



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76449 (13) C2

(51) МПК (2006)
C07C 205/00
C07C 225/00
C07D 213/00
C07D 491/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ АНАЛОГІВ КАМПОТЕЦИНУ ТА ПРОМІЖНИХ СПОЛУК

1

2

(21) 2003098599

(22) 21.02.2002

(24) 15.08.2006

(86) PCT/JP02/01538, 21.02.2002

(31) 2001-45430

(32) 21.02.2001

(33) JP

(31) 2001-309322

(32) 05.10.2001

(33) JP

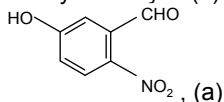
(46) 01.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Огава Таканорі, JP, Нішіяма Хіроюкі, JP,
Ушіда Міюкі, JP, Савада Сейго, JP

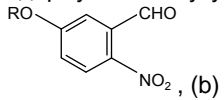
(73) КАБУСІКІ КАЙСЯ ЯКУЛТ ХОНША, JP

(56) US 5 391 745, A, 21.02.1995

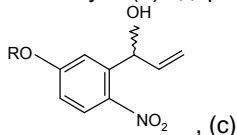
US 5 932 732, A, 03.08.1999

JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 1997, Vol.
62, No. 19, pages 6588-6597CHEMISTRY A EUROPEAN JOURNAL, 1998, Vol. 4,
No. 1, pages 67-83(57) 1. Спосіб одержання 2'-аміно-5'-гідроксипро-
піофенону для синтезу аналогів кампфотецину, в
якому з сполуки (a):

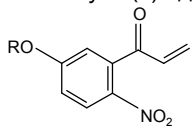
одержують сполуку (b):



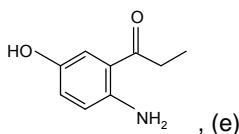
і з сполуки (b) одержують сполуку (c):



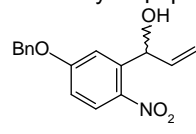
і з сполуки (c) одержують сполуку (d):



і з сполуки (d) одержують сполуку (e):

де R є захисною групою, яка може бути видалена
шляхом каталітичного відновлення.2. Спосіб згідно з пунктом 1, в якому захисною гру-
пою, яка може бути видалена каталітичним відно-
вленням, є бензильна група.3. Спосіб згідно з пунктом 1 або 2, де він включає
одну або більшу кількість стадій, що вибирають з
групи, яка містить(1) стадію одержання сполуки (b) шляхом змішу-
вання сполуки (a), бензильного реагенту і осно-
ви і перемішування згаданої суміші в розчиннику
при кип'ятінні із зворотним холодильником;(2) стадію одержання сполуки (c) шляхом дода-
вання краплями реагенту Гриньяра до сполуки
(b) в атмосфері інертного газу;(3) стадію одержання сполуки (d) шляхом змішу-
вання сполуки (c) і окислюючого агента і перемі-
шування суміші; і(4) стадію одержання сполуки (e) шляхом каталі-
тичного відновлення сполуки (d).4. Спосіб згідно з пунктом 3, в якому на стадії (1)
розчинником є диметилформамід.5. Спосіб згідно з пунктом 3, в якому на стадії (2)
реагентом Гриньяра є вінілмагнійбромід.6. Спосіб згідно з пунктом 3, в якому на стадії (3)
окислюючим агентом є реагент Джоунса, діоксид
марганцю або (2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-
оксил)-гіпохлорит натрію (TEMPO-гіпохлорит на-
трію).

7. Сполука формули (c'):



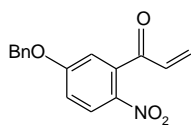
в якій Bn є бензильною групою.

8. Сполука формули (d'):

(13) C2

(11) 76449

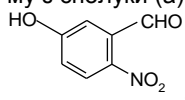
(19) UA



, (d')

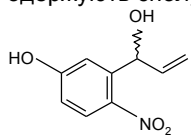
в якій Bn є бензильною групою.

9. Спосіб одержання 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону для синтезу аналогів камптотецину, в якому з сполуки (а):



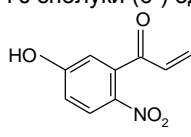
, (a)

одержують сполуку (с''):



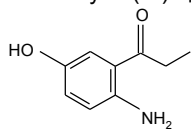
, (c'')

і з сполуки (с'') одержують сполуку (d''):



, (d'')

і з сполуки (d'') одержують сполуку (e):



, (e).

10. Спосіб згідно з пунктом 9, де він включає одну або більшу кількість стадій, що вибирають з групи, яка містить

(1) стадію одержання сполуки (с'') шляхом додавання краплинами реагенту Гриньяра до сполуки (а) в атмосфері інертного газу;

(2) стадію одержання сполуки (d'') шляхом змішування сполуки (с'') і окислюючого агента і перемішування суміші; і

(3) стадію одержання сполуки (e) шляхом каталітичного відновлення сполуки (d'').

11. Спосіб згідно з пунктом 10, в якому на стадії (1) реагентом Гриньяра є вінілмагнійбромід.

12. Спосіб згідно з пунктом 11, в якому на стадії (2) окислюючим агентом є реагент Джоунса, діоксид марганцю або TEMPO-гіпохлорит натрію.

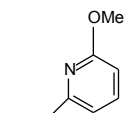
13. Застосування 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону, який одержують за способом згідно з будь-яким з пунктів 1-6, для одержання аналогів камптотецину.

14. Застосування 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону, який одержують за способом згідно з будь-яким з пунктів 9-12, для одержання аналогів камптотецину.

15. Спосіб одержання аналогів камптотецину, що включає реакцію 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону, одержаного за способом згідно з будь-яким з пунктів 1-6, і трициклічного кетону.

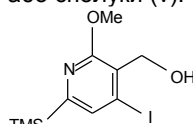
16. Спосіб одержання аналогів камптотецину, що включає реакцію 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону, одержаного за способом згідно з будь-яким з пунктів 9-12, і трициклічного кетону.

17. Спосіб одержання трициклічного кетону для синтезу аналогів камптотецину, в якому з сполуки (k):



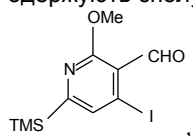
, (k)

в якій TMS є триметилсилільною групою і Me є метильною групою, або сполуки (v):



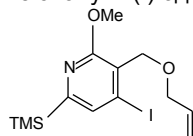
, (v)

в якій TMS є триметилсилільною групою і Me є метильною групою, одержують сполуку (l):



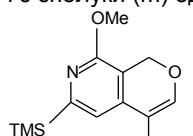
, (l)

в якій TMS є триметилсилільною групою і Me є метильною групою, і з сполуки (l) одержують сполуку (m):



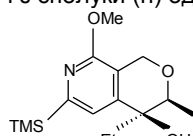
, (m)

в якій TMS є триметилсилільною групою і Me є метильною групою, і з сполуки (m) одержують сполуку (n):



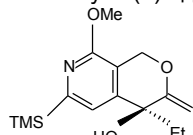
, (n)

в якій TMS є триметилсилільною групою, Me є метильною групою і Et є етильною групою, і з сполуки (n) одержують сполуку (o):



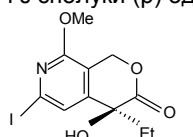
, (o)

в якій TMS є триметилсилільною групою, Me є метильною групою і Et є етильною групою, і з сполуки (o) одержують сполуку (p):



, (p)

