



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118337** (13) **C2**
(51) МПК (2018.01)

C07C 67/29 (2006.01)

C07C 69/18 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

C12P 41/00

C07C 47/565 (2006.01)

C07C 47/575 (2006.01)

C07C 51/377 (2006.01)

C07C 59/72 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2014 13808</p> <p>(22) Дата подання заявки: 22.05.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.01.2019</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/650,836, 12172191.4</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 23.05.2012, 15.06.2012</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, EP</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.02.2015, Бюл.№ 3</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2019, Бюл.№ 1</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2013/060472, 22.05.2013</p>	<p>(72) Винахідник(и): Джайн Нерешкумар Ф. (US), Кіркуп Майкл П. (US), Марела Майкл А. (US), Гоне Санджівані А. (US)</p> <p>(73) Власник(и): СІФАРМ САРЛ, 26-28, rue Edward Steichen, L-2540 Luxembourg, Luxembourg (LU)</p> <p>(74) Представник: Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2011/153363 A1, 08.12.2011 ORIARTY ROBERT M ET AL, "The Intramolecular Asymmetric Pauson-Khand Cyclization as a Novel and General Stereoselective route to Benzindene Prostacyclins: Synthesis of UT-15 (Trepstinil)", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, ACS, US, vol. 69, no. 6, pages 1890 - 1902 US 6700025 B2, 02.03.2004 WO 2012/009816 A1, 26.01.2012 BRUCE ET AL, "Claisen rearrangement of meta-substituted allyl phenyl ethers", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB, (19810101), vol. 10, pages 2677 - 2679 US 2011/118213 A1, 19.05.2011 US 6242482 B1, 05.06.2001</p>
--	--

(54) УДОСКОНАЛЕНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТРЕПРОСТИНІЛУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ

(57) Реферат:

Описаний удосконалений спосіб одержання трепростинілу і його похідних. На відміну від відомого способу, у цьому способі використовується легко масштабоване ферментативне розщеплення ключового інтермедіата для одержання зазначених сполук. Ще одним значним

UA 118337 C2

удосконаленням описаного способу в порівнянні з відомим рівнем техніки є регіоселективне перегрупування Кляйзена попередника 5-алілоксибензальдегіду, якому сприяє наявність бром у в положенні 2.

Область техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до менш тривалого й більш зручного способу одержання трепростинілу а також нових інтермедіатів, застосовуваних у цьому способі. Ключові ознаки описуваного способу включають регіоселективне перегрупування Кляйзена, яке перетерплює попередник алілоксибензальдегід; захист спиртової групи в бічному ланцюзі, що містить алкін, трет-бутилдиметилсилільною (TBDMS) групою під час нестереоселективної внутрішньомолекулярної циклізації за Посоном-Хандом; і ферментативне кінетичне розщеплення й наступний хроматографічний поділ двох діастереомерних інтермедіатів для останньої стадії. Спосіб за даною заявкою дає бензидиновий аналог простацикліну – трепростиніл з діастереомерною чистотою більше 99%.

Попередній рівень техніки

Трепростиніл є синтетичним аналогом простацикліну (PGI₂), показаний для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ПАН). Основними фармакологічними механізмами дії трепростинілу є пряма вазодилатація судинного ложа легневих і системних артеріальних судин і інгібування агрегації тромбоцитів.

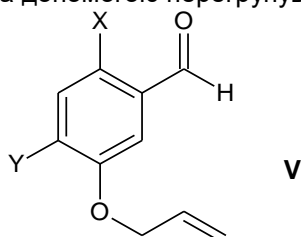
Патент США US6700025 розкриває спосіб стереоселективного синтезу похідних простацикліну, зокрема, трепростинілу. Однак цей спосіб і інші відомі способи включають велику кількість стадій синтезу й хроматографічного очищення. Метою даного винаходу є відкриття більш корисного способу, який включає менше стадій синтезу й хроматографічного очищення, а також діастереоселективне розщеплення ключового інтермедіата ферментативними методами, що робить цей спосіб більш придатним для застосування в промисловому масштабі.

Сутність винаходу

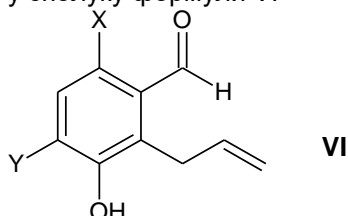
Даний винахід відноситься до способу одержання трепростинілу, його похідних і інтермедіатів, який включає стадію кінетичного ферментативного розщеплення з використанням придатної ліпази й придатного ацилюючого агента. Винахід також відноситься до нового синтезу інтермедіатів, одержуваних у ході синтезу трепростинілу (таких, як сполуки формул 4a, 5, 8, 9, 10, 11', 12', 13a, 14a, 15a, 16a, 16 і 17). Крім того, винахід відноситься до одержання проміжного алілбензальдегіду через перегрупування Кляйзена, яке перетерплює попередник алілоксибензальдегіду (сполука формули V), з підвищеною регіоселективністю, обумовленою введенням атома галогену в пара-положення до алілоксигрупи. Крім того, винахід відноситься до використання захисної силільної групи для небензильної спиртової групи в бічному ланцюзі (C-11).

Здійснення винаходу

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до перетворення сполуки формули V за допомогою перегрупування Кляйзена



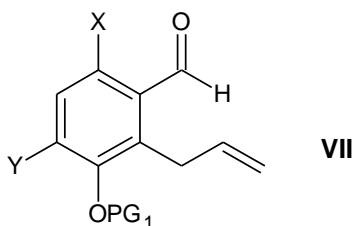
у сполуку формули VI



де X і Y незалежно один від одного є: Br, I, Cl, F або H; X переважно є Br, а Y є H.

Через регіоселективність перегрупування Кляйзена немає необхідності в розділенні регіоізомерів хроматографією або перегонкою. Потрібний регіоізомер може бути отриманий перекристалізацією.

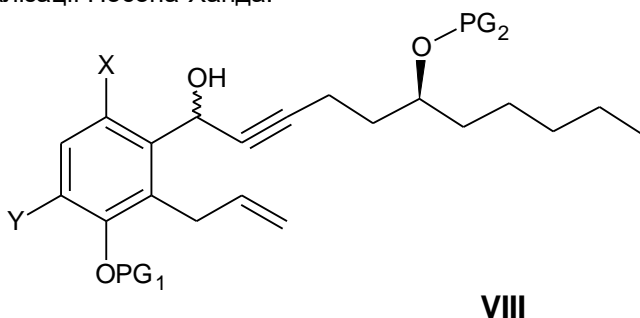
У ще одному варіанті здійснення винаходу в якості інтермедіата одержують сполуку формули VII



де X і Y визначені вище; і де PG₁ є захисною групою для фенольної групи, такою, як метил, метоксиметил, бензилоксиметил, метоксиетоксиметил, бензил, 4-метоксибензил, 2,6-дихлорбензил, 3,4-дихлор-бензил; -CH₂C(O)-OR_x або -CH₂CH₂OR_x. PG₁ переважно є бензилом.

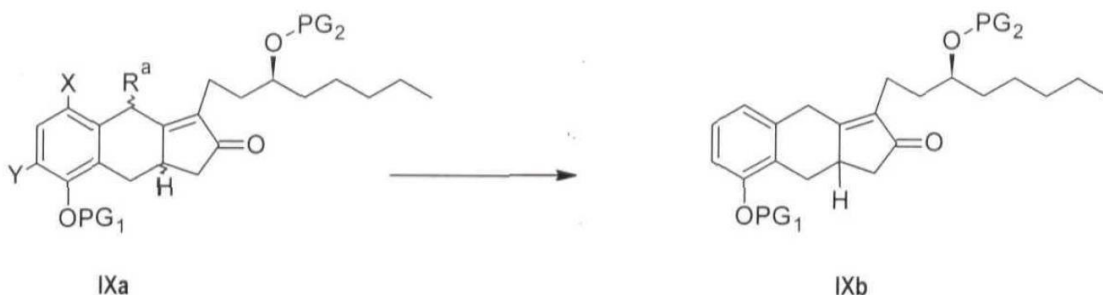
Термін алкіл відноситься до насичених лінійних (нерозгалужених) або розгалужених вуглеводневих ланцюгів. Прикладами представників окремих алкільних груп є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл (1-метилетил), н-бутил, 1-метилпропіл, ізобутил (2-метилпропіл), втор-бутил (1-метилпропіл) і тре-бутил (1,1-диметилетил);

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу, інтермедіат представленої нижче структури VIII одержують у якості реагенту в нестереоселективній внутрішньомолекулярній циклізації Посона-Ханда.

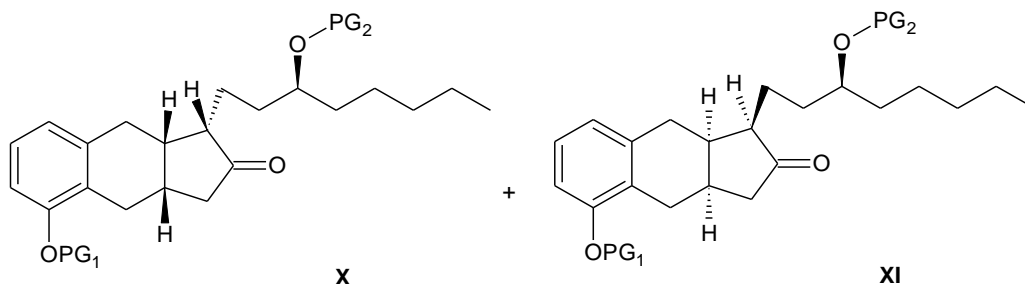


де X, Y і PG₁ визначені вище; і де PG₂ є THP або силільною захисною групою -SiR₁R₂R₃ для спиртової групи, де R₁, R₂, R₃ є незалежно один від одного метилом, ізопропілом, тре-бутилом і фенілом, переважно, якщо R₁ і R₂ є метилом, а R₃ є тре-бутилом, або R₁, R₂ і R₃ є ізопропілом, найбільше переважно, якщо R₁ і R₂ є метилом, а R₃ є тре-бутилом.

Ще один варіант здійснення даного винаходу відноситься до відновлення сполуки формули IXa (суміш двох стереоізомерів) газоподібним воднем і придатним каталізатором



з утворенням суміші сполук формул X і XI (суміш двох стереоізомерів)

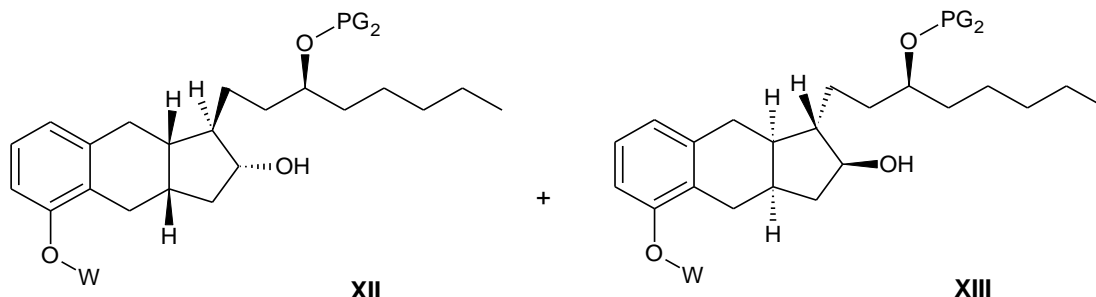


де X, Y, PG₁ і PG₂ визначені вище; і де R^a є H, OH, -OR_x, -O-PG₁, Br, I, Cl, F, -OAc, -OPiv або –

OCOR_y , $-\text{OCOOR}_y$, $-\text{SR}_y$ або $-\text{SO}_2\text{R}_y$, і де R_y є C_{1-4} алкілом або арилом.

Термін арил позначає моно-, бі- або трициклічні вуглецеві кільця із щонайменше одним ароматичним кільцем. Типові приклади включають феніл, нафтил, інданіл (2,3-дигідроінденіл), 1,2,3,4-тетрагідронафтил і флуореніл.

