8 Hz, 20-H), 1,00 (s, 3H, 10-CH₃), 1,30–1,85 (m, 16H, CH₂-lc), 2,00 (dt, 1H, J_{H8,H12}=11,6 Hz, J_{H8,H7}=6,1 Hz, 8-H), 2,23 (dd, 1H, J_{H10a,H10b}=18,5 Hz, J_{H10a,H11}=9,4 Hz, 10a-H), 2,28 (t, 2H, J=7,6 Hz, 2-H), 2,37 (ddt, 1H, 12-H); egyszerűsítés dd-hez, besugárzás 5,67-nél (viniles protonok), J_{H8,H12}=11,6 Hz, J_{H11,H12}=8,6 Hz; egyszerűsítés dt-hez, besugárzás 2,00 ppm-nél (8-H), J_{H11,H12}=8,6 Hz, J_{H12,H13}=3 Hz, J_{H12,H14}=3 Hz), 2,74 (ddd, 1H, J_{H10a,H10b}=18,5 Hz, J_{H10b,H11}=7,5 Hz, J_{H10b,H8}=1 Hz, 10b-H), 2,89 (br s, 1H, OH), 3,05 (br s, 1H, OH), 3,05 (br s, 1H, OH), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 3,68 (s, 3H, COOCH₃), 4,06 (látható q, 1H, J=8,3 Hz, 11-H), 4,12 (dd, J=3 Hz, 6 Hz, 1H, 15-H); egyszerűsítés s-hez, besugárzás 5,67 ppm-nél (viniles protonok), 5,67 (m, 2H, 13,14-H).

Alternatív eljárás a kétkomponensű Michael addíció végrehajtására

V. példa

(8R,11R,12R,15R,16R)11,15-Dihidroxi-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilészter (I) előállítás

A. lépés

(R)4-(terc-Butil-dimetil-szililoxi)-2-(6-metoxikarbonil-hexil)-ciklopent-2-enon(5)

1,34 g (5,58 mmól) (R)4-hidroxi-2-(6-metoxikarbonil-hexil)-ciklopent-2-enon, 1,69 g (11,2 mmól) terc-butil-dimetil-szilil-kloridot és 0,8 g (11,7 mmól) imidazol 11,2 ml dimetil-formamidban oldunk és az oldatot nitrogén atmoszférában kevertetjük 30 percen át. A reakcióelegyet petroléterrel hígítjuk és a szerves réteget 1N HCl-lel, vízzel, telített vizes NaHCO₃ oldattal és sóoldattal mossuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Szilikagélén végzett oszlopkromatográfiás tisztítással, az eluálást 5 % EtOAc-t tartalmazó petroléterrel végezve 1,88 g (95 %) (R)4-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-2-(metoxikarbonil-hexil)-ciklopent-2-enont kapunk.

¹H NMR δ 0,12 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0,91 (s, 9H, t-Bu), 1,20–1,80 (m, 10H, 1'-5'-H), 2,18 (t, 2H, J=6 Hz, 6'-H), 2,19 (dd, 1H, J=18 Hz, 2,5 Hz, 5-H), 2,75 (dd, 1H, J=18 Hz, 6 Hz, 5-H), 3,62 (s, 3H, COOCH₃), 4,85 (m, 1H, 4-H), 6,98 (m, 1H, 3-H).

B. lépés

(8R,11R,12R,15R,16R)11,15-Di-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilészter (6)