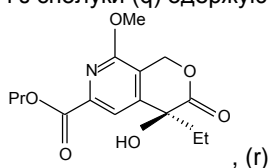
в якій TMS є триметилсилільною групою, Me є метильною групою і Et є етильною групою, і з сполуки (p) одержують сполуку (q):



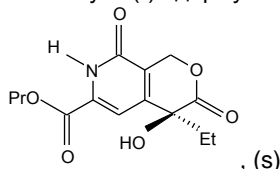
, (q)

в якій Me є метильною групою і Et є етильною групою,

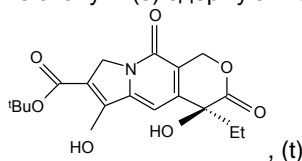
і з сполуки (q) одержують сполуку (r):



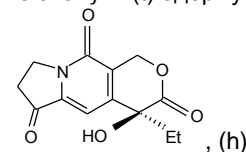
в якій Me є метильною групою, Et є етильною групою і Pr є пропильною групою,
і з сполуки (r) одержують сполуку (s):



в якій Et є етильною групою і Pr є пропильною групою,
і з сполуки (s) одержують сполуку (t):



в якій Et є етильною групою і tBu є т-бутильною групою,
і з сполуки (t) одержують сполуку (h):



в якій Et є етильною групою,
де спосіб включає одну або більшу кількість стадій, що вибирають з групи, яка містить:

- (1) стадію одержання сполуки (l) шляхом змішування сполуки (k), літіюючого агента, формілюючого реагенту і йодуючого реагенту;
- (2) стадію одержання сполуки (m) шляхом змішування сполуки (l), кротилового спирту, триетилсилану і кислоти і взаємодію згаданої суміші без використання розчинника;
- (3) стадію одержання сполуки (l) шляхом змішування сполуки (v), біпродукту стадії (2) з окислюючим агентом і основою;
- (4) стадію одержання сполуки (n) шляхом змішування сполуки (m), паладієвого каталізатора, основи і каталізатора переносу фаз і кип'ятіння згаданої суміші в розчиннику;
- (5) стадію одержання сполуки (o) шляхом змішування сполуки (n), осмієвого каталізатора, співоксилюючого агента, основи і асиметричного реагенту;
- (6) стадію одержання сполуки (p) шляхом змішування сполуки (o), основи і йоду і кип'ятіння згаданої суміші в рідкій суміші спирт-вода;
- (7) стадію одержання сполуки (q) шляхом змішування сполуки (p) і десилілюючого-йодуючого реагенту;
- (8) стадію одержання сполуки (r) шляхом змішування сполуки (q), паладієвого каталізатора і основи і взаємодію згаданої суміші в 1-пропанолі в атмосфері монооксиду вуглецю;

(9) стадію одержання сполуки (s) шляхом змішування сполуки (r) і деметилуючого реагенту і взаємодію згаданої суміші при кімнатній температурі;
(10) стадію одержання сполуки (t) шляхом взаємодії сполуки (s) з т-бутилакрилатом в присутності основи.

18. Спосіб згідно з пунктом 17, в якому на стадії (1) літіюючим агентом є н-бутиллітій.

19. Спосіб згідно з пунктом 17 або 18, в якому на стадії (1) температура реакції є постійною температурою в межах -30 - -40°C.

20. Спосіб згідно з пунктом 17, в якому на стадії (3) окислюючим агентом є TEMPO-гіпохлорит натрію.

21. Спосіб згідно з пунктом 17, в якому на стадії (4) основою є карбонат калію або діізопропілетиламін.

22. Спосіб згідно з пунктом 17 або 21, в якому на стадії (4) розчинником є тетрагідрофуран або рідка суміш діізопропіловий етер-ацетонітрил-вода.

23. Спосіб згідно з пунктом 17, в якому на стадії (5) осмієвим каталізатором є осмат калію (VI).

24. Спосіб згідно з пунктом 17, в якому на стадії (6) використовують 4 еквіваленти йоду по відношенню до сполуки (o).

25. Спосіб згідно з пунктом 17, в якому на стадії (7) десилілюючим-йодуючим реагентом є йодтрифторацетат срібла або N-хлорсукцинімід-йодид натрію.

26. Спосіб згідно з пунктом 17 або 25, в якому сполуку (q) очищають хімічно за допомогою стадій очистки, що включають:

стадію додавання продукту реакції, одержаного на стадії одержання сполуки (q) з сполуки (p), до водного лужного розчину і перемішування;

стадію додавання органічного розчинника і перемішування з наступним видаленням органічного шару; і

стадію підкислення водного шару і екстрагування органічним розчинником.

27. Спосіб згідно з пунктом 26, в якому водним лужним розчином є водний розчин гідроксиду натрію.

28. Спосіб згідно з пунктом 26, в якому органічним розчинником є хлороформ.

29. Спосіб згідно з пунктом 17 або 25, в якому сполуку (q) оптично очищають за допомогою стадій очистки, що включає:

стадію розчинення продукту реакції, одержаного на стадії одержання сполуки (q) з сполуки (p), у високополярному розчиннику, з наступним розширенням низькополярним розчинником і стадію фільтрування осаду з наступним концентруванням фільтрату досуха при зниженому тиску.

30. Спосіб згідно з пунктом 29, в якому високополярним розчинником є хлороформ.

31. Спосіб згідно з пунктом 29, в якому низькополярним розчинником є н-гексан.

32. Спосіб згідно з пунктом 17, в якому на стадії (10) основою є карбонат калію.

33. Застосування трициклічного кетону, одержаного за способом згідно з будь-яким з пунктів 17-32, для одержання аналогів камптотецину.

34. Спосіб одержання аналогів камптотецину, в якому трициклічний кетон, який одержують за способом згідно з будь-яким з пунктів 17-32, реагує з 2'-аміно-5'-гідроксипропіофеноном.

35. Спосіб згідно з пунктом 34, в якому 2'-аміно-5'-гідроксипропіофеноном є 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенон, одержаний за способом згідно з будь-яким з пунктів 1-6.

36. Спосіб згідно з пунктом 34, в якому 2'-аміно-5'-гідроксипропіофеноном є 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенон, одержаний за способом згідно з будь-яким з пунктів 9-12.

37. Спосіб згідно з пунктом 15, в якому трициклічний кетон і 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенон змішу-

ють і згадана суміш реагує в атмосфері інертного газу.

38. Спосіб згідно з пунктом 16, в якому трициклічний кетон і 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенон змішують, і згадана суміш реагує в атмосфері інертного газу.

39. Спосіб згідно з будь-яким з пунктів 34-36, в якому трициклічний кетон і 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенон, змішують і згадана суміш реагує в атмосфері інертного газу.

Представлений винахід стосується способу синтезу камптотецинподібних сполук(и). Більш особливо, винахід стосується способу одержання проміжних сполук для синтезу аналогів камптотецину, що мають антиракову активність і використовуються як згадані проміжні сполуки, і стосується загального синтезу аналогів камптотецину.