5 Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до ферментативного розщеплення суміші сполук вказаних нижче формул XII і XIII під дією придатної ліпази й придатного ацилюючого агента

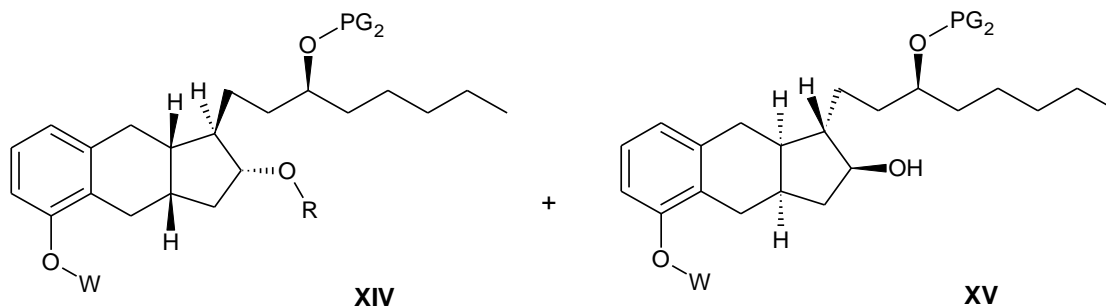


10 де група PG_2 визначена вище, а W обраний з H , $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{COR}^4$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^1\text{R}^2$ і $-\text{CH}_2\text{COSR}^3$, і де

R^1 і R^2 незалежно один від одного обрані з метилу, етилу, ізопропілу, н-бутилу, морфінілу, піперидилу й піролідинілу, і

15 R^3 є метилом, етилом, н-пропілом, ізопропілом, н-бутилом, ізобутилом або фенілом, і R^4 є $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ або $-\text{OCH}_2\text{Ph}$,

яке дає суміш сполук формул XIV і XV:



20 де значення PG_2 і W визначені вище, а R є ацильною групою, такою, наприклад, як ацетил, етанойл, пропанойл, бензойл або півалоїл.

PG_2 переважно є TBDMS, R є ацетилом, а W є $-\text{CH}_2\text{-CN}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$ або $-\text{CH}_2\text{COOR}_x$, де R_x є

25 C_{1-4} алкілом або бензилом. Вищевказане перетворення краще проводять шляхом ферментативного ацилювання придатним ферментом ліпазою, таким, як ліпаза з *Aspergillus niger* (ліпаза AP6), ліпаза з *Candida rugosa* (CCL), ліпаза зі свинячої підшлункової залози (PPL), ліпаза Amano AK, і ліпаза Amano PS30, у присутності відповідного ацилюючого агента у відповідному розчиннику, такому, як C_5 – C_8 алкани або алкілові прості ефіри.

Найбільше переважно, коли ліпази, використовувані для вищевказаного перетворення, є ліпазою Amano AK і ліпазою Amano PS30. Кращим ацилюючим реагентом є вінілацетат, а кращими розчинниками є гексан(и) або гептан(и).

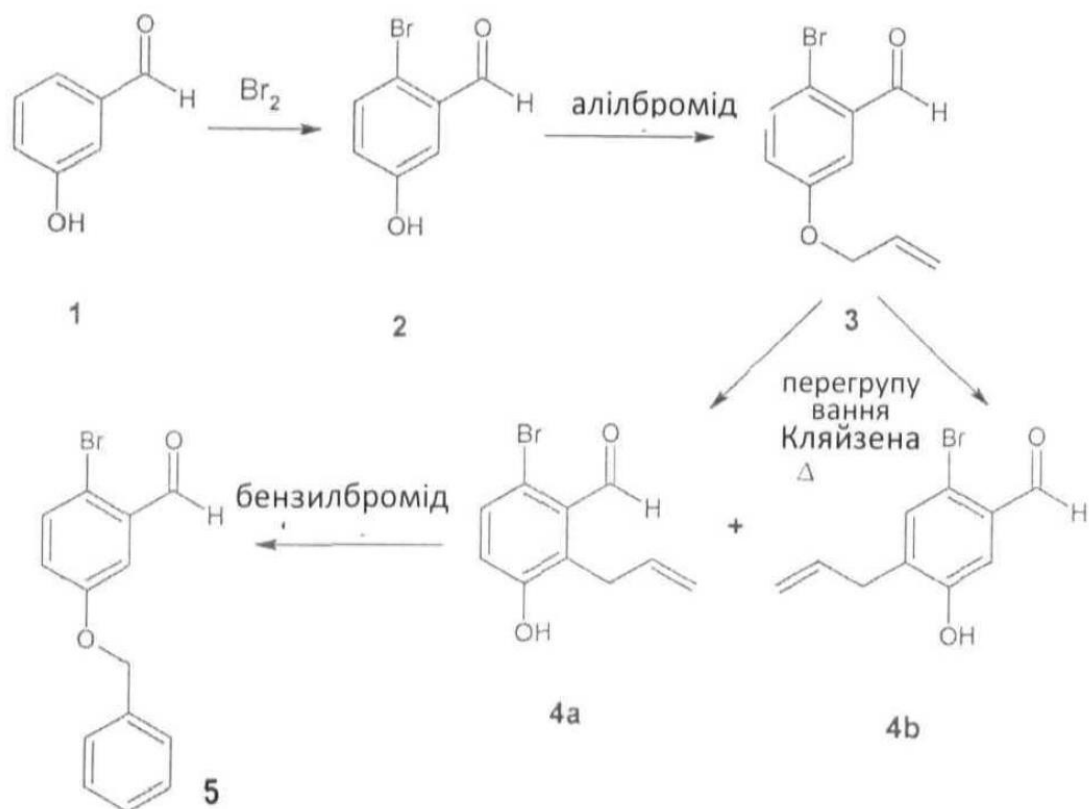
35 У вищевказаному перетворенні ацильований продукт переважно виділяти з неацильованого продукту придатними методами, такими, як хроматографія або кристалізація, одержуючи ацильований продукт у діастереомерно й енантіомерно чистій формі.

Діастереомерно чистий означає, що ферментативне ацилювання з наступним відділенням ацильованого продукту від неацильованого дає ацильований діастереомер, представленої вище формули, що має чистоту $>99\%$. Ступінь чистоти визначають шляхом хроматографування продукту через ВЕРХ колонку, заповнену нерухливою фазою, яка здатна розділяти енантіомери, де $>99\%$ вищезгаданого діастереомера виходить із колонки у вигляді однієї енантіомерно й діастереомерно чистої сполуки.

Даний винахід відноситься до способу одержання трепростинілу, що використовує наступні

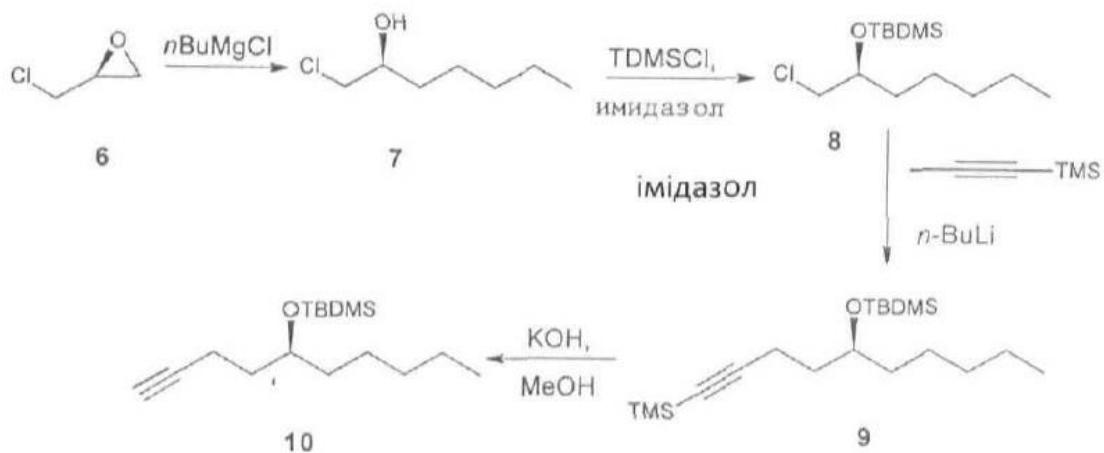
схеми реакцій (Схеми 1 – 3).

Схема 1. Одержання 6-бромбензальдегіда (5)