471 mg (0,82 mmól) (3R,4R)3-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-1-(tributil-sztannil)-4-metoxi-4-metil-1-oktén 1 ml tetrahydrofuránban oldunk és az oldathoz (-78 °C)-on, nitrogén atmoszférában hozzáadunk 0,55 ml (0,82 mmól) 1,5M hexános n-BuLi oldatot. Az elegyet 15 percen át kevertetjük, majd hozzáadunk egy oldatot, amely 1,05 mmól 2-ThCuCNLi-t tartalmaz tetrahydrofuránban (0,2M, 5,25 ml). Ezt a reagenst 2-tienil-lítumból és CuCN-ből állítjuk elő (-78 °C)-on. Az elegyet 15 percen át (-78 °C)-on kevertetjük, majd hozzáadunk – 2 ml tetrahydrofuránban oldva – 267 mg (0,75 mmól) (R)4-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-2-(6-metoxikarbonil-hexil)-2-ciklopentenont. Az

elegyet 30 percen át (-78 °C)-on kevertetjük és a reakciót 10 ml 10 %-os – telített NH₄Cl oldattal elkészített – telített NH₄OH hozzáadásával állítjuk le. A hűtőfürdőt eltávolítjuk és az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A szerves réteget 50 ml petroléterrel hígítjuk; a kékszínű vizes réteget eltávolítjuk és a szerves réteget sóoldattal mossuk, majd MgSO₄ fölött szárítjuk. Oszlopkromatográfiás tisztítással, az eluálást 5 % EtOAc-t tartalmazó petroléterrel végezve a keresett bisz(terc-butil-dimetil-szililétert) kapjuk.

C. lépés

(8R,11R,12R,15R,16R)11,15-Dihidroxi-16-metil-16-metoxi-9-oxo-proszt-13-én-1-sav-metilészter (I)

45 mg (0,07 mmól), a B. lépés szerint előállított bisz(terc-butil-dimetil-szilil)éter 3/1/1 HOAc/H₂O/tetrahydrofurán elegyben oldunk (0,5 ml térfogatú oldószemben) és az oldatot 48 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. 5 ml vizet adunk hozzá és az elegyet szilárd káliumkarbonát hozzáadásával semlegesítjük. A vizes réteget éterral extraháljuk; az egyesített szerves rétegeket sóoldattal mossuk, MgSO₄ fölött szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Szilikagélén végzett oszlopkromatográfiával (2 % metanolt tartalmazó EtOAc-alkalmazásával) a keresett terméket kapjuk.

¹H NMR (360 MHz) δ 0,51 (br t, 3H, J=6,8 Hz, 20-H), 1,00 (s, 3H, 10-CH₃), 1,30–1,85 (m, 16H, CH₂-lc), 2,00 (dt, 1H, J_{H8,H12}=11,6 Hz, J_{H8,H7}=6,1 Hz, 8-H), 2,23 (dd, 1H, J_{H10a,H10b}=18,5 Hz, J_{H10a,H11}=9,4 Hz, 10a-H), 2,28 (t, 2H, J=7,6 Hz, 2-H), 2,37 (ddt, 1H, 12-H; egyszerűsítés dd-hez, besugárzás 5,67-nél (viniles protonok), J_{H8,H12}=11,6 Hz, J_{H11,H12}=8,6 Hz; egyszerűsítés dt-hez 2,00 ppm-nél (8-H, J_{H11,H12}=8,6 Hz, J_{H12,H13}=3 Hz, J_{H12,H14}=3 Hz, 2,74 (ddt, 1H, J_{H10a,H10b}=18,5 Hz, J_{H10b,H11}=7,5 Hz, J_{H10b,H8}=1 Hz, 10b-H), 2,89 (br s, 1H, OH), 3,05 (br s, 1H, OH), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 3,68 (s, 3H, COOCH₃), 4,06 (látható q, 1H, J=8,3 Hz, 11-H), 4,12 [dd, J=3 Hz, 6 Hz, 1H, 15-H; egyszerűsítés s-hez besugárzás 5,67 ppm-nél (viniles protonok)], 5,67 (m, 2H, 13,14-H).