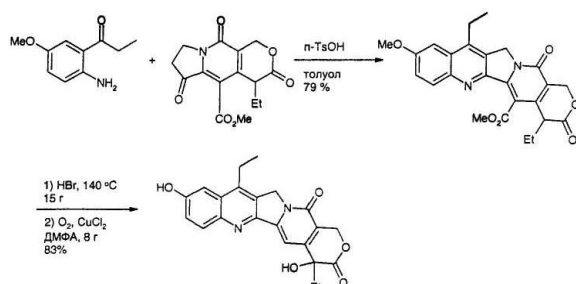
Камптотецин (тут далі згадується як CPT) виділений з кори, кореня, плодів, листя і подібного *Camptotheca acuminata* китайського походження є пентациклічним алкалоїдом і відомий як такий, що проявляє антиракову активність шляхом інгібування синтезу нуклеїнової кислоти. Між тим, повідомлялось, що похідне камптотецину викликає діарею і подібні сторонні ефекти (Gann to Kagaku Ryohou 17, p.115-120, 1990), і, відповідно, існує потреба у вирішенні проблеми, що є причиною розладу гастроінтестинального тракту, визначенні різновидів похідних з меншою токсичністю, підвищені ефективністю і так далі.

Таким чином, винахідники вже описали 7-етил-10-[4-(1-піперидино)-1-піперидино]карбонілоксикамптотецинідгідроклорид-тригідрат (тут далі згадується як CPT-11), водорозчинне напівсинтетичне похідне CPT, як сполуку, яка має меншу токсичність порівняно з CPT, і на сьогодні широко використовується як протираковий агент (загальна назва; іринотекану гідроклорид).

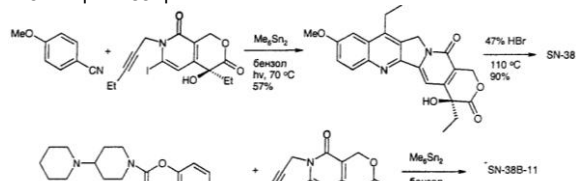
Аналоги камптотецину, такі як CPT-11 можна модифікувати за допомогою хімічних модифікацій CPT одержаного з природних джерел.

Однак, з природних джерел, таких як *Camptotheca acuminata*, одержується доволі низька кількість CPT, який є вихідним матеріалом, і очікується, що внаслідок все зростаючої потреби у CPT-11, який є корисним похідним і таке інше, достатнє забезпечення CPT стає досить складним не дивлячись на те, що необхідна кількість необхідно вихідного матеріалу забезпечується насадженням плантацій. Хоча також розроблений загальний спосіб синтезу, на сьогоднішній день ситуація в цьому питанні ще є далекою до практичного використання.

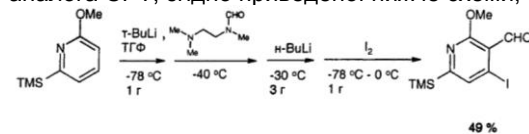
Як загальний спосіб синтезу відомий спосіб Шен, В. та ін. (Shen, W. et al.) показаний нижче за допомогою реакційної схеми через реакцію Фрієндландера (Friedlander) амінопропіофенону і трициклічного кетону (J. Org. Chem. 1993, 58, 611-617 "Concise Total Syntheses of dl-Camptothecin і Related Anticancer Drugs.", через це існує проблема, оскільки стадії є досить складними, виходи не є достатніми і утворюється тільки рацемат.



В той же час, не дивлячись на те, що Курран, Д. та ін. (Curran, D. P. et al.) провели загальний синтез за допомогою способу, в якому використовується серія радикальних циклізацій арилізонітрилу і йодпіридону, як показано на реакційній схемі нижче (Chem. Eur. J. 1998, 4, 67-83 "A General Synthetic Approach to the (20S)-Camptothecin Family of Antitumor Agents by a Regiocontrolled Cascade Radical Cyclization of Aryl Isonitriles."), проблеми полягають у виході реакції циклізації, що не є достатніми і необхідності видалення захисної групи після циклізації.



Крім того, хоча вище Куран, Д.П. та ін. (Curran, D.P. et al.) синтезували 4-йод-2-метокси-6-триметилсилілпіридин-3-карбальдегід, проміжну сполуку у синтезі трициклічного кетону частини аналога CPT, згідно приведеної нижче схеми,



Josien, H; Ko, S.-B.; Bom, D.; Ourran, D.P. Chem.Eur.J. 1998, 4, No.1, 67. цей спосіб є високо-небезпечним внаслідок необхідності використання т-BuLi, що легко спалахує при використанні у великих кількостях в промислових масштабах, і для проведення реакції необхідна температура -78°C, що робить неможливим збільшення розмірів завантаження. Крім того, внаслідок складностей необхідного температурного контролю в системі загальної реакції відсутня промислово придатна реакційна система.

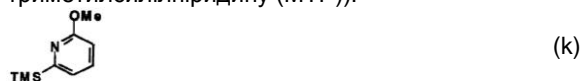
Об'єкт винаходу раціонально забезпечує CPT, який є вихідним матеріалом для іринотекану гідро-

хлориду і різних видів похідних камптотецину, і аналогів камптотецину, таких як 7-етил-10-гідроксикамптотекін, який є ключовою проміжною сполукою для синтезу іринотекану гідрохлориду, за допомогою практичного загального синтезу. Особливо, об'єктом винаходу є синтез проміжної сполуки, що відповідає АВ-кільцевій частині скелету камптотецину і проміжної сполуки, що відповідає CDE-кільцевій частині, відповідно, і, крім того, синтезу аналогів камптотецину використовуючи ці проміжні сполуки.

Через ці обставини винахідники провели інтенсивний пошук, і в результаті цього, як АВ-кільцеву частину, одержали Сполуку (а) (5-гідрокси-2-нітробензальдегід):

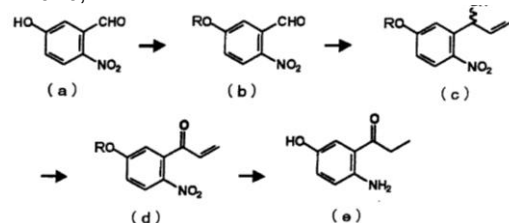


вихідний матеріал, і розробили спосіб одержання CPT і його стабільних похідних за допомогою раціонального одержання 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону, що відповідає АВ-кільцевій частині CPT скелету, і як CDE-кільцеву частину виходять з Сполуки (к) (2-метокси-6-триметилсилілпіридину (MTP)):



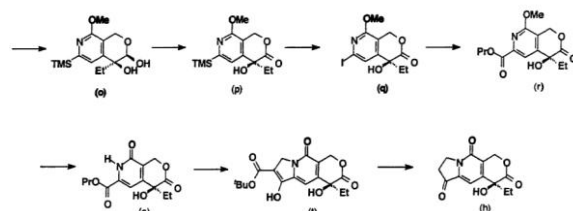
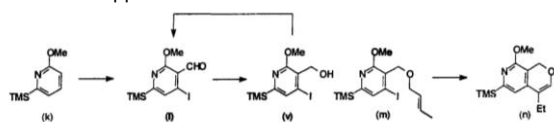
(де TMS представляє триметилсилільну групу, і Me представляє метильну групу.) розробили спосіб одержання CPT і його стійких похідних за допомогою раціонального одержання трициклічного кетону, що відповідає CDE-кільцевій частині CPT скелету, і встановили загальну методику синтезу аналогів CPT використовуючи прийнятну комбінацію цих способів без використання природних матеріалів, для завершення винаходу.