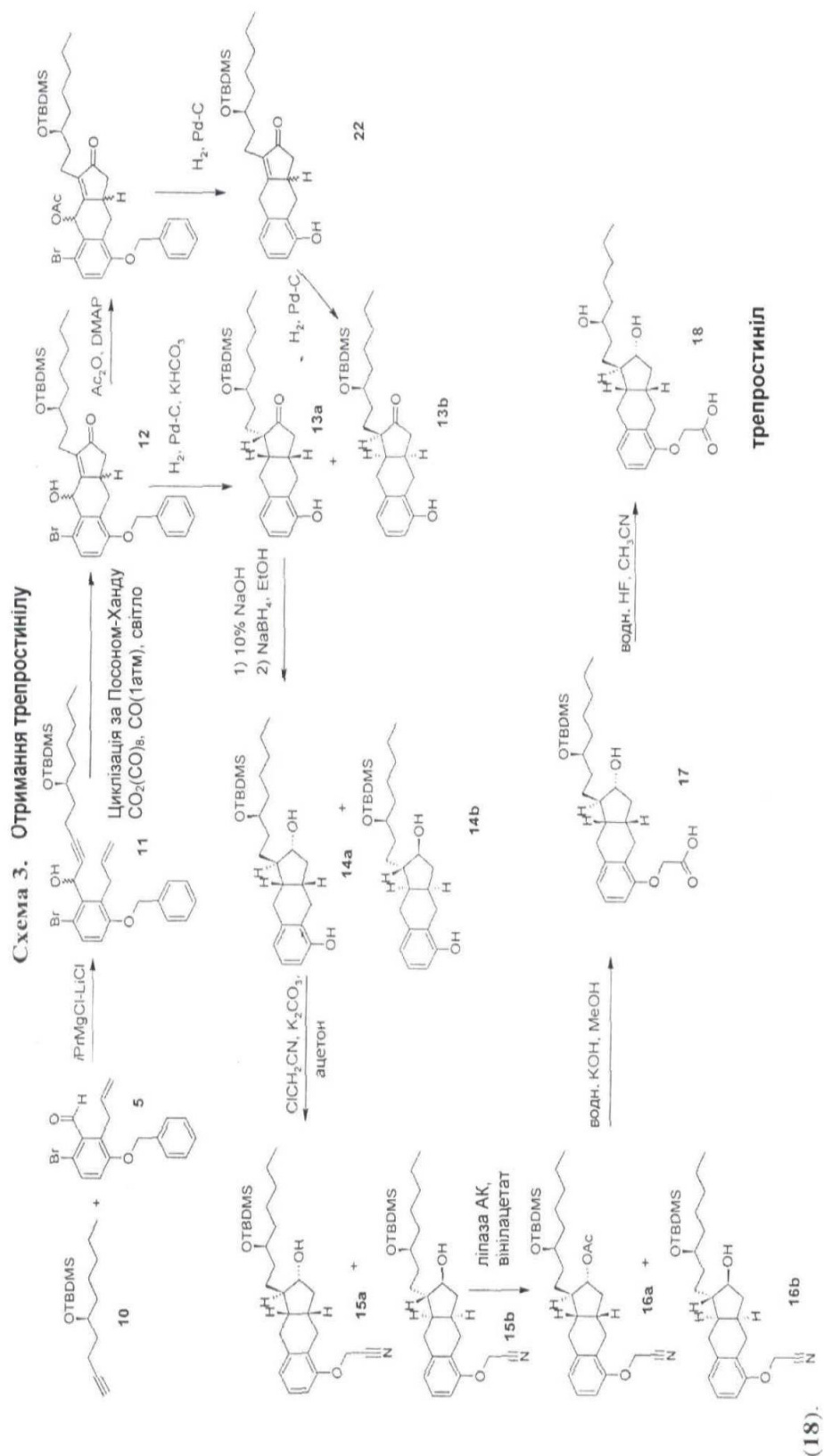


5

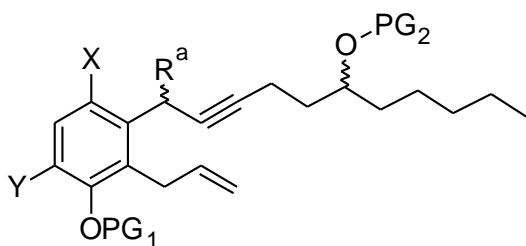
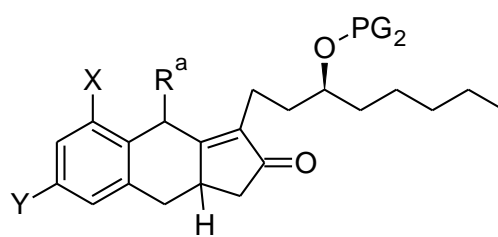
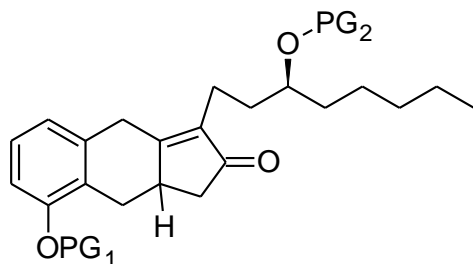
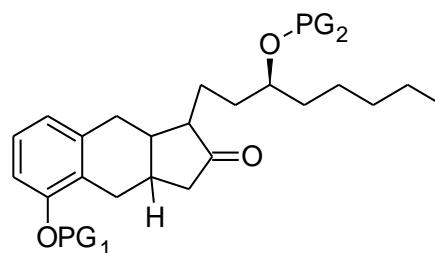
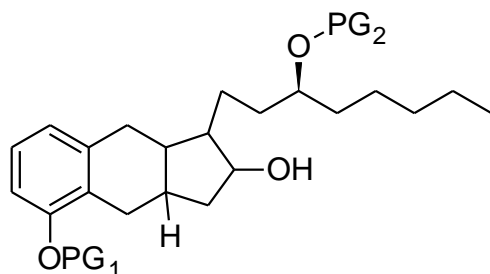
Схема 2. Одержання (S)- тре-бутил(3-інілгексилокси)диметилсилану (10)



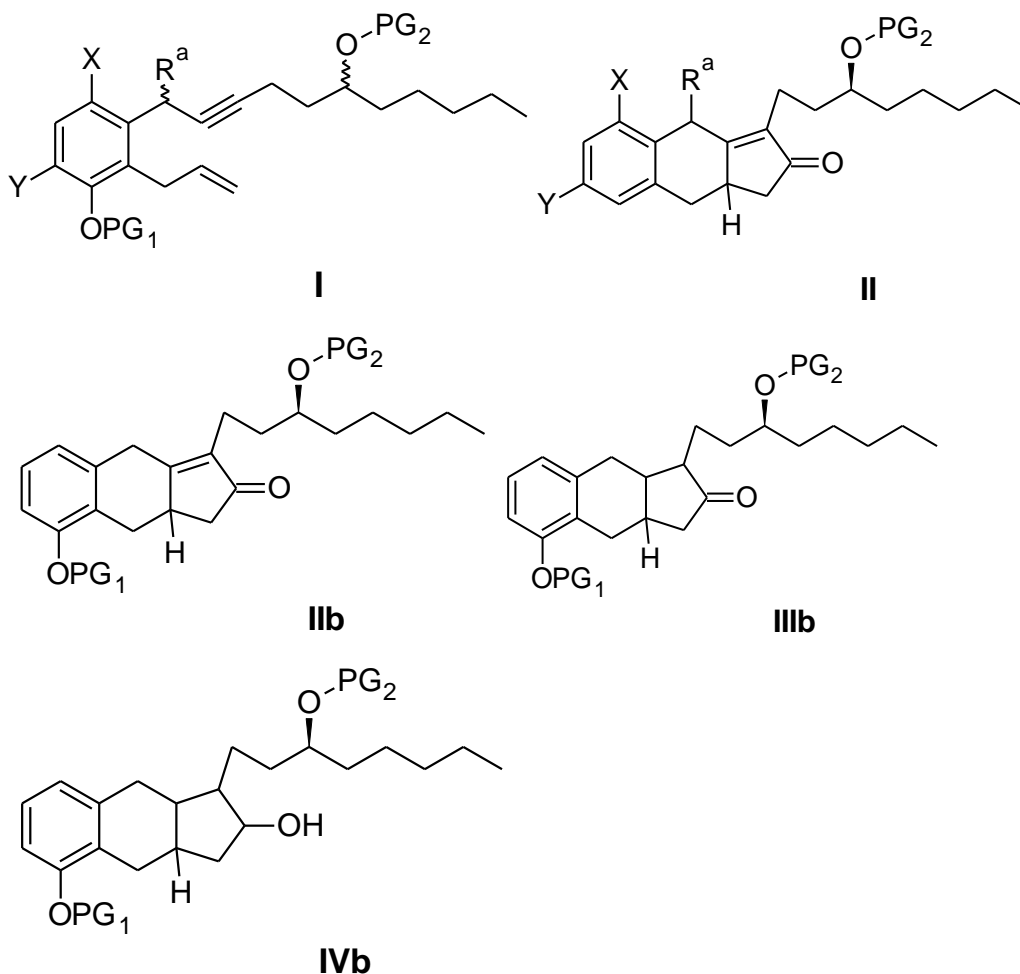
10



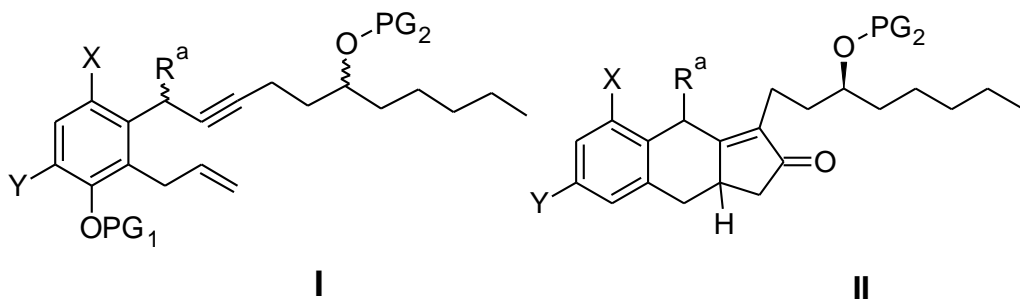
5 Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до проміжних сполук формули I, формули II, формули IIb, формули IIIb або формули IVb

**I****II****IIb****IIIb****IVb**

- де
 X і Y незалежно один від одного обрані із групи, яка складається з H, F, Cl, Br, I і бензилу; і
 PG₁ обраний із групи, яка складається з метилу, метоксиметилу, бензилоксиметилу, метоксиетоксиметилу, бензилу, 4-метоксибензилу, 2,6-дихлорбензилу, 3,4-дихлорбензилу; -CH₂COOH, CH₂COOR_x і CH₂CH₂OPG₂; і
 PG₂ є THP, SiR₁R₂R₃ або CH₂OR_x; а
 R₁, R₂, і R₃ незалежно один від одного обрані із групи, яка складається з метилу, ізопропілу, тре-бутила й фенілу;
 R^a є воднем, гідрокси OR_x, OCOOR_x, OSO₂R_x, Cl, Br F, I, SR_x або SO₂R_x;
 R_x є C₁₋₄алкілом або арилом; і
 де щонайменше один із замісників X або Y не є H.
 Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, формули II, формули IIb, формули IIIb або формули IVb, як описано вище, де
 X і Y незалежно один від одного обрані з H, Br або Cl, і щонайменше один із замісників X або Y не є H.
 Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, формули II, формули IIb, формули IIIb або формули IVb, як описано вище, де
 X є Br або Cl; і Y є H, X переважно є Br.
 Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, формули II, формули IIb, формули IIIb або формули IVb, як описано вище, де
 PG₂ є THP або TBDMS, PG₂ переважно є TBDMS.
 Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до проміжних сполук формули I, формули II, формули IIb, формули IIIb або формули IVb



- де
 X і Y незалежно один від одного обрані із групи, яка складається з H, F, Cl, Br, I і бензилу; і
 PG₁ обраний із групи, яка складається з метилу, метоксиметилу, бензилоксиметилу, метоксиетоксиметилу, бензилу, 4-метоксибензилу, 2,6-дихлорбензилу, 3,4-дихлорбензилу; -CH₂COOH, CH₂COOR_x і CH₂CH₂OPG₂; і
 PG₂ є TBMDS, і
 R^a є воднем, гідрокси OR_x, OCOOR_x, OSO₂R_x, Cl, Br F, I, SR_x або SO₂R_x;
 R_x є C₁₋₄алкілом або арилом; і
 де щонайменше один із замісників X або Y не є H.
 Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I або формули II



- де
 X і Y незалежно один від одного обрані із групи, яка складається з H, F, Cl, Br, I і бензилу; і
 PG₁ обраний із групи, яка складається з метилу, метоксиметилу, бензилоксиметилу, метоксиетоксиметилу, бензилу, 4-метоксибензилу, 2,6-дихлорбензилу, 3,4-дихлорбензилу; -

CH_2COOH , CH_2COOR_x і $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPG}_2$; і

PG_2 є THP, $\text{SiR}_1\text{R}_2\text{R}_3$; або CH_2OR_x ; а

R_1 , R_2 , і R_3 незалежно один від одного обрані із групи, яка складається з метилу, ізопропілу, тре-бутилу й фенілу;

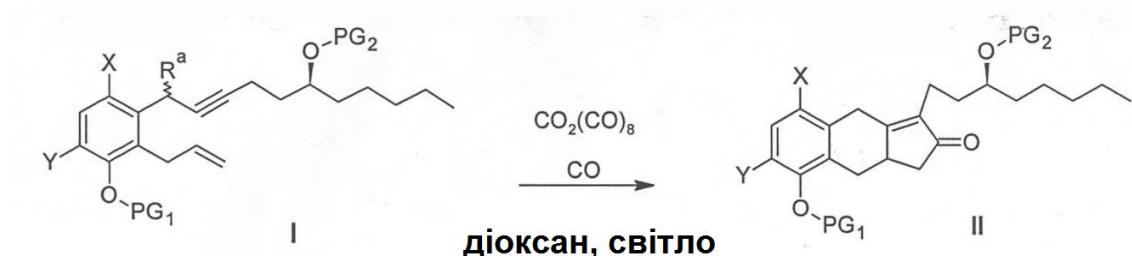
5 R^a є воднем, гідрокси OR_x , OCOOR_x , OSO_2R_x , Cl, Br F, I, SR_x або SO_2R_x ;

R_x є C_{1-4} алкілом або арилом; і

де щонайменше один із замісників X або Y не є H.

Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до способу одержання сполуки формули (II), що включає наступну стадію:

10



де

X, Y, R^a , PG_1 і PG_2 визначені вище.

15 Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до способу, описаного вище, де PG_2 є TBDMS.

Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до способу, описаного вище, де R^a є гідроксильною групою.

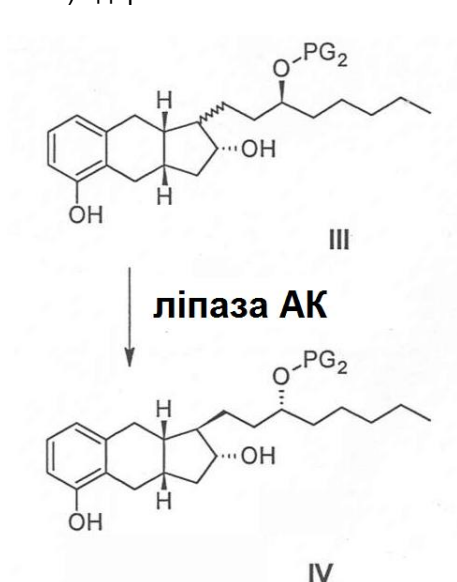
20 Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до способу, описаного вище, де X є Br, Y є воднем, PG_1 є бензилом, PG_2 є TBDMS, а R^a є гідроксильною групою.

Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до способу одержання сполуки формули IV, що включає стадії:

а) гідрогенізації й відновлення сполуки формули II для одержання рацемічної сполуки формули III;

25 б) взаємодії рацемічної сполуки формули III з ліпазою АК у присутності розчинника; і

с) одержання оптично чистої сполуки IV;



30

де

PG_2 є THP або TBDMS, PG_2 переважно є TBDMS.