SZABADALMI IGÉNYPONT

1. Eljárás enantiomerikusan tiszta (8R,11R,12R,15R, 16R)11,15-di-(OR)-16-metil-16-metoxi-9-oxi-proszt-13-én-1-sav-metilészter – (I) általános képletű vegyület – előállítására, ahol R jelentése hidrogénatom vagy terc-butil-dimetil-szilil-csoport, (TBS), azzal jellemezve, hogy

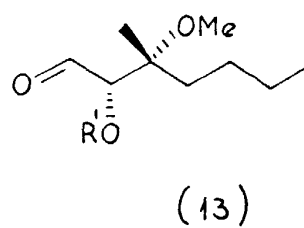
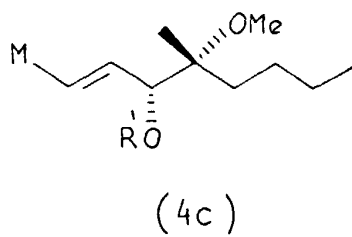
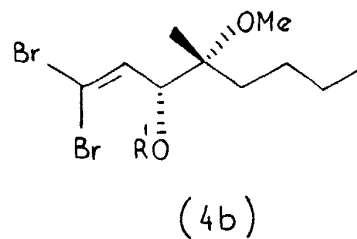
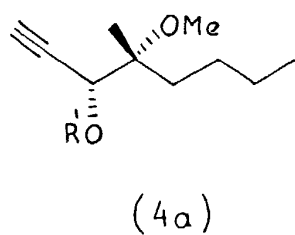
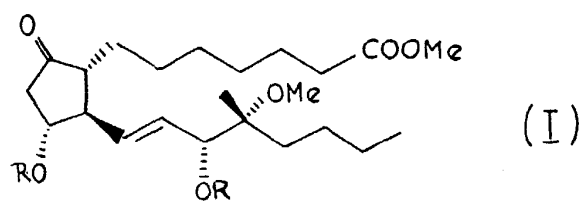
a) egy (3R,4R)-3-OR'-4-metoxi-4-metil-1-oktén általános képletű vegyület – ahol R' jelentése védőcsoport – 1-lítium-származékát ThCuCNLi-mal reagáltatjuk, majd a kapott komplexet egy (R)4-OR'-2-(6-metoxikarbonil-hexil)-2-ciklopentenon általános képletű vegyülettel – ahol R' jelentése a fenti – reagáltatjuk, a reakciókat apoláros vízmentes oldószemben közömbös atmoszférában –80 °C és –60 °C közötti hőmérséklet-tartományban végezve, majd az adott esetben jelenlévő védőcsoportot lehasítjuk, és kívánt esetben savas alkoholízissal vagy hidrolízissal a kapott (I) általános képletű vegyületről eltávolítjuk a TBS védőcsoportot; vagy

b) egy (3R,4R)-3-OR'-4-metoxi-4-metil-1-oktén általános képletű vegyület – ahol R' jelentése védőcsoport – 1-lítium-származékát CuI-dal és tri-(n-butil)-foszfinnal reagáltatjuk, közömbös apoláros oldószerben, közömbös atmoszférában, –80 °C és –30 °C közötti hőmérsékleten, majd

a kapott szerves rézkomplexet egy (4R)4-OR'-2-ciklopenten-1-on általános képletű vegyülettel – ahol R' jelentése a fenti – reagáltatjuk az előző lépés szerinti reakcióelegyben, majd a kapott enolát aniont 7-oxo-heptánsav-metilészterrel reagáltatjuk az előző lépés szerinti reakcióelegyben, majd