Тобто, винахід стосується способу одержання 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону, що відповідає АВ-кільцевій частині скелету CPT згідно з послідовністю;



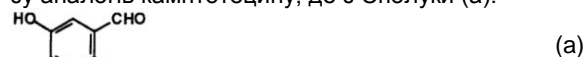
(де R означає захисну групу),

і стосується загального способу синтезу аналогів CPT за допомогою прийнятної комбінації процесу для трициклічного кетону, що відповідає CDE-кільцевій частині скелету CPT, що включає, зокрема, синтез 3-форміл-4-йод-2-метокси-6-триметилсилілпіридину (Сполука (l)) з 2-метокси-6-триметилсилілпіридину (Сполука (k)) або 3-гідроксиметил-4-йод-2-метокси-6-триметилсилілпіридину (Сполука (m)) шляхом удосконалення і оптимізації процесу згідно з синтетичною послідовністю:

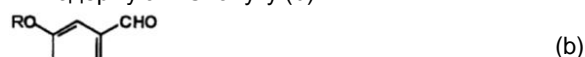


(де TMS є триметилсилільною групою, Me є метильною групою, Et є етильною групою, Pr є пропильною групою, і t-Bu є т-бутильною групою), що ґрунтується на методиці Curran (Josien, H.; Ko, S. B.; Bom, D.; Curran, D. P. Chem. Eur. J. 1998, 4 67-83) і методиці Pharmacia & Upjohn (тут і далі згадується як методика P&U; Heneger, K. E.; Ashford, C. W.; Baughman, T. A.; Sih, J. C.; Gu, R. L. J. Org. Chem. 1997, 62, 6588-6597.) які є синтетичними методами відомими на сьогоднішній день. Крім того, оскільки Сполука (v) є біпродуктом, що виникає в процесі синтезу 3-(2-бутенілоксиметил)-4-йод-2-метокси-6-триметилсилілпіридину (Сполука (m)), в згаданій вище синтетичній методиці Сполука (l) є описаною нижче.

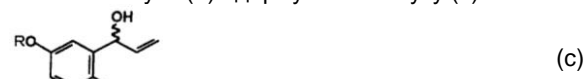
Зокрема, винахід стосується способу одержання 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону для синтезу аналогів камптотецину, де з Сполуки (а):



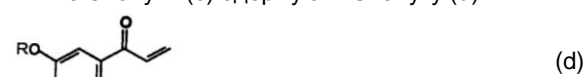
одержують Сполуку (b):



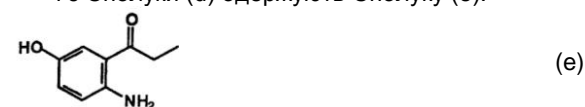
і з Сполуки (b) одержують Сполуку (c):



і з Сполуки (c) одержують Сполуку (d):



і з Сполуки (d) одержують Сполуку (e):



де R є захисною групою, яка може бути видалена шляхом каталітичного відновлення.

Також, винахід стосується описаного вище способу, в якому захисною групою, яка може бути видалена за допомогою каталітичного відновлення, є бензильна група.

Крім того, винахід стосується описаного вище способу, де він включає одну або більшу кількість стадій, що вибирають з групи, яка містить

(1) стадію одержання Сполуки (b) шляхом змішування Сполуки (a), бензильного реагенту і основи, і перемішування згаданої суміші в розчиннику при температурі кипіння;

(2) стадію одержання Сполуки (c) шляхом прикапування реагенту Грин'єра до Сполуки (b) в атмосфері інертного газу;

(3) стадію одержання Сполуки (d) шляхом змішування Сполуки (c) і окислюючого агента і

перемішування суміші;

(4) стадію одержання Сполуки (е) шляхом каталітичного відновлення Сполуки (d).

Крім того, винахід стосується згаданого вище способу, в якому на стадії (1) розчинником є диметилформамід.

Винахід також стосується згаданого вище способу, в якому на стадії (2) реагентом Грин'єра є вінілмагнійбромід.

Крім того, винахід стосується згаданого вище способу, в якому на стадії (3) окислюючим агентом є реагент Джоунса, діоксид марганцю або TEMPO- (2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксил)-гіпохлорит натрію.

Також, винахід стосується сполуки представленої формулою (с'):



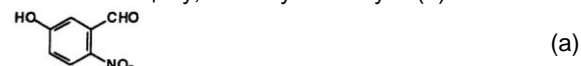
(в якій Bn є бензильною групою).

Крім того, винахід стосується сполуки представленої формулою (d'):

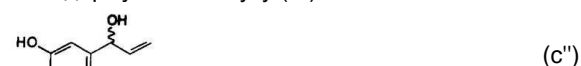


(в якій Bn є бензильною групою).

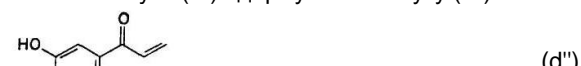
Також, винаходом є спосіб одержання 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону для синтезу аналогів камптотецину, в якому з Сполуки (а):



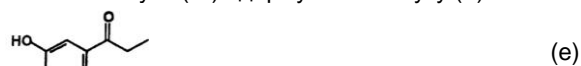
одержують Сполуку (с''):



і з Сполуки (с'') одержують Сполуку (d''):



і з Сполуки (d'') одержують Сполуку (е):



Крім того, винахід стосується згаданого вище способу, який включає одну або більшу кількість стадій, які вибирають з групи, що містить

(1) стадію одержання Сполуки (с'') шляхом прикапування реагенту Грин'єра до Сполуки (а) в атмосфері інертного газу;

(2) стадію одержання Сполуки (d'') шляхом змішування Сполуки (с'') і окислюючого агента і перемішування суміші; і

(3) стадію одержання Сполуки (е) шляхом каталітичного відновлення Сполуки (d''). Винахід також стосується згаданого вище способу, в якому на стадії (1) реагентом Грин'єра є вінілмагнійбромід.

Крім того, винахід стосується згаданого вище способу, в якому на стадії (2) окислюючим агентом є реагент Джоунса, діоксид марганцю або TEMPO-гіпохлорит натрію.

Винахід також стосується використання 2'-

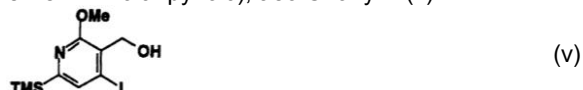
аміно-5'-гідроксипропіофенону, який одержують описаним вище способом, для одержання аналогів камптотецину.

Крім того, винахід стосується способу одержання аналогів камптотецину, що включає реакцію 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону одержаного з використанням описаного вище способу і трициклічного кетону.