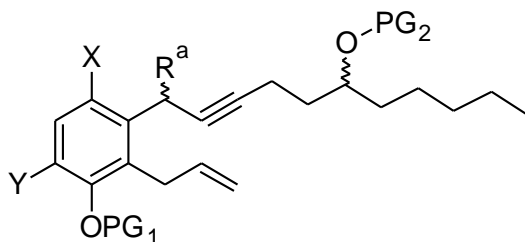
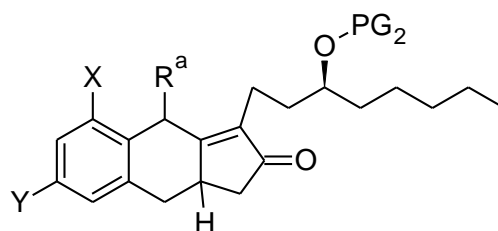
Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до способу, описаного вище, де розчинник обраний із групи, яка складається з вінілацетату, гексану(ів), гептану(ів) і хлороформу.

35 Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до способу, описаного вище, де

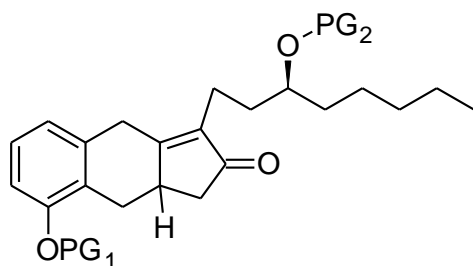
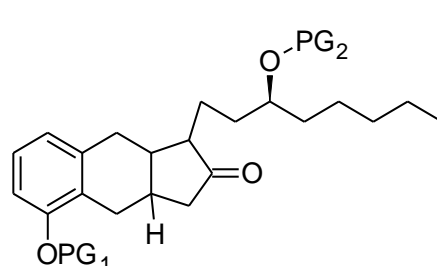
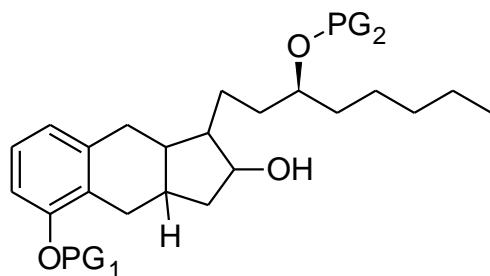
гідрогенізацію здійснюють при рН близько 8 — 12, переважно при рН близько 9 — 10.

Об'єкт наступних визначень розглядають як варіант здійснення даного винаходу:

1. Сполука формули I, формули II, формули IIb, формули IIIb, або формули IVb

**I****II**

5

**IIb****IIIb****IVb**

де

10 X і Y незалежно один від одного обрані із групи, яка складається з H, F, Cl, Br, I і бензилу; і
PG₁ обраний із групи, яка складається з метилу, метоксиметилу, бензилоксиметилу,
метоксиетоксиметилу, бензилу, 4-метоксibenзилу, 2,6-дихлорбензилу, 3,4-дихлорбензилу; -
CH₂COOH, CH₂COOR_x і CH₂CH₂OPG₂; і

PG₂ є TBDMS; і

15 R^a є воднем, гідрокси-OR_x, OCOOR_x, OSO₂R_x, Cl, Br F, I, SR_x або SO₂R_x;

R_x є C₁₋₄алкілом або арилом; і

де щонайменше один із замісників X або Y не є H.

2. Сполука за пунктом 1, де

20 X і Y незалежно один від одного обрані із групи, яка складається з H, Br або Cl; і
щонайменше один із замісників X або Y не є H.

3. Сполука за пунктом 2, де

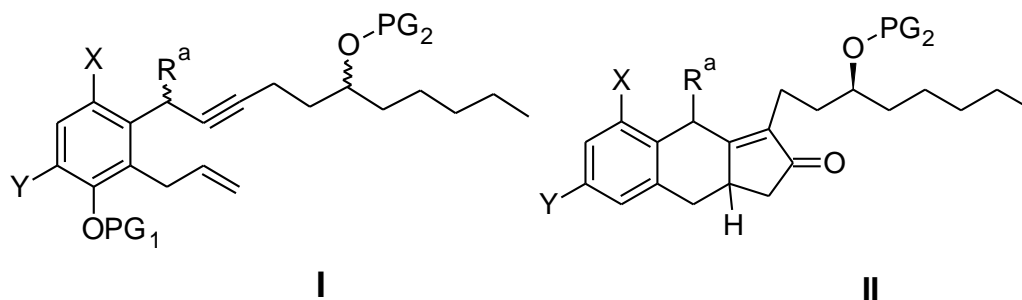
X є Br або Cl; і

Y є H.

4. Сполука за будь-яким з пунктів 1 – 3, де

25 X є Br.

5. Сполука формули I або формули II



де

X і Y незалежно один від одного обрані із групи, яка складається з H, F, Cl, Br, I і бензилу; і

PG₁ обраний із групи, яка складається з метилу, метоксиметилу, бензилоксиметилу, метоксиетоксиметилу, бензилу, 4-метоксибензилу, 2,6-дихлорбензилу, 3,4-дихлорбензилу; -CH₂COOH, CH₂COOR_x і CH₂CH₂OPG₂; і

PG₂ є THP, Sir₁R₂R₃ або CH₂OR_x; і

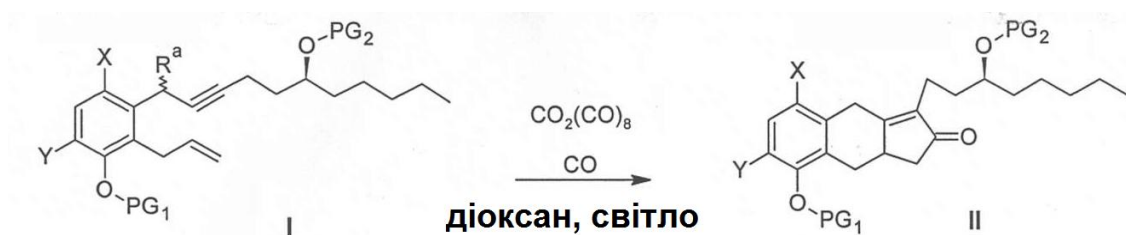
R₁, R₂, і R₃ незалежно один від одного обрані із групи, яка складається з метилу, ізопропілу, тре-бутилу й фенілу;

R^a є воднем, гідрокси OR_x, OCOOR_x, OSO₂R_x, Cl, Br F, I, SR_x або SO₂R_x;

R_x є C₁₋₄алкілом або арилом; і

де щонайменше один із замісників X або Y не є H.

6. Спосіб одержання сполуки формули (II), що включає наступну стадію:



де

X, Y, R^a, PG₁ і PG₂ визначено в пункті 1.

7. Спосіб за пунктом 6, де

PG₂ є TBDMS.

8. Спосіб за пунктом 6 або 7, де

R^a є гідроксильною групою.

9. Спосіб за пунктом 6, де X є Br, і Y є воднем, і

PG₁ є бензилом і

PG₂ є TBDMS; а

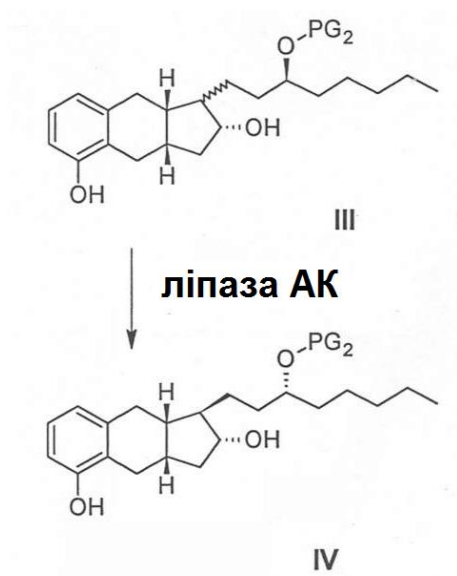
R^a є гідроксильною групою.

10. Спосіб одержання сполуки формули IV, що включає стадії

а) гідрогенізації й відновлення сполуки формули II для одержання рацемічної сполуки формули III;

б) взаємодії рацемічної сполуки формули III з ліпазою АК у присутності розчинника; і

с) одержання оптично чистої сполуки IV;



де

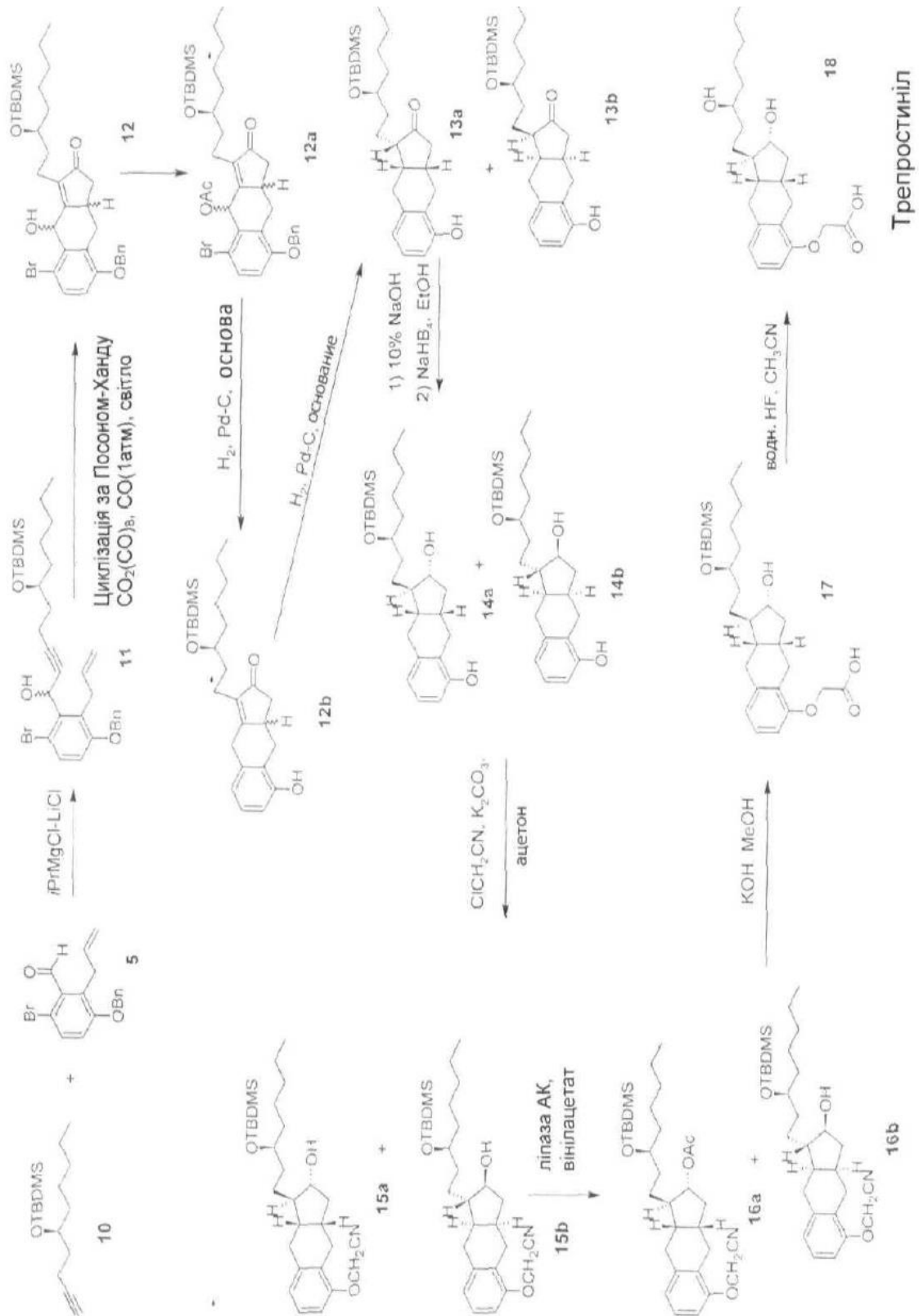
PG₂ є THP або TBDMS.