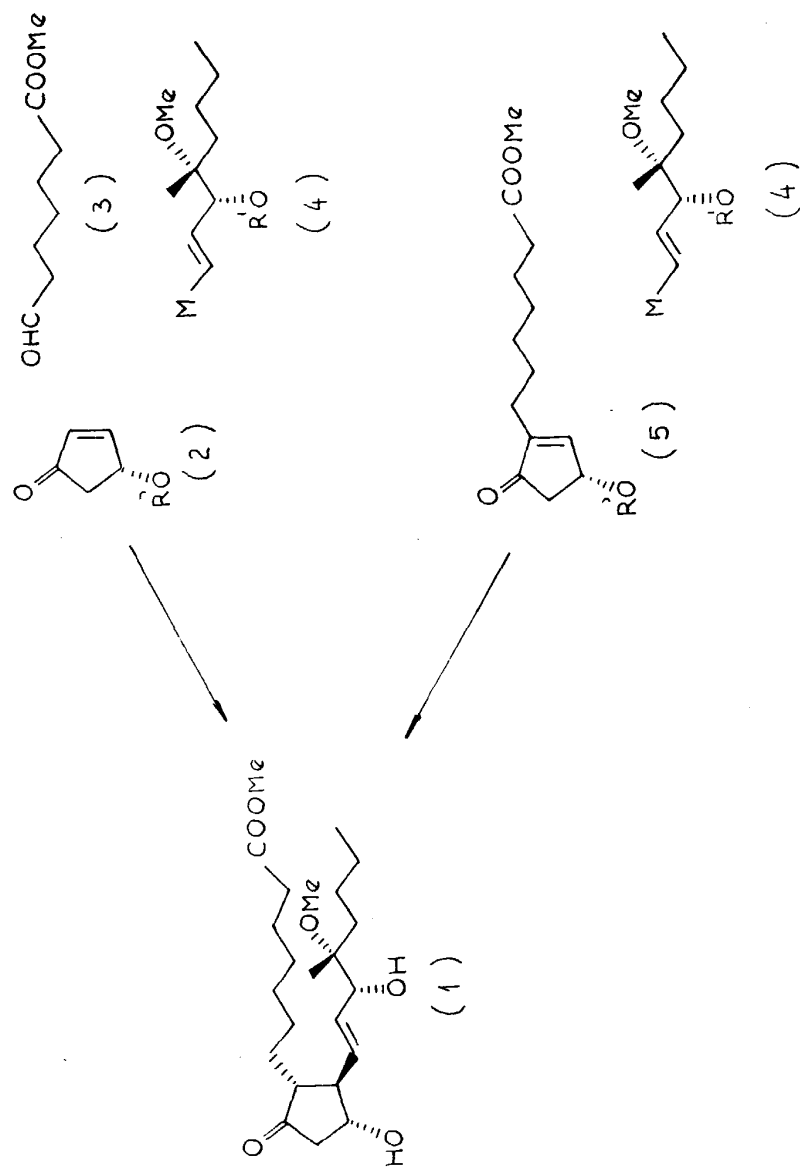
- 5 a (8R,11R,12R,15R,16R)11,15-di-(OR')-16-metoxi-16-metil-9-oxo-7,13-dién-1-sav-metilészter – általános képletű vegyület – ahol R' jelentése a fenti – előállítására a kapott terméket mezilkloriddal és 4-dimetil-amino-piridinnel való reagáltatással dehidratáljuk, közömbös apoláros oldószerben, szobahőmérsékleten; majd
- 10 a kapott terméket tri-n-butil-sztannil-hidriddel terc-butilperoxid jelenlétében 80 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten redukáljuk, majd az adott esetben jelenlévő védőcsoportot lehasítjuk, és
- 15 kívánt esetben savas hidrolízissel vagy alkoholízissel a kapott (I) általános képletű vegyületről eltávolítjuk a TBS hidroxi-védőcsoportot.