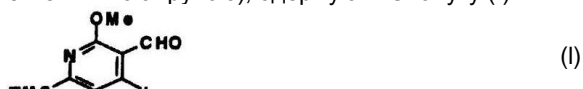
Винаходом також є спосіб одержання трициклічного кетону для синтезу аналогів камптотецину, в якому з Сполуки (k):



(в якій TMS є триметилсилільною групою, і Me є метильною групою), або Сполуки (v):



(в якій TMS є триметилсилільною групою, і Me є метильною групою), одержують Сполуку (l):



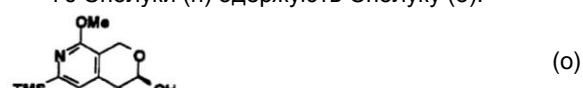
(в якій TMS є триметилсилільною групою, і Me є метильною групою), і з Сполуки (l) одержують Сполуку (m):



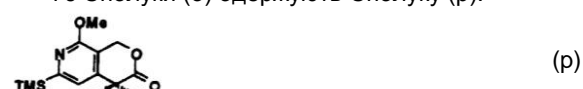
(в якій TMS є триметилсилільною групою, і Me є метильною групою), і з Сполуки (m) одержують Сполуку (n):



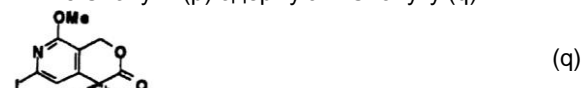
(в якій TMS є триметилсилільною групою, Me є метильною групою, і Et є етильною групою), і з Сполуки (n) одержують Сполуку (o):



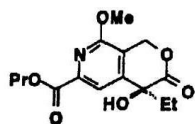
(в якій TMS є триметилсилільною групою, Me є метильною групою, і Et є етильною групою), і з Сполуки (o) одержують Сполуку (p):



(в якій TMS є триметилсилільною групою, Me є метильною групою, і Et є етильною групою), і з Сполуки (p) одержують Сполуку (q):

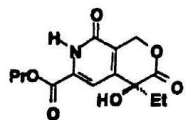


(в якій Me є метильною групою, і Et є етильною групою), і з Сполуки (q) одержують Сполуку (r):



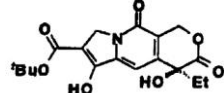
(r)

(в якій Me є метильною групою, Et є етильною групою, і Pr є пропильною групою),
і з Сполуки (r) одержують Сполуку (s):



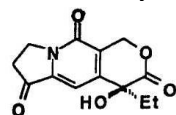
(s)

(в якій Et є етильною групою, і Pr є пропильною групою),
і з Сполуки (s) одержують Сполуку (t):



(t)

(в якій Et є етильною групою, і t-Bu є т-бутильною групою),
і з Сполуки (t) одержують Сполуку (h):



(h)

(в якій Et є етильною групою),
і де він включає одну або більшу кількість стадій, що вибирають з групи, що містить:

(1) стадію одержання Сполуки (l) шляхом змішування Сполуки (k), літіючого агента, формілюючого реагенту і йодуючого реагенту;

(2) стадію одержання Сполуки (m) шляхом змішування Сполуки (l), кротилового спирту, триетилсилану і кислоти і реакції згаданої суміші без використання розчинника;

(3) стадію одержання Сполуки (l) шляхом змішування Сполуки (v), біпродукту стадії (2), з окислюючим агентом і основою;

(4) стадію одержання Сполуки (n) шляхом змішування Сполуки (m), паладієвого каталізатора, основи і каталізатору переносу фаз і кип'ятіння згаданої суміші в розчиннику;

(5) стадію одержання Сполуки (o) шляхом змішування Сполуки (n), осмієвого каталізатора, співокислюючого агента, основи і асиметричного реагенту;

(6) стадію одержання Сполуки (p) шляхом змішування Сполуки (o), основи і йоду, і кип'ятіння згаданої суміші в рідкій спиртово-водній суміші;

(7) стадію одержання Сполуки (q) шляхом змішування Сполуки (p) і десилілюючого-йодуючого реагенту;

(8) стадію одержання Сполуки (r) шляхом змішування Сполуки (q), паладієвого каталізатора і основи і взаємодію згаданої суміші в 1-пропанолі в атмосфері монооксиду вуглецю;

(9) стадію одержання Сполуки (s) шляхом змішування Сполуки (r) і деметилуючого реагенту і взаємодію згаданої суміші при кімнатній температурі;

(10) стадію одержання Сполуки (t) з Сполуки (s) в присутності т-бутил акрилату і основи.

Крім того, винахід стосується згаданого вище способу, в якому на стадії (1) літіюючим агентом є н-бутиллітій.

Винахід також стосується згаданого вище способу, в якому на стадії (1) температура реакції є постійною температурою в межах - 30-40°C.

Крім того, винахід стосується згаданого вище способу, в якому на стадії (3) окислюючим агентом є TEMPO-гіпохлорит натрію.

Винахід також стосується згаданого вище способу, в якому на стадії (4) основою є карбонат калію або N,N-діізопропілетиламін.

Крім того, винахід стосується згаданого вище способу, в якому на стадії (4) розчинником є тетрагідрофуран або рідка суміш діізопропіловий етер-ацетонітрил-вода.

Винахід також стосується згаданого вище способу, в якому на стадії (5) осмієвим каталізатором є осмат калію (VI).

Крім того, винахід стосується згаданого вище способу, в якому на стадії (6) йод по відношенню до Сполуки (o) використовують у 4 еквівалентному надлишку.

Винахід також стосується згаданого вище способу, в якому на стадії (7) десилілюючим-йодуючим реагентом є йод-трифторацетат срібла або N-хлорсукцинімід-йодид натрію.

Крім того, винахід стосується згаданого вище способу, в якому Сполуку (q) очищають хімічно за допомогою стадій очистки, що включають стадію додавання до реакційної суміші продукту одержаного на стадії одержання Сполуки (q) з Сполуки (p) до водного лужного розчину і перемішування; стадію додавання органічного розчинника і перемішування, з наступним видаленням органічного шару; і стадію підкислення водного шару і екстрагування органічним розчинником.

Винахід також стосується згаданого вище способу, в якому водним лужним розчином є водний розчин гідроксиду натрію.

Крім того, винахід стосується згаданого вище способу, в якому органічним розчинником є хлороформ.

Винахід також стосується згаданого вище способу, в якому Сполуку (q) оптично очищають за допомогою стадій очистки, що включає стадію розчинення продукту реакційної суміші одержаного на стадії одержання Сполуки (q) з Сполуки (p) в високополярному розчиннику, з наступним розширюванням низькополярним розчинником; і стадію фільтрування осаду і подальше концентрування фільтрату до суха при пониженому тиску.

Крім того, винахід стосується згаданого вище способу, в якому високополярним розчинником є хлороформ.

Винахід також стосується згаданого вище способу, в якому низькополярним розчинником є н-гексан.

Крім того, винахід стосується згаданого вище способу, в якому на стадії (10) основою є карбонат калію.

Винахід також стосується використання трициклического кетону, одержаного за допомогою описаного вище способу, для одержання аналогів камптотецину.

Крім того, винахід стосується способу одержання аналогів камптотецину, де трициклический кетон, одержаний за допомогою описаного вище способу, реагує з 2'-аміно-6'-гідроксипропіофено-

ном.

Винахід також стосується згаданого вище способу, в якому 2'-аміно-5'-гідроксипропіофеноном є 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенон, одержаний за допомогою описаного вище способу.

Крім того, винахід стосується згаданого вище способу, в якому трициклічний кетон і 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенон змішують і згадана суміш реагує у інертній атмосфері.

Винахід робить можливим раціональне одержання 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону, що відповідає АВ-кільцевій частині СРТ скелету шляхом адаптування цих компонентів і робить можливим пропонування загального синтезу СРТ для практичного використання. Крім того, як проміжні сполуки Сполука (c') і Сполука (d') в способі винаходу ще не були описані для використання в цьому синтезі, і тому вони є корисними новими сполуками.

Винахід також робить можливим проведення практично асиметричного синтезу сполук(и) шляхом адаптування цих компонентів, в наслідок чого сполука(и) має скелет, що відповідає CDE-кільцевій частині (частина трициклічного кетону) в СРТ скелеті.