5 11. Спосіб за пунктом 10, де розчинник обраний із групи, яка складається з вінілацетату, гексану(ів), гептану(ів) і хлороформу.

12. Спосіб за пунктом 10 або 11, де гідрогенізацію проводять при рН близько 8 –12, переважно при рН близько 9 – 10.

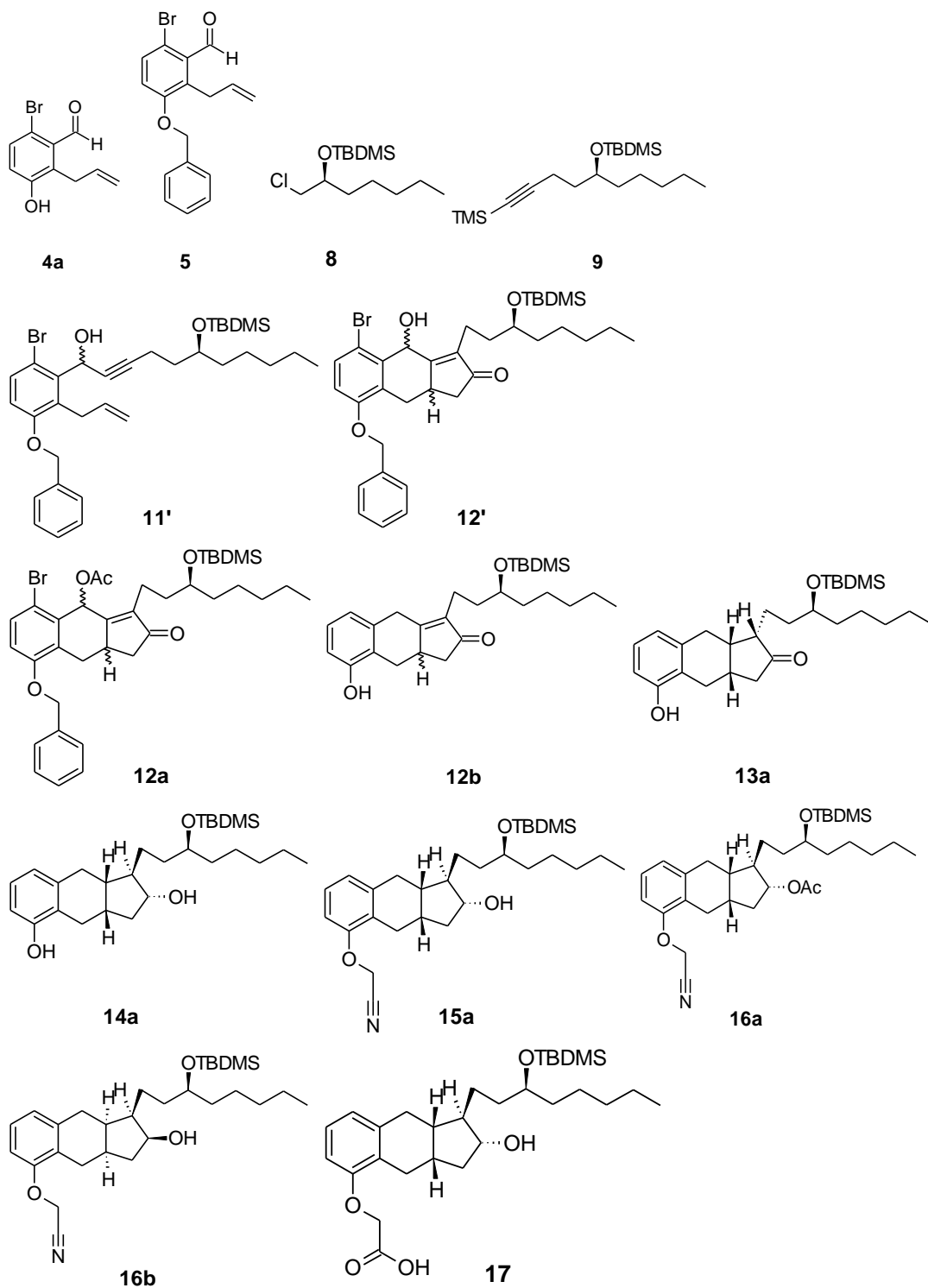
13. Спосіб одержання трепростинілу (18), що включає наступні стадії:

10



Трепестинілі

14. Проміжна сполука, обрана із групи, яка складається з



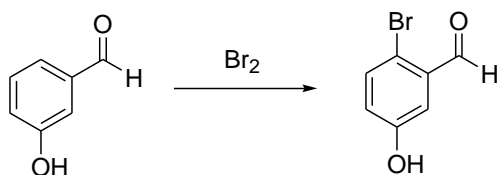
5

Даний винахід додатково ілюструється наступними прикладами, однак ніяким чином не обмежується ними.

Приклади

10 Одержання (1R, 2R, 3aS, 9aS)-[2,3,3a, 4,9,9a-гексагідро-2-гідрокси-1-[(3S)-3-гідроксиоктил]-1H-бенз[ф]інден-5-іл]окси] оцтової кислоти (трепростинілу, 18)

Приклад 1. Одержання бромбензальдегіду 2



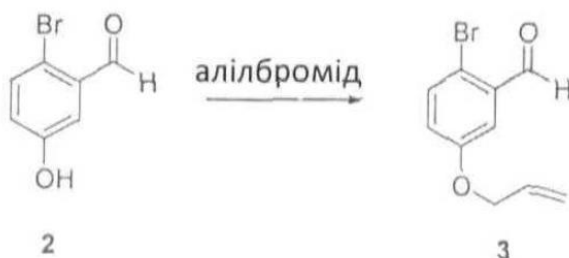
1

2

Сполуку 2 одержують як описано в статті [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20(3), 1169-1172; 2010] або в [Journal of Organic Chemistry, 67(26), 9248-9256; 2002].

Приклад 2. Одержання алілового ефіру 3

5



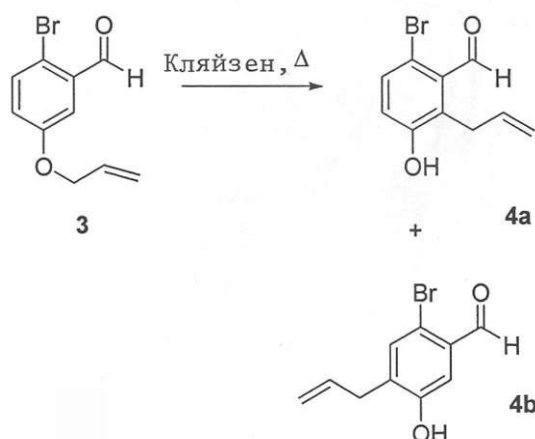
2

3

У суху тригорлу круглодонну колбу обсягом 5 л, оснащену холодильником, обладнанням для вимірювання температури й мішалкою додають 6-бром-мета-гідроксибензальдегід (2, 250 г, 1,23 моль) у диметилформаміді (1250 мл). До отриманого розчину додають безводний карбонат калію (538 г, 3,81 моль) при перемішуванні. До цієї суміші повільно додають алілбромід і реакційну суміш перемішують доти, поки реакція не закінчиться (контроль тонкошаровою хроматографією (ТШХ) у системі гексан:дихлорметан:етилацетат, 7:4:0,5). Після закінчення реакції додають дихлорметан і воду, отриманий розчин перемішують і проводять поділ шарів. Органічний шар обробляють 10 % розчином NaOH і повторно розділяють шари. Отриманий органічний шар переганяють при зниженому тиску й одержують 3-алілоксибензальдегід у вигляді коричнюватої рідкої маси; вихід 290 г (98 %), чистота > 95 % (ВЕРХ).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 4,55 – 4,65 (с, 2H), 5,15 – 5,40 (м, 2H), 6,00 – 6,10 (м, 1H), 7,0 – 7,10 (дд, 1H), 7,18 – 7,24 (д, 1H), 7,52 – 7,56 (д, 1H), 10,1 (с, 1H, CHO).

Приклад 3. Перегрупування Кляйзена сполуки 3 в алілбензальдегіди 4a і 4b (WO0176693)



3

4a

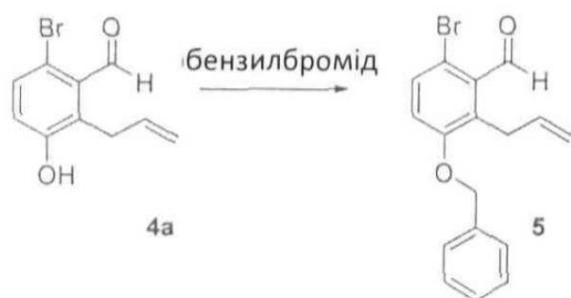
4b

У систему з колбою зі скла обсягом 50 л додають аліловий ефір (3600 г, 2,48 моль) в о-дихлорбензолі (18 л). Отриманий розчин повільно нагрівають до 155 °C на масляній лазні й залишають при цій температурі на 40 год. Реакційну масу охолоджують і екстрагують 10 % розчином NaOH . Органічний о-дихлорбензолний шар повертають назад у систему з колбою й операцію нагрівання повторюють два рази. Водний шар обробляють HCl і екстрагують дихлорметаном. Дихлорметановий шар частково переганяють, а в колбу додають гексан. Цей розчин витримують протягом 1-2 днів при охолодженні й потім фільтрують, використовуючи

ліжку Бюхнера, осад на фільтрі промивають охолодженим гексаном, одержуючи 2-алілбензальдегід у вигляді порошку, що має колір від темно-коричневого до чорнуватого; загальний вихід 160 г (27 %), чистота >93 % (ВЕРХ).

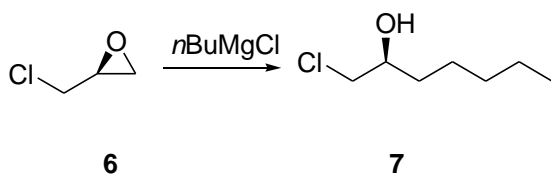
Приклад 4: Одержання бензилового ефіру 5

5



У суху четиригорлу круглодонну колбу обсягом 5 л, оснащену зворотним холодильником, обладнанням для вимірювання температури й мішалкою, додають 6-бром-мета-гідроксилбензальдегід 4a (100 г, 0,41 моль) у метанолі. До отриманого розчину додають бензилхлорид (175 мл, 1,26 моль). Потім цю суміш повільно нагрівають до кипіння й перемішують протягом 3–4 год., до завершення реакції (контроль ТШХ у системі гексан:дихлорметан:етилацетат, 7:4:0,5). Після закінчення реакції додають дихлорметан і воду. Після екстракції сполуки в органічний шар і після промивання шару 10 % розчином NaOH, дихлорметан відганяють при зниженому тиску. До маслоподібної маси додають гексан і встановлюють температуру 0-10 °С. Після перемішування протягом 203 год., отриману суспензію фільтрують на лійці Бюхнера, осад на фільтрі промивають гексаном і одержують 2-алілбензальдегід у вигляді порошку білого або жовтувато-білого кольору; вихід 110 г (80 %); чистота >99 % (ВЕРХ).