6/1

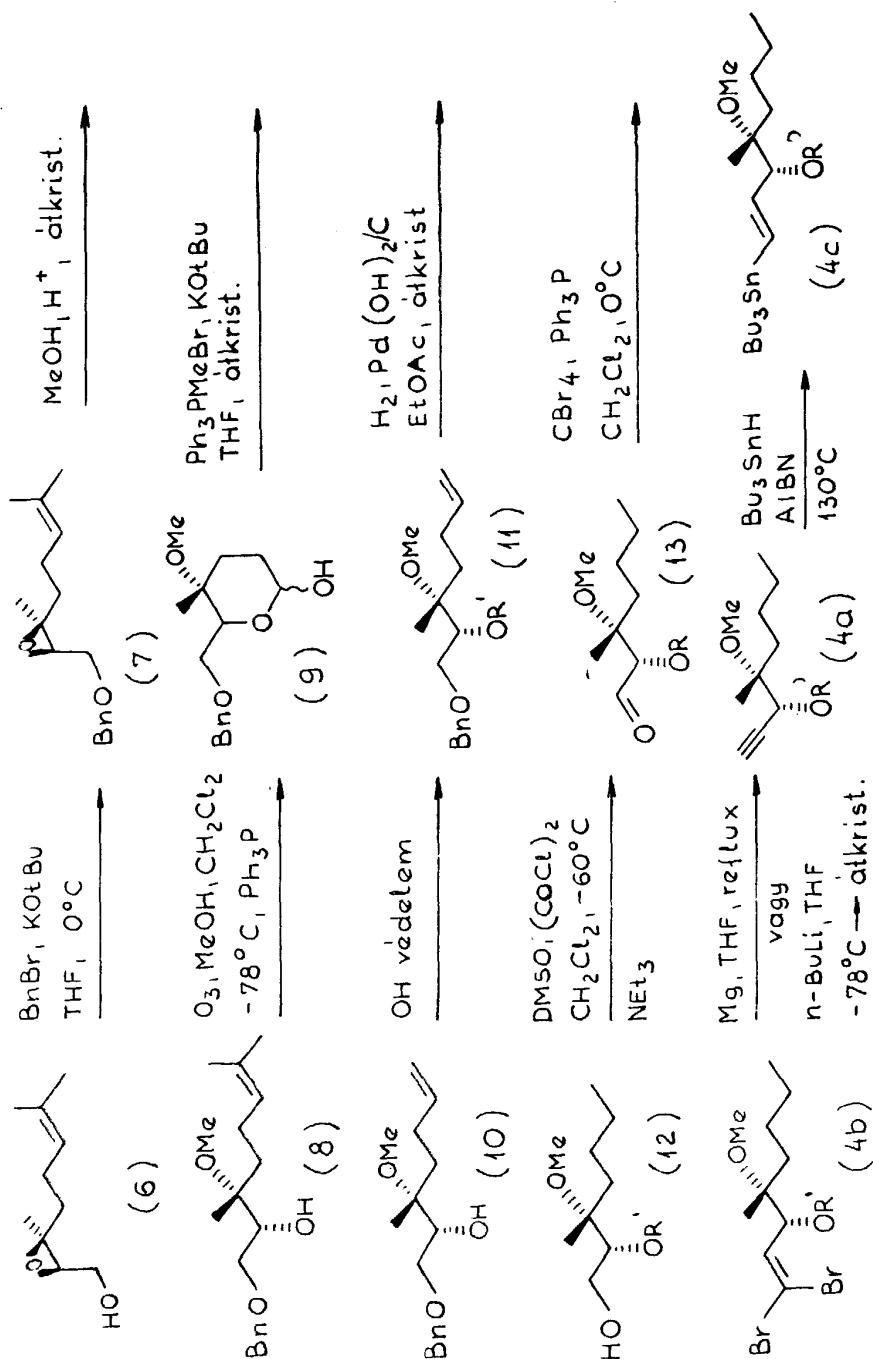


6/2

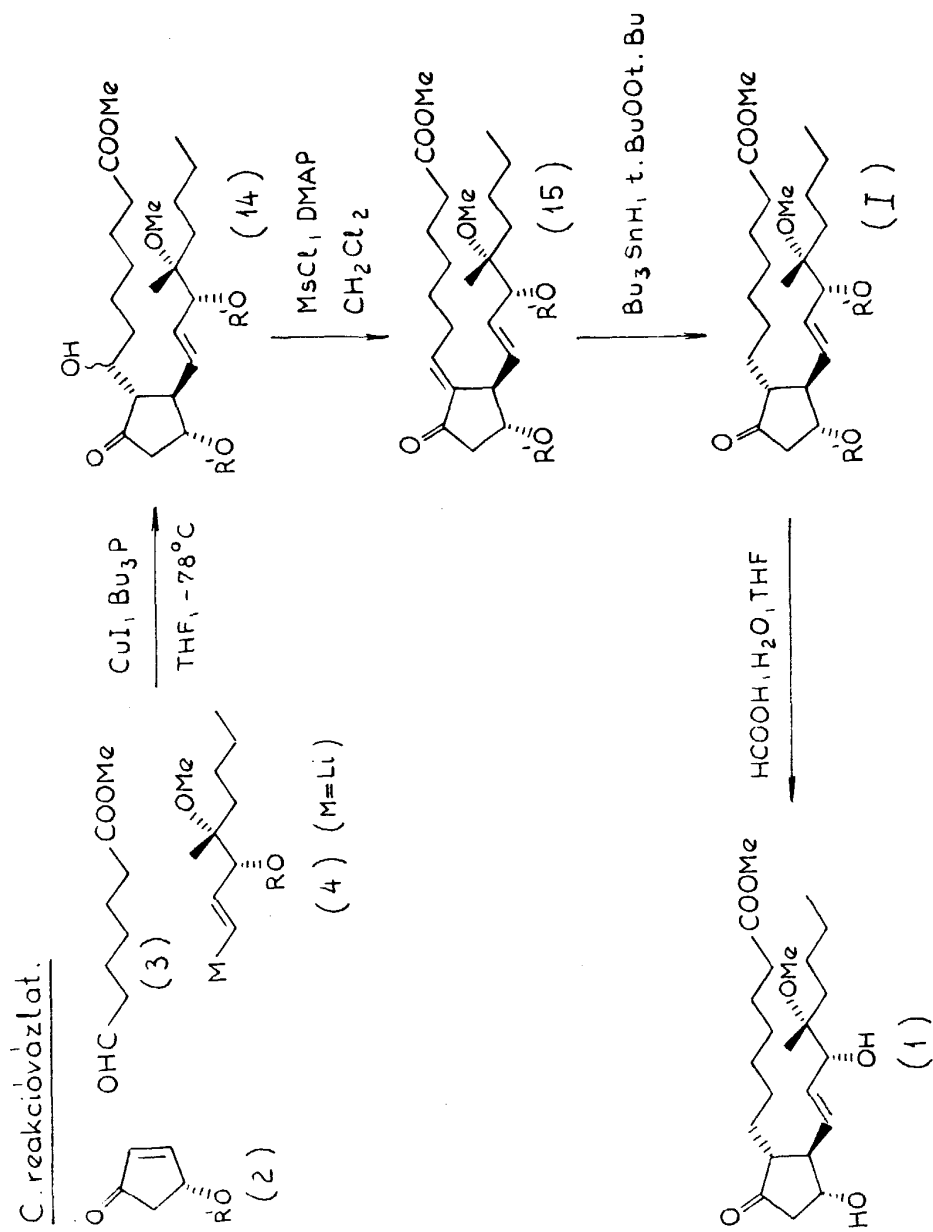
A. reakcióvázlat



B. reakcióvázlat

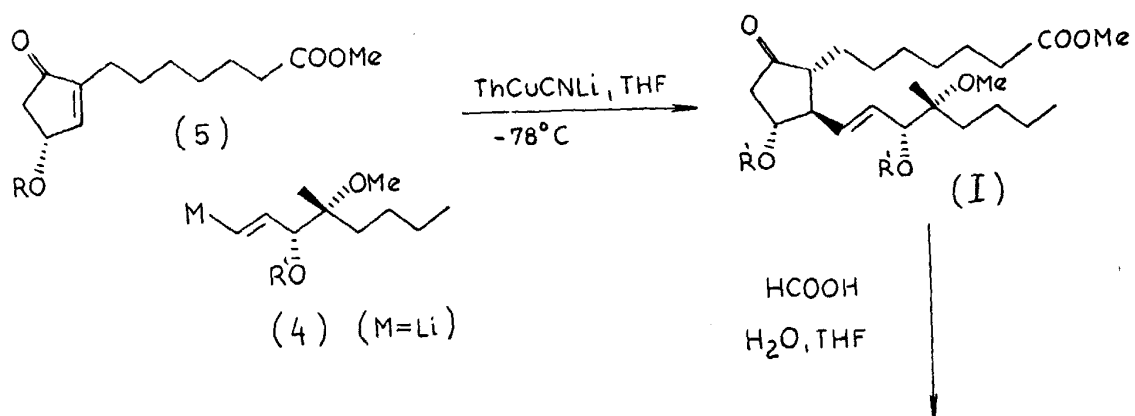