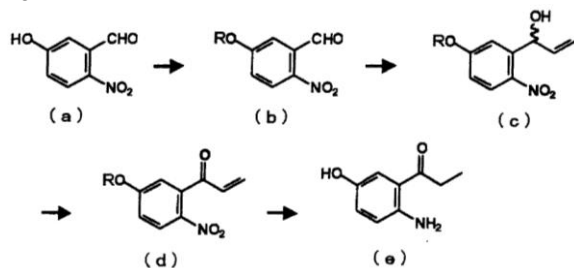
Для синтезу 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону, що є АВ-кільцем в СРТ скелеті, спосіб одержання 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону включає одну або більшу кількість стадій приведених далі:

(1) стадію синтезу 5-бензилокси-2-нітробензальдегіду (Сполука (b')) з 5-гідрокси-2-нітробензальдегіду (Сполука (a));

(2) стадію синтезу 1-(5-бензилокси-2-нітрофенол)-2-пропен-1-олу (Сполука (c')) з Сполуки (b');

(3) стадію синтезу 1-(5-бензилокси-2-нітрофенол)-2-пропен-1-ону (Сполука (d')) з Сполуки (c'); і

(4) стадію синтезу 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону (Сполука (e)) з Сполуки (d'). Як типовий шлях синтезу, приводиться наступний синтетичний шлях:



(де R є захисною групою, яка може бути видалена шляхом каталітичного відновлення).

У винаході, у випадку коли R є захисною групою, яка може бути видалена шляхом каталітичного відновлення, це не повинно бути як обмеження, але типовими прикладами є захисні групи типу бензиловий етер, такі як бензил, метоксибензил, 2,5-диметилбензил або 4-нітробензил, і захисні групи типу бензилкарбонат, такі як бензилоксикарбонільна група, хоча бензильна група є більш підходящою для використання завдяки ціні реагенту.

Крім того, може бути використана Сполука (a), яка є вихідним матеріалом, що синтезується за допомогою відомого способу, що хімічно перетворюється з подібної сполуки, що виділяли і очища-

ли з різних видів природних матеріалів, і природних матеріалів, що містять Сполуку (a). Також може бути використаний комерційно доступний реагент.

Далі більш особливо обговорюються згадані вище стадії (1)-(4).

На стадії (1), Сполуку (a) розчиняють або суспендують в розчиннику, після чого додають бензилюючий реагент і основу і завдяки нагріванню при перемішуванні одержують Сполуку (b).

Як розчинник можуть бути використані N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид, хлороформ, ацетонітрил, етанол, вода і їм подібні, і ДМФА є особливо переважним завдяки його розчиненню і реактивності.

Використовувана кількість ДМФА може в три або більше разів бути більшою щодо Сполуки (a), переважно в інтервалі від 3 до 20 разів.

Як бензилюючий реагент може бути використаний будь-який придатний реагент. Специфічними прикладами є бензилхлорид, бензилбромід, бензилйодид, фенілдіазометан, дибензилкарбонат і їм подібні, і, зокрема, переважно може бути використаний бензилхлорид.

Використовувана кількість бензилюючого реагенту може бути прийнятною для використовуваного реагенту, хоча у випадку коли використовується, наприклад, бензилхлорид, використовується 1-5 еквівалентів виходячи з Сполуки (a), переважно 1-2 еквіваленти.

Як основа може бути використаний будь-який придатний агент. Специфічними прикладами є карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, гідроксид натрію, гідроксид калію і їм подібні, і, зокрема, карбонат калію є особливо переважним.

Використовувана кількість основи може бути прийнятною для використовуваного реагенту, хоча у випадку коли використовується, наприклад, карбонат калію, вона використовується у 1-10 еквівалентному надлишку до Сполуки (a), переважно 1-4 еквівалент.

Як температура нагрівання є інтервал в межах від 60 до 100°C, переважно 60-80°C. Крім того, час реакції знаходиться в інтервалі від 0,5 до 24 годин, переважно від 1 до 20 годин.

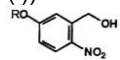
На стадії (2), Сполуку (c) одержують шляхом прикапування реагенту Гриньяра до Сполуки (b) в атмосфері інертного газу.

Як інертний газ може бути використаний будь-який газ, у нашому випадку це інертний газ, такий як аргон, гелій, неон, криптон, ксенон, радон або їм подібні, або газ з низькою реакційною здатністю, такий як азот, і аргон і азот є особливо переважними з огляду на їх вартість.

Як реагент Гриньяра може бути використаний будь-який придатний реагент. Специфічними прикладами є вінілмагнійбромід, вінілмагнійхлорид, вінілмагніййодид і їм подібні, і вінілмагнійбромід є особливо переважним для використання.

Використовувана кількість реагенту Гриньяра може бути прийнятною для використовуваного реагенту, хоча у випадку, наприклад, вінілмагнійброміду, використовується 1-2 еквіваленти виходячи з Сполуки (b), переважно 1-1,5 еквіваленти. У випадку коли реагент Гриньяра прикапують до розчину Сполуки (b) або навпаки розчин Сполуки

(b) прикапують до реагенту Грин'єра, можливий синтез Сполуки (c), хоча для того щоб зменшити утворення біпродукту (тут далі описана як Сполука (f))



(f)

(в якій R є захисною групою яка може бути видалена каталітичним відновленням), переважно реагент Грин'єра прикапують до розчину Сполуки (b).

Використовувана кількість розчинника в реакції, наприклад, тетрагідрофурану (тут і далі згадується як ТГФ) може бути кількістю 10-100 частин, і для зменшення утворення спирту переважною є кількість 50-100 частин.

Також, температура реакції переважно не перевищує 10°C, і для зменшення продукування спирту переважною є температура -78 - -40°C.

Крім того, час реакції становить 0,1-3 годин, і, зокрема, переважно, він становить 0,5-1 годин.

На стадії (3), Сполуку (d) можна одержати шляхом змішування Сполуки (c) з окислюючим агентом і перемішування суміші.

Як окислюючий агент може бути використаний будь-який придатний агент. Прикладами таких окислюючих агентів є, наприклад, діоксид марганцю, періодат Десса-Мартіна, реагент Джоунса ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$), PCC, PDC, ДМСО/оксалілхлорид/триетиламін (окислення Сверна), TEMPO-гіпохлорит натрію і їм подібні, і, зокрема, переважно можуть бути використані діоксид марганцю, періодат Десса-Мартіна, реагент Джоунса і TEMPO-гіпохлорит натрію.

Щодо цих окислюючих агентів, агент одержують безпосередньо перед використанням, і у випадку, наприклад, діоксиду марганцю, агент одержують перед використанням з перманганату калію і сульфату марганцю.

Використовувана кількість окислюючого агента може бути прийнятною для використовованого реагенту, хоча у випадку, наприклад, діоксиду марганцю, використовують 2 - 50-кратний надлишок щодо Сполуки (c), переважно 4-10-кратний надлишок.

Як розчинник може бути доцільно використовувати, наприклад, хлороформ, метиленхлорид, етилацетат, бензол, толуол і їм подібні, і, зокрема, переважно хлороформ і метиленхлорид.

Використовувана кількість розчинника становить 5-50 частин, переважно 10-20 частин.

Крім того, час реакції становить 1-48 годин, і, зокрема, переважно 1-18 годин. На стадії (4), Сполуку (e) можна одержати шляхом каталітичного відновлення Сполуки (d).