Приклад 5. Одержання хлоровмісного спирту 7

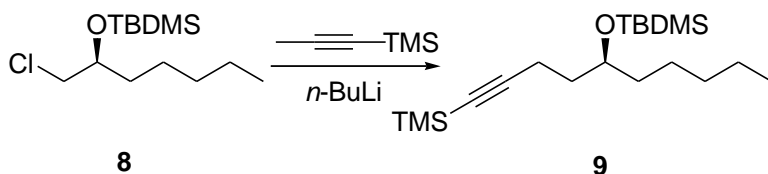


Приклад 6. Одержання тре-бутилдиметилсилілового ефіру 8

25

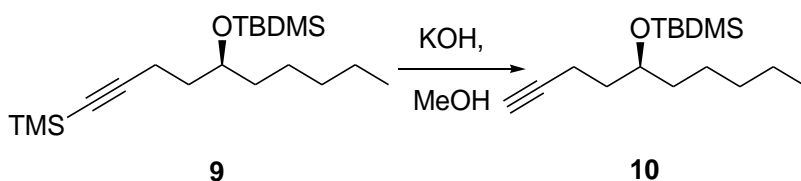


Приклад 7. Одержання триметилсилілалкіну 9

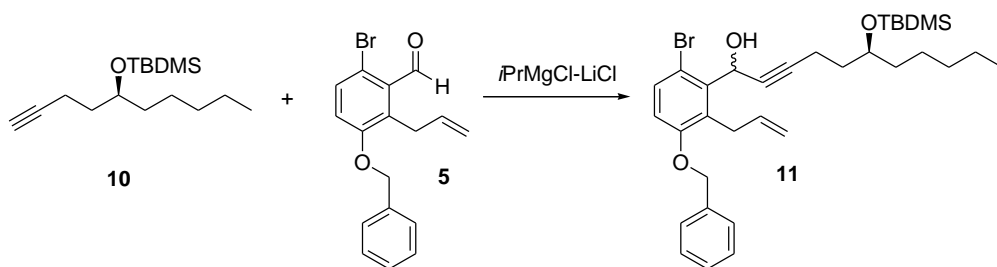


30

Приклад 8. Одержання алкіну 10



Приклад 9. Одержання алкінілового спирту 11

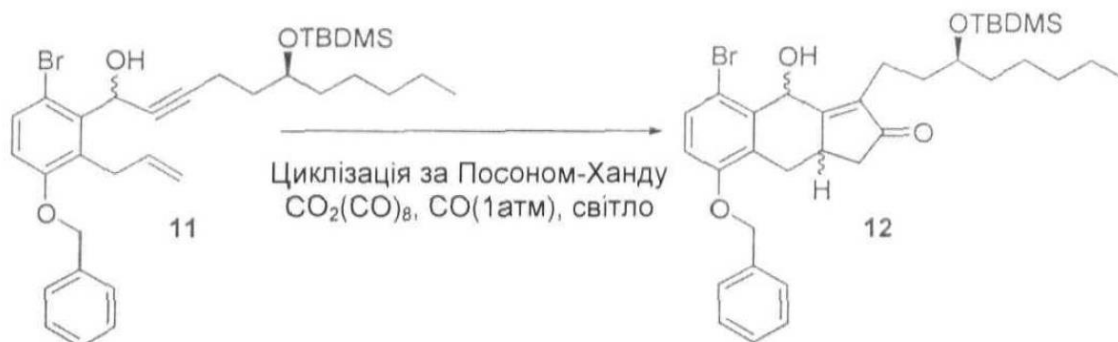


5

До розчину сполуки 10 (20,3 г, 75,6 ммоль) в 90 мл сухого ТГФ в атмосфері азоту додають краплями комплекс ізопропілмагнійхлориду із хлоридом літію (1,3 М у ТГФ, 58,1 мл, 75,6 ммоль) через краплинну лійку протягом 10 хв. Коричневий розчин перемішують за кімнатної температури (RT) протягом 15 хв. До цього розчину додають розчин сполуки 5 (12,5 г, 37,8 ммоль) в 120 мл сухого ТГФ. Отриманий розчин перемішують протягом 1 години за кімнатної температури. ТШХ-аналіз (10 % етилацетат: гексан, УФ-детектування) показав, що вихідна речовина витрачена. Реакційний розчин гасять водняним розчином хлориду амонію (200 мл) і розбавляють 500 мл тре-бутилметилового ефіру (MTBE). Шари розділяють. Водний шар екстрагують MTBE (2 × 500 мл). Органічні шари поєднують і сушать над безводним сульфатом натрію. Розчинник фільтрують через фільтр із пористого скла. Фільтрат концентрують у вакуумі й одержують 24,1 г неочищеного продукту у вигляді масла. Неочищений продукт очищають на колонку Agela із силікагелем (330 г), використовуючи автоматичну хроматографічну систему Isco, елюють 0–10 % етилацетат:гексан і витягають 16 г (71 %) сполуки 11 у якості цільового продукту й повертають 3,7 г (18 %) сполуки 10 (ЯМР, МС).

20

Приклад 10. Внутрішньомолекулярна нестереоселективна циклізація за Посоном-Ханду (PKC) з утворенням циклопентенону 12



25

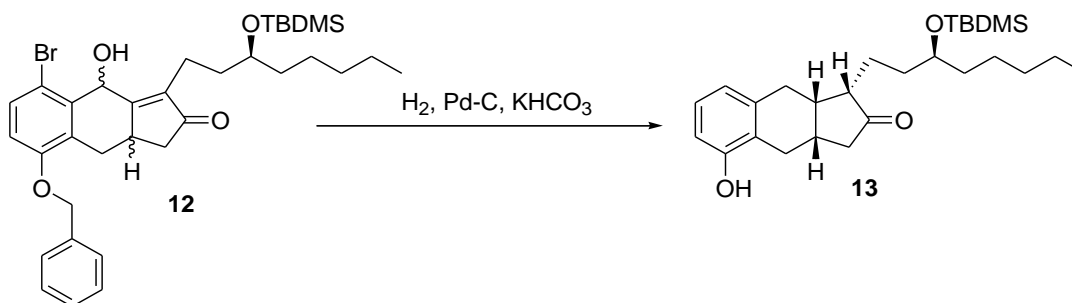
У круглодонній колбі обсягом 1 л з якорем магнітної мішалки, оснащений зворотним холодильником і триходовим вакуумним краном зі шліфом і контролем зовнішньої температури, розчиняють сполуку 11 (16,0 г, 26,7 ммоль) в 271 мл диоксана за кімнатної температури. Систему вакуумують протягом 10 секунд із наступним заповненням колби монооксидом вуглецю. Цю процедуру повторюють ще два рази. Додають карбоніл кобальту (3,6 г, 10,5 ммоль), поки система заповнена монооксидом вуглецю. Систему знову вакуумують і заповнюють монооксидом вуглецю. Суміш перемішують, при цьому на реакційну колбу направляють джерело білого світла (лампа 300 Вт), підтримуючи температуру реакції 35–40 °С. Через 48 годин ТШХ (10 % етилацетат: гексан, УФ-детектування) показала, що вихідна речовина витрачена. Фільтрат концентрують у вакуумі й одержують 18,1 г неочищеного продукту у вигляді масла. Неочищений продукт очищають на силікагелі, використовуючи силікагель Siliashield G 60, елюють системою етилацетат:гексан (5–60 %) і витягають 9,2 г (55 %) сполуки 12 у якості цільового продукту (ЯМР, МС).

30

35

Приклад 11. Одночасне відновлювальне відщеплення залишків бром, гідроксилу й бензилового простого ефіру й відновлення в циклопентанон 13

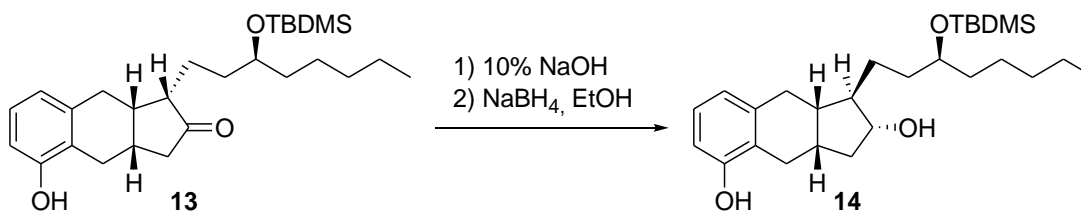
40



Методика А. У круглодонній колбі обсягом 2 л з магнітною мішалкою розчиняють сполуку 12 (10,0 г; 15,9 ммоль) в 802 мл метанолу при перемішуванні в атмосфері азоту. Додають бікарбонат калію (4,7 г; 47,8 ммоль, 3,0 екв.) в атмосфері азоту. Через розчин барботують азот протягом 30 хв. для дегазації суміші. У цей же час додають 10 % Pd на вугіллі (4,5 г)т в атмосфері азоту. Дегазування продовжують ще протягом 15 хв. Потім реакційну суміш насичують газоподібним воднем протягом 20 хв., реакційну систему потім поміщають в атмосферу водню, використовуючи 6 куль (камер), що містять водень. Реакційну суміш перемішують протягом ночі. ТШХ-аналіз (30 % етилацетат:гексан, УФ детектування й пляма амоній-церій (IV) молібдату) показав, наявність вихідної речовини. Камери повторно наповнюють газоподібним воднем і реакційну суміш перемішують ще один день. Після 48 годин (сумарно) ТШХ-аналіз показав відсутність вихідної речовини. До реакційної суміші додають бікарбонат калію (3,1 г, 2,0 екв.) і перемішують протягом 10 хв. (pH=10). При пропущенні газоподібного азоту через лійку реакційну суміш фільтрують через фільтрувальний папір торговельної марки Whatman, потім ще раз фільтрують через невеликий шар целіту для видалення каталізатора, що залишився. Шар потім промивають 150 мл етилацетату. Фільтрат концентрують у вакуумі й одержують 14,0 г залишку. До залишку додають 200 мл етилацетату й знову фільтрують через целіт. Шар целіту промивають 150 мл етилацетату. Фільтрат концентрують у вакуумі й одержують 7,1 г неочищеного продукту у вигляді грузлого масла. Неочищений продукт розчиняють в 10 мл гексану й завантажують в Agela колонку із силікагелем (120 г), використовуючи автоматичну хроматографічну систему (фірми Isco) елюють 0—30 % етилацетат: гексан для витягу 4,0 г (57 %) сполуки 13 у якості цільового продукту (ЯМР, МС).

Методика В. У тригорлій круглодонній колбі обсягом 3 л з магнітною мішалкою розчиняють сполуку 12 (21,5 г; 34,2 ммоль) в 1,7 л метанолу при перемішуванні в атмосфері азоту. Додають бікарбонат калію (10,2 г; 102,7 ммоль, 3,0 екв.) в атмосфері азоту. Газоподібний азот барботують через реакційну суміш протягом 30 хв. для дегазування. Після 30 хв. дегазування додають 10 % Pd на вугіллі (9,6 г) в атмосфері азоту. Дегазування продовжують ще 15 хв. У цей же час у реакційну суміш барботують газоподібний водень протягом 20 хв. До реакційної колби приєднують 6 куль (камер) і систему перемішують в атмосфері водню протягом ночі. ТШХ-аналіз (30 % етилацетат:гексан, УФ детектування й пляма амоній-церій (IV) молібдату) показав, наявність вихідної речовини. Камери повторно наповнюють газоподібним воднем і реакційну суміш перемішують ще один день. Після 48 годин ТШХ-аналіз показав наявність вихідної речовини. Камери повторно наповнюють воднем і реакційну суміш перемішують ще один день. Через 72 год. ТШХ-аналіз показав відсутність вихідної речовини. До реакційної суміші додають бікарбонат калію (6,8 г; 67,9 ммоль, 2 екв.) і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. При пропущенні газоподібного азоту реакційну суміш фільтрують через фільтрувальний папір Whatman, потім — через шар целіту для видалення залишкового каталізатора. Отриманий фільтрат (як є) використовують на наступній стадії.

Приклад 12. Стереоселективне відновлення боргідридом у циклопентанол (14)



Методика А (використовується очищена сполука з реакції гідрогенізації).