6/4



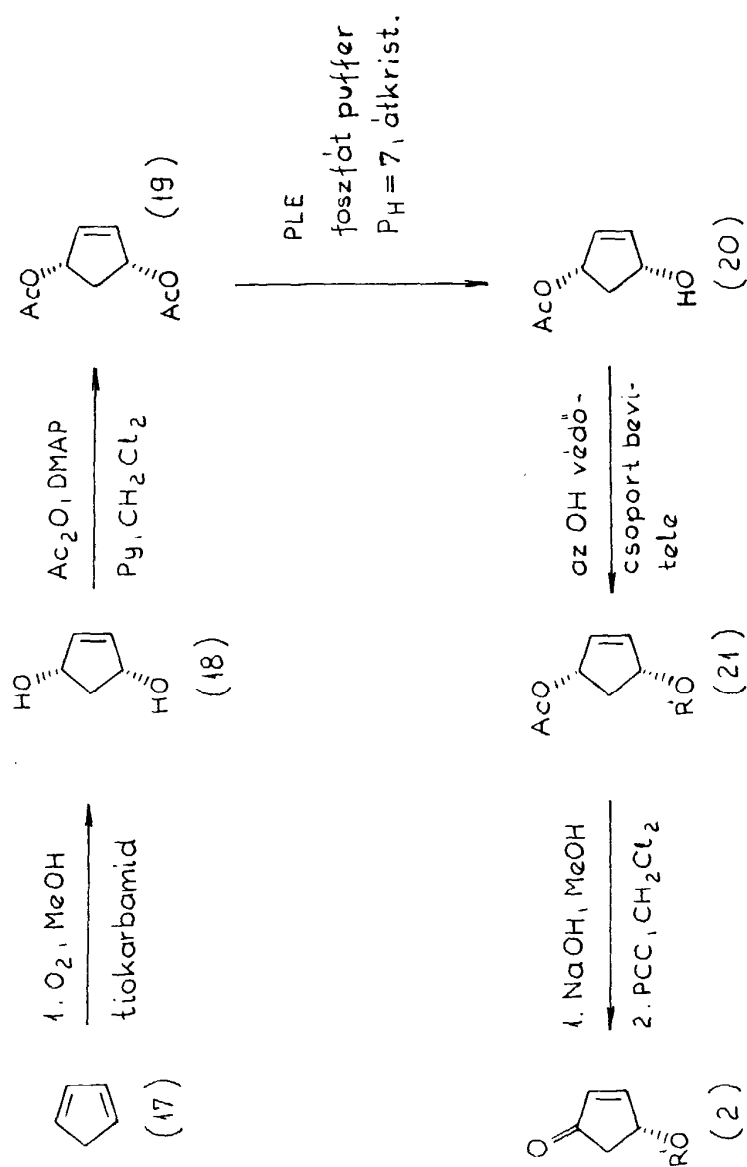
D. reakcióvázlat

6/5



6/6

E. reakcióvázlat



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
 A kiadásért felel: Dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
 SZÜV LASER GYŐR
 Felelős vezető: a Számítóközpont igazgatója