Як каталізатор для відновлення доцільно використовувати паладій-вугілля, гідроксид паладію-вугілля, родій-оксид алюмінію і їм подібні, і, зокрема, переважними є паладій-вугілля і гідроксид паладію-вугілля.

Використовувана кількість каталізатору для відновлення становить 0,01-0,5 еквівалентів стосовно Сполуки (d), переважно 0,05-0,2 еквівалентів.

Як розчинник може бути доцільно використовувати будь-який прийнятний розчинник, хоча етилацетат є переважним завдяки його добрій роз-

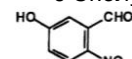
чинності.

Використовувана кількість розчинника становить 5-50 частин, переважно 10-20 частин.

Крім того, час реакції становить 0,1-24 годин, і, зокрема, переважно 1-3 години.

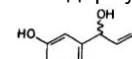
Крім того, замість синтезу Сполуки (e) через описані вище стадії (1)-(4) її можна одержати наступним чином:

з Сполуки (a):



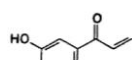
(a)

одержують Сполуку (c''):



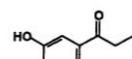
(c'')

і з Сполуки (c'') одержують Сполуку (d''):



(d'')

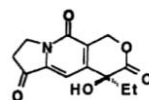
і з Сполуки (d'') одержують Сполуку (e):



(e)

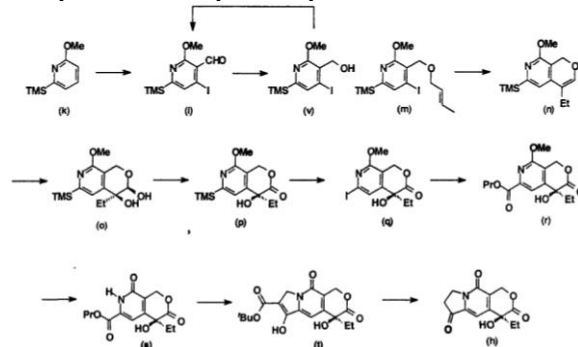
В цій синтетичній методиці, Сполуку (c'') можна одержати шляхом прикапування реагенту Грин'єра до Сполуки (a) у інертній атмосфері. Крім того, Сполуку (d'') можна одержати шляхом змішування Сполуки (c'') і окислюючого агента і перемішування суміші, і Сполуку (e) можна одержати шляхом каталітичного відновлення Сполуки (d''). Тут, реагентом Грин'єра і окислюючим агентом, який може бути використаний є тими ж самими як і ті що були згадані на стадіях (2) і (3). В цій синтетичній методиці, оскільки не використовується захисної групи, синтез АВ-кільцевої частини може бути проведений простіше.

Крім того, аналоги камптотецину можна одержати за допомогою реакції Сполуки (e) одержаної на стадії (4) або синтетичної методики тільки що описаної вище і трициклічного кетону, хоча може бути використаний трициклічний кетон подібний, наприклад, Сполучі (h):



(h)

Стосовно синтезу CDE-кільцевої частини (частина трициклічного кетону) CPT скелету, одержання трициклічного кетону проводять за допомогою наступної методики синтезу.



(в якій TMS є триметилсилільною групою, Me є метильною групою, Et є етильною групою, Pr є

пропільною групою, і 'Bu є т-бутильною групою.)

Як вихідна Сполука (k) у описаній вище методіці синтезу, може бути використана сполука, що синтезується за допомогою описаного вище методу Куррана (Josien, H.; Ko, S. B.; Bom, D.: Curran, D. P. Chem. Eur. J. 1998, 4 67-83), що хімічно перетворюється у подібну сполуку, яку виділяли і очищали з різних видів природних матеріалів або природного матеріалу, що містить Сполуку (k).

Переважає методика синтезу для синтезу трициклічного кетону за допомогою описаної вище послідовності включає одну або більшу кількість стадій з 12 стадій приведених далі;

(1) на стадії синтезу 4-йод-2-метокси-6-триметилсиліл-3-піридинкарбальдегіду (тут і далі позначена як Сполука (l)) з 2-метокси-6-триметилсилілпіридину (далі позначена як Сполука (k)), н-бутиллітій використовують як основу і реакцію проводять при постійній температурі -30 - -40°C;

(2) на стадії синтезу 3-(2-бутенілоксиметил)-4-йод-2-метокси-6-триметилсилілпіридину (далі позначена як Сполука (m)) з Сполуки (l), розчинник в реакції не використовується;

(3) на стадії синтезу Сполуки (l) з 3-гідроксиметил-4-йод-2-метокси-6-триметилсиліл-піридину (далі позначена як Сполука (v)), ТЕМПО-гіпохлорит натрію використовують як окислюючий агент;

(4) на стадії синтезу 4-етил-8-метокси-6-триметилсиліл-1Н-пірано[3,4-с]піридину (далі позначена як Сполука (n)) з Сполуки (m), як розчинник реакційної суміші використовують суміш діізопропілового етеру, ацетонітрилу і води, і N,N-діізопропілетиламін використовують як основу;

(5) на стадії синтезу (S)-4-етил-3,4-дигідро-3,4-дигідрокси-8-метокси-6-триметилсиліл-1Н-пірано[3,4-с]піридину (далі позначена як Сполука (o)) з Сполуки (n), осмат калію (VI) використовують як осмієвий каталізатор;

(6) на стадії синтезу (S)-4-етил-3,4-дигідро-4-гідрокси-8-метокси-6-триметилсиліл-3-оксо-1Н-пірано[3,4-с]піридину (далі позначена як Сполука (p)) з Сполуки (o), реакційну суміш кип'ятять з йодом (4 еквіваленти);

(7) на стадії синтезу (S)-4-етил-3,4-дигідро-4-гідрокси-6-йод-8-метокси-3-оксо-1Н-пірано[3,4-с]піридину (далі позначена як Сполука (q)) з Сполуки (p), N-хлорсукцинимід-йодид натрію використовують в оцтовій кислоті;

(8) на стадії хімічної очистки Сполуки (q), суміш розводять розчином лугу, таким як водний розчин гідроксиду натрію роблячи його лужним, промивають органічним розчинником, таким як хлороформ, і потім водний шар після підкислювання екстрагують органічним розчинником, таким як хлороформ;

(9) на стадії оптичної очистки Сполуки (q), Сполуку (q) розчиняють в високополярному розчиннику, такому як хлороформ і розшаровують низькополярним розчинником, таким як н-гексан одержуючи осад, який видаляють фільтруванням, після чого концентрують фільтрат;

(10) на стадії синтезу пропіл (3)-4-етил-3,4-дигідро-4-гідрокси-8-метокси-3-оксо-1Н-пірано[3,4-с]піридин-6-карбоксилату (далі позначена як Спо-

лука (r)) з Сполуки (q), використовують ацетат паладію як паладієвий каталізатор;

(11) на стадії синтезу пропіл (S)-4-етил-3,4,17,8-тетрагідро-4-гідрокси-3,8-діоксо-1Н-пірано[3,4-с]піридин-6-карбоксилату (далі позначена як Сполука (s)) з Сполуки (r), реакцію проводять при кімнатній температурі;

(12) на стадії синтезу 1,1-диметилетил (3)-4-етил-3,4,8,10-тетрагідро-4,6-дигідрокси-3,10-діоксо-1Н-пірано[3,4-ф]індолідин-7-карбоксилату (далі позначена як Сполука (t)) з Сполуки (s), проводять конденсування Мікаеля використовуючи карбонат калію.