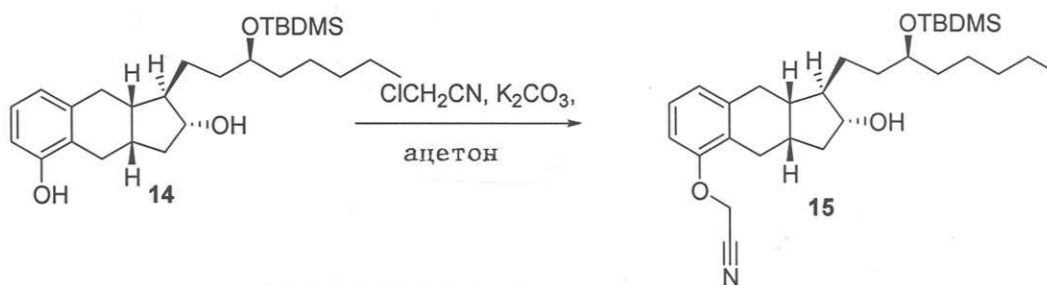
Навіску сполуки 13 (3,0 г; 6,7 ммоль) в 260 мл метанолу обробляють 10 % NaOH (1,4 мл) за кімнатної температури й перемішують в атмосфері азоту. Через 90 хв. ТШХ (20 %

етилацетат:гексан, УФ детектування й пляма амоній-церій (IV) молібдату) показує, що нижня пляма зникла. Реакційний розчин охолоджують до -10°C і додають боргідрид натрію (255 мг; 6,7 ммоль). Через 1 год. ТШХ (30 % етилацетат:гексан) показує наявність вихідної речовини. Додають ще одну порцію боргідриду натрію (255 мг; 6,7 ммоль). Через 2 год. при -10°C , ТШХ показує відсутність вихідної речовини. Реакційній суміші дають остудитися до кімнатної температури й перемішують протягом ночі. Реакційну суміш підкисляють оцтовою кислотою до рН 6. Реакційну суміш розбавляють водою (100 мл) і концентрують у вакуумі. Залишок розбавляють етилацетатом (300 мл), промивають 25 мл 5 % розчином бікарбонату натрію (1×100 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (1×100 мл). Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію й фільтрують через фільтр із пористого скла. Фільтрат концентрують у вакуумі й одержують 3,0 г неочищеного продукту. Неочищений продукт розчиняють в 15 мл гексану й завантажують в Agela колонку з 40 г силікагелю. Колонку поміщають в автоматичну хроматографічну систему (Isco). Неочищений продукт елюють системою етилацетат: гексан (від 0 до 15 %) протягом 20 хв., 15-20 % етилацетат: гексан протягом 5 хв., 20-25 % етилацетат: гексан протягом 5 хв., на закінчення 25-40 % етилацетату й одержують 1,7 грамів (57 %) сполуки 14 у якості цільового продукту.

Методика В (використовується фільтрат з реакції гідрогенізації).

У круглодонній колбі обсягом 5 мл (3000 мл, 73,5 ммоль) фільтрату, що містить сполуку 13, обробляють 10 % розчином NaOH (160 мл) за кімнатної температури й перемішують в атмосфері азоту. Через 2 год. ТШХ (20 % етилацетат:гексан, УФ-детектування й пляма амоній-церій (IV) молібдату) показує, що нижній епімер (пляма) зник. Реакційний розчин охолоджують до -10°C . Додають однією порцією боргідрид натрію (3,1 г, 84,2 ммоль). Через 1 год. ТШХ (30 % етилацетат:гексан, УФ-детектування й пляма амоній-церій (IV) молібдату) показує наявність вихідної речовини. Додають ще одну порцію боргідриду натрію (3,1 г, 84,2 ммоль). Після 2 год. при -10°C ТШХ показує відсутність вихідної речовини. Реакційній суміші дають остудитися до кімнатної температури й перемішують протягом ночі. Реакційну суміш підкисляють оцтовою кислотою до рН 6. Реакційну суміш розбавляють водою (200 мл) і концентрують у вакуумі. Залишок розбавляють етилацетатом (1600 мл), промивають 25 мл 5 % розчину бікарбонату натрію (1×500 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (1×300 мл). Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію й фільтрують через фільтр із пористого скла. Фільтрат концентрують у вакуумі й одержують 38,4 г неочищеного продукту. Неочищений продукт розчиняють в 65 мл гексану, завантажують у колонку з 770 г силікагелю Silica Flash G60 і елюють 5 % етилацетат:гексан (1×1000 мл), 10 % етилацетат:гексан (1×1000 мл), 15 % етилацетат:гексан (1×1000 мл), 20 % етилацетат:гексан (1×1000 мл), 25 % етилацетат:гексан (1×1000 мл), 30 % етилацетат:гексан (1×1000 мл), 35 % етилацетат:гексан (1×1000 мл) і 40 % етилацетат:гексан (1×500 мл), одержують 16,7 грамів цільового продукту 14 (вихід 44 %).

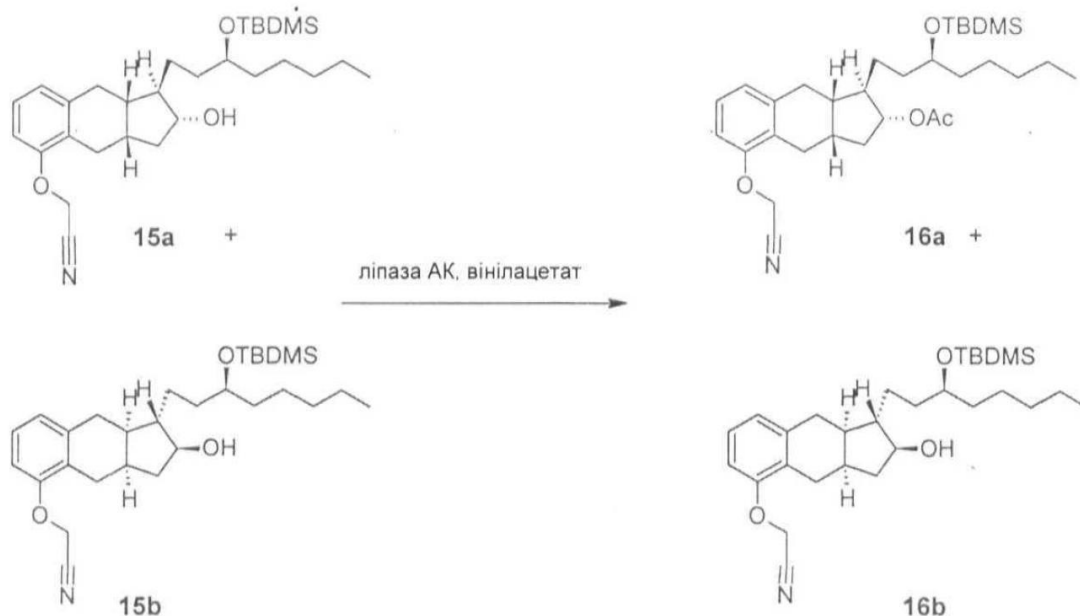
Приклад 13: Алкілювання фенолу (15)



До розчину сполуки 14 (0,5 г; 1,11 ммоль) в ацетоні (45 мл) в атмосфері аргону додають карбонат калію (1,5 г; 11,1 ммоль, 10 екв.) при пропущенні потоку газу аргону через суміш протягом 5 хв. Додають хлорацетонітрил (1,4 мл; 22,3 ммоль, 20 екв.) і суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 5 годин. ТШХ (25 % етилацетат:гексан) показує, що реакція завершена. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й фільтрують через шар целіту. Фільтрат концентрують у вакуумі й одержують 1,8 г неочищеного продукту у вигляді масла. Масло витримують при 0°C протягом ночі. Неочищений продукт розчиняють в 10 мл суміші етилацетату (20 %) і гексану й пропускають через силікагель Siliaflash, елюючи сумішшю етилацетату (20 %) і гексану (2×100 мл). Розчинник випарюють у вакуумі, одержуючи 0,48 г масла. Потім шар силікагелю промивають сумішшю етилацетату (50 %) і гексану (3×100

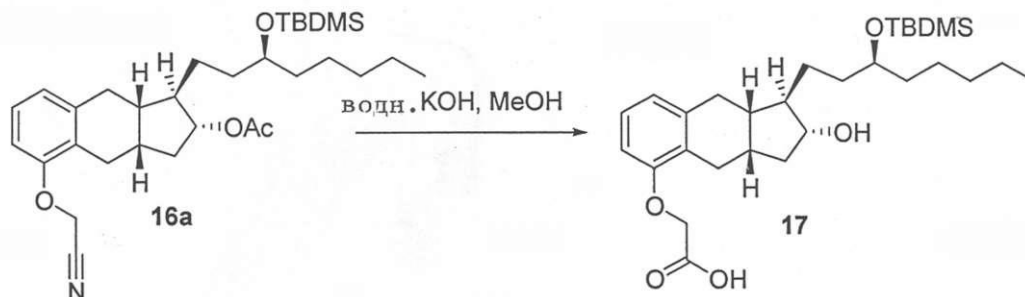
мл). ТШХ указує на наявність цільового продукту в обох фракціях. Фракції поєднують і очищають. Неочищений продукт розчиняють в 8 мл гексану й завантажують в Agela колонку із силікагелем (12 г). Неочищений продукт елюють сумішшю етилацетату (0—30 %) і гексану протягом 20 хв. і витягають 0,35 г (65 %) сполуки 15a у якості цільового продукту.

- 5 Приклад 14. Ферментативне розщеплення ліпазою АК для одержання діастереомерно чистого ацетату (16a)



- 10 Навіску сполуки 15 (18,6 г; 38,2 ммоль) розчиняють в 400 мл сухого гексану за кімнатної температури. Додають в одній порції вінілацетат (50 мл) і ліпазу АК "AMANO" (36 г). Суміш перемішують протягом 48 годин в атмосфері азоту. ТШХ (20 % етилацетат:гексан) указує на наявність обох плям рівної інтенсивності при УФ-детектуванні. Це підтверджується ¹H-NMR. Реакційну суміш фільтрують через фільтр із пористого скла й промивають 250 мл суміші
- 15 гексан:етилацетат (1:1). Фільтрат концентрують у вакуумі й витягають 21 г масла. Неочищений продукт розчиняють в 50 мл гексану й завантажують на Agela колонку із силікагелем (330 г). Колонку поміщають в автоматичну хроматографічну систему (Isco). Неочищений продукт елюють системою 10—20 етилацетат: гексан протягом 20 хв. і витягають 8,7 г (43 %) потрібного ізомеру 16a, а також 8,6 г (43 %) розщепленого спирту 16b.

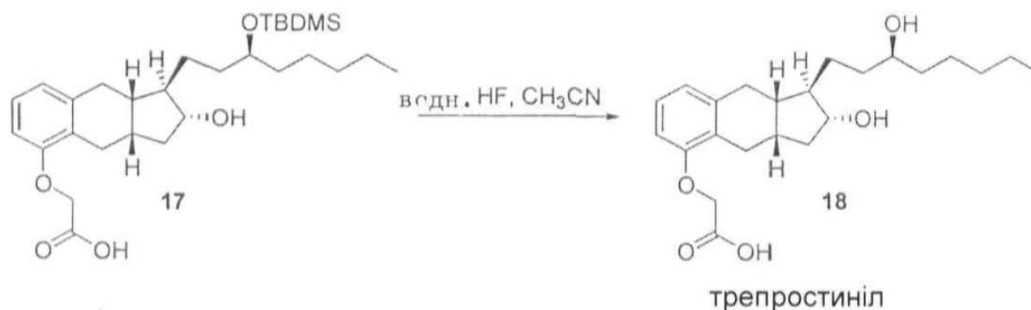
- 20 Приклад 15. Одержання феноксиоцтової кислоти (17)



- 25 Навіску сполуки 16a (15,8 г; 29,9 ммоль) розчиняють в 748 мл MeOH. Додають порціями 35 % водяний розчин КОН (262 мл) протягом 5 хв. Реакційну суміш нагрівають до кипіння. Через 1 год. ТШХ (30 % етилацетат:гексан) указує на відсутність вихідної речовини. Через 4 год. ТШХ (100 % етилацетат) показує наявність плями, активної у твердому УФ, розташованої вище первинної плями. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, потім поміщають у

5

Приклад 16. Одержання трепростинілу (18)

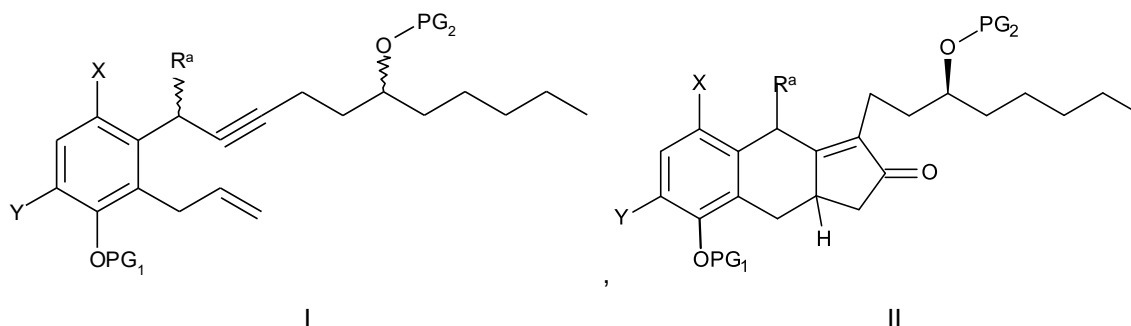


10

15

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I або формули II:



де

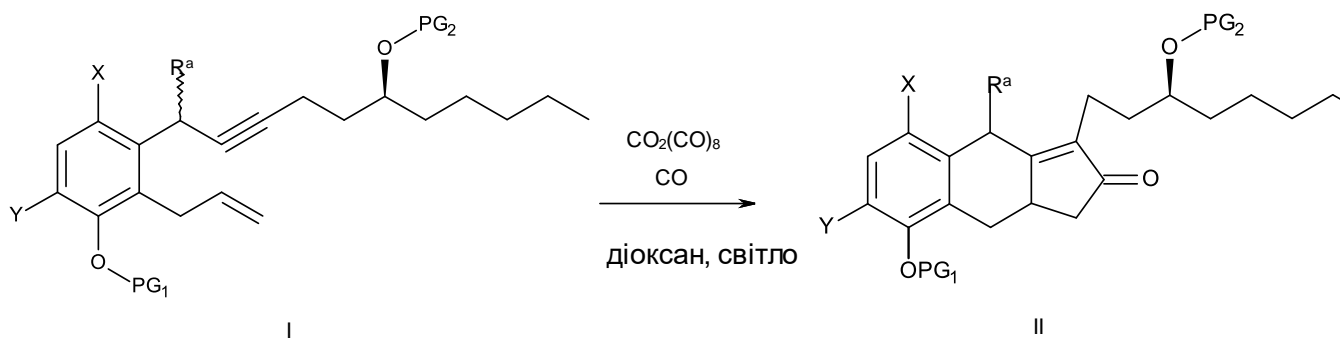
$$X \in Br \text{ i } Y \in H; i$$

35

PG₂ ∈ TBDMS; i

R_x є C₁₋₄алкілом або арилом.

2. Спосіб одержання сполуки формули (II) за п. 1, що включає наступну стадію:



де

X, Y, R^a, PG₁ і PG₂ визначено в п. 1.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що

X є Br, і

Y є воднем, і

PG₁ є бензилом і

PG₂ є TBDMS; і

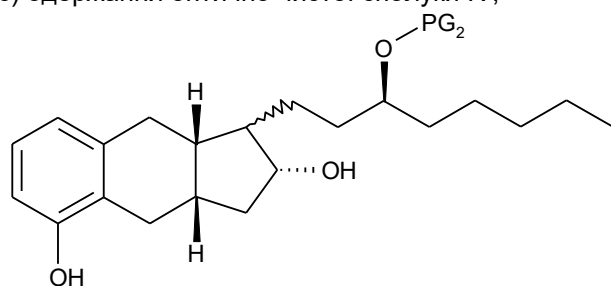
R^a є гідроксильною групою.

4. Спосіб одержання сполуки формули IV, що включає стадії:

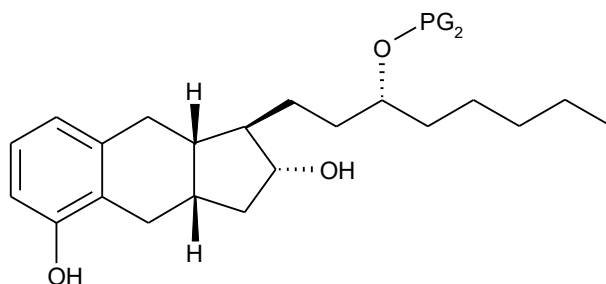
а) гідрогенізації й відновлення сполуки формули II для одержання рацемічної сполуки формули III;

б) взаємодії рацемічної сполуки формули III з ліпазою АК у присутності розчинника; і

с) одержання оптично чистої сполуки IV;



↓
ліпаза АК



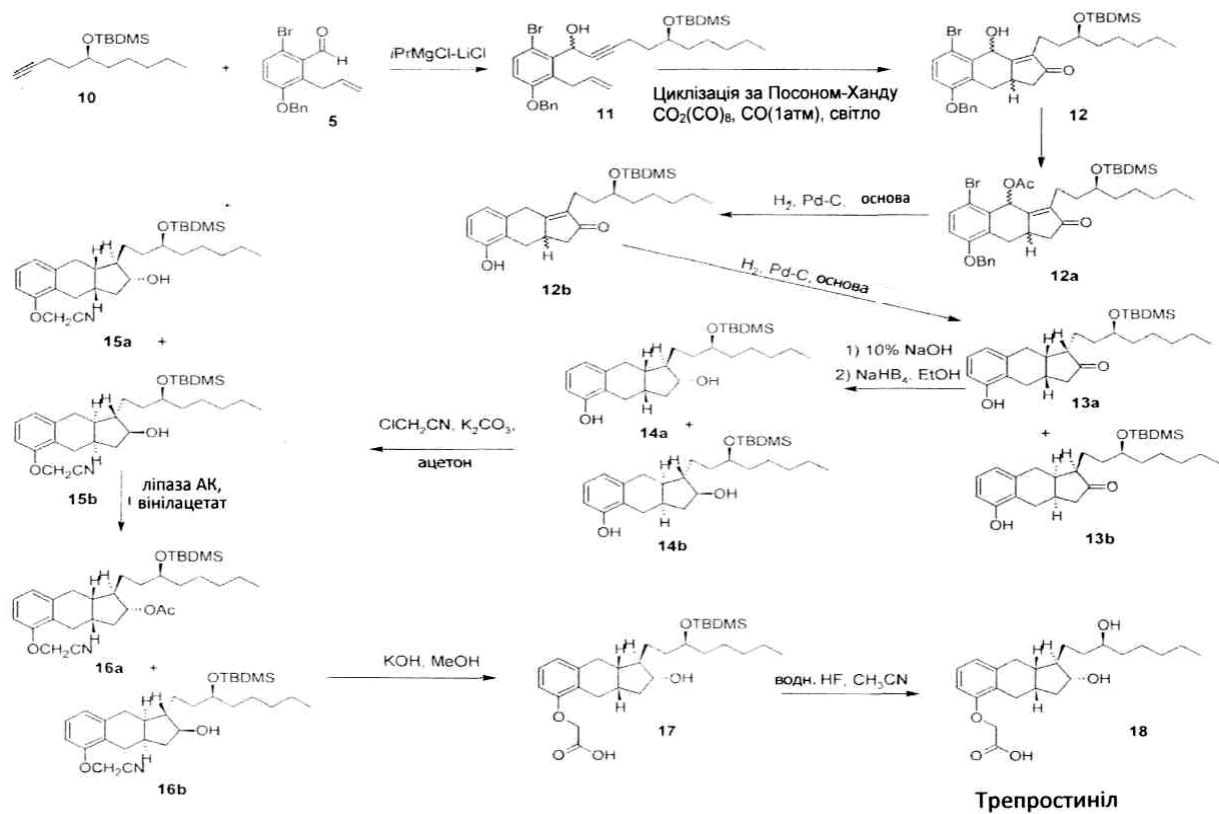
де

PG₂ є TBDMS.

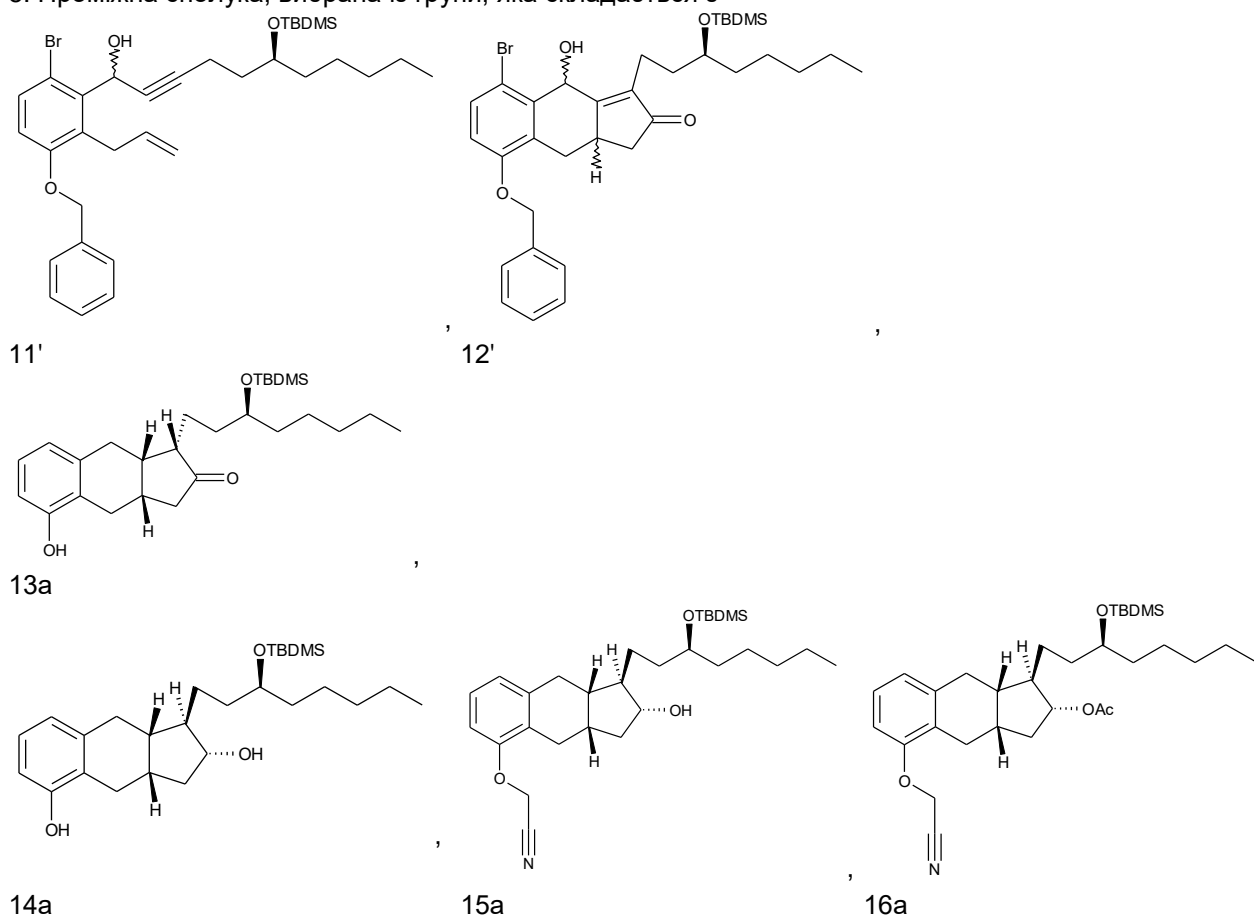
5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що розчинник вибраний із групи, яка складається з вінілацетату, гексану(ів), гептану(ів) і хлороформу.

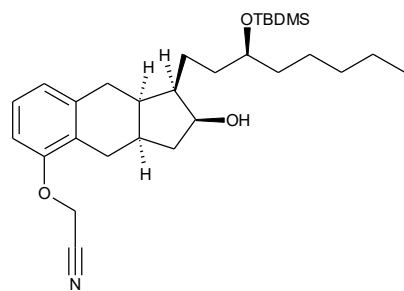
6. Спосіб за п. 4 або 5, який **відрізняється** тим, що гідрогенізацію проводять при рН близько 8-12, переважно при рН близько 9-10.

7. Спосіб одержання трепростинілу (18), що включає наступні стадії:

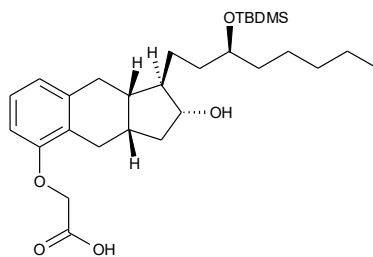


8. Проміжна сполука, вибрана із групи, яка складається з





16b



17

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601