Крім того, (13) на стадії одержують SN-38 з (S)-4-етил-7,8-дигідро-4-гідрокси-1Н-іірано[3,4-ф]індолідин-3,6,10(4'Н)-триону (далі позначена як Сполука (n)) і Сполуки (e), SN-38 можна одержати проводячи реакцію в атмосфері інертного газу одержуючи SN-38.

Надалі, згадані вище 13 стадій розкривають більш детально.

На стадії (1), Сполуку (k) розчиняють у розчиннику, після чого додають літіючий, ізомілюючий і йодуючий реагенти і перемішують одержуючи Сполуку (l).

Як розчинник може бути використаний тетрагідрофуран (ТГФ), діетиловий етер, ексан, гептан і їм подібні, і ТГФ є особливо переважним завдяки добрій розчинюваності і інертності.

Як літіючий реагент може бути використаний будь-який доцільний реагент, якщо ін є традиційно використовуваним. Специфічними прикладами є н-бутиллітій, в-бутиллітій, т-бутиллітій, діізопропіламід літію (LDA), біс(триметилсиліл)амід літію (LiHMDS) і їм подібні, і н-бутиллітій є особливо переважним для використання завдяки добрій обробці і реакційності.

Використовувана кількість літіючого реагенту може бути підходящою відповідно до реагенту, хоча у випадку використання, наприклад, н-бутиллітію, використовують 2-10 еквівалентів стосовно Сполуки (k), переважно 2-5 еквівалентів.

Специфічними прикладами формілюючого реагенту є N-форміл-N,N',N'-триметилетилендіамін, диметилформамід (ДМФА) і їм подібні, і N-форміл-N,N',N'-триметилетилендіамін доцільно використовувати враховуючи наступне йодування.

Використовувана кількість формілюючого реагенту, наприклад, у випадку використання N-форміл-N,N',N'-триметилетилендіаміну використовується 1-10 еквівалентів стосовно Сполуки (k), переважно 1-3 еквіваленти.

Як йодуючий реагент можуть бути використані йод, N-йодсукцинимід (NIS) і їм подібні, і йод є особливо переважним з огляду на вартість і реакційну здатність.

Використовувана кількість йодуючого реагенту становить 1-10 еквівалентів стосовно Сполуки (k), переважно 1-5 еквіваленти.

Температура реакції знаходиться в інтервалі від 0 до -78°C, переважно використовується постійна температура -30 - -40°C.

На стадії (2), Сполуку (l) додають до кротилового спирту, триетилсилану і кислоти і перемішують без розчинника одержуючи Сполуку (m).

Використовувана кількість кротилового спирту

становить 1-10 еквівалентів стосовно Сполуки (к), переважно 2-5 еквівалентів.

Використовувана кількість триетилсилану становить 1-10 еквівалентів стосовно Сполуки (к), переважно 1-4 еквіваленти.

Як кислота можуть бути використані трифтороцтова кислота (TFA), сірчана кислота, метансульфонова кислота, хлорводнева кислота і їм подібні, і TFA є особливо переважною завдяки реакційній здатності.

Використовувана кількість кислоти, наприклад, у випадку TFA становить 1-15 еквівалентів стосовно Сполуки (l), переважно 5-10 еквівалентів.

На стадії (3), Сполуку (l) можна одержати шляхом розчинення Сполуки (v), біпродукту стадії (2), в розчиннику, з наступним додаванням окислюючого агенту і основи, і перемішування.

Як розчинник може бути використаний будь-який доцільний розчинник, якщо він є загальноприйнятним для використання. Прикладами таких розчинників є дихлорметан, хлороформ, ацетонітрил, толуол, н-гексан і їм подібні, і толуол і н-гексан є особливо переважними завдяки їх реакційній здатності.

Прикладами окислюючих агентів є діоксид марганцю, періодинан Десса-Мартіна, реагент Джонса ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$), PCC, PDC, ДМСО-оксалілхлорид-триетиламін (окислення Сверна), TEMPO-гіпохлорит і їм подібні, і, зокрема, TEMPO-гіпохлорит є переважним, більш переважним є TEMPO-гіпохлорит натрію.

Використовувана кількість окислюючого агенту, наприклад, у випадку TEMPO-гіпохлорит натрію, становить 0,001-0,1 еквівалентів TEMPO стосовно Сполуки (v), переважно 0,005-0,02 еквіваленти. Крім того, використовується 1-5 еквівалентів гіпохлориту натрію, переважно 1-2 еквіваленти.

Як основа може бути використана будь-яка доцільна основа, якщо вона є загальноприйнятною до використання. Прикладами таких основ є бікарбонат натрію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат кальцію, гідроксид натрію, гідроксид кальцію, триетиламін і їм подібні, де бікарбонат натрію є особливо переважним.

Використовувана кількість основи, наприклад, у випадку бікарбонату натрію, становить 1-10 еквівалентів стосовно Сполуки (v), переважно 2-4 еквіваленти.

Температура реакції знаходиться в інтервалі від -10 до 30°C, особливо переважно -10 - 10°C, для запобігання сторонніх реакцій.

Крім того, час реакції знаходиться в інтервалі від 0,5 до 10 годин, переважно 0,5-5 годин.

На стадії (4), Сполуку (m) розчиняють у розчиннику, додають паладієвий каталізатор, основу і каталізатор переносу фаз і нагрівають із зворотнім холодильником одержуючи Сполуку (n).

Як розчинник можуть бути використані ацетонітрил, тетрагідрофуран (ТГФ), діізопропіловий етер (IPE), діетиловий етер, толуол, вода і їм подібні, і ацетонітрил, ТГФ, IPE і вода є особливо переважними завдяки їх реакційній здатності, більш переважними є ТГФ або рідка суміш ацетонітрил-IPE-вода.

Як паладієвий каталізатор доцільно викорис-

товувати ацетат паладію, тетракіс(трифенілфосфін)паладій, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій, хлорид паладію і їм подібні, і ацетат паладію є особливо переважним завдяки його реакційній здатності.

Використовувана кількість паладієвого каталізатора становить 0,01-1 еквівалент стосовно Сполуки (m), переважно 0,05-0,2 еквіваленти.

Як основа може бути використана будь-яка доцільна основа, якщо вона є загальноприйнятною до використання. Прикладами таких основ є, наприклад, карбонат натрію, карбонату калію, карбонат кальцію, карбонат цезію, триетиламін (TEA), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA), гідроксид натрію, гідроксид калію і їм подібні, і карбонат калію і DIPEA є особливо переважними.

Використовувана кількість основи, наприклад, у випадку DIPEA становить 1-20 еквівалентів стосовно Сполуки (m), переважно 5-10 еквівалентів.

Як каталізатору переносу фаз може бути використаний будь-який доцільний каталізатор, якщо він є четвертинною амонієвою сіллю або краун-етером, які зазвичай використовуються, і бромід тетрабутиламонію є особливо переважним.

Використовувана кількість каталізатору переносу фаз, наприклад, у випадку бромиду тетрабутиламонію становить 0,1-3 еквіваленти стосовно Сполуки (m), переважно 0,5-1,5 еквіваленти.

Крім того, час реакції у випадку використання ТГФ знаходиться в інтервалі від 1 до 20 годин, переважно 4-10 годин. У випадку використання рідкої суміші ацетонітрил-IPE-вода час реакції знаходиться в інтервалі від 0,5 до 10 годин, переважно 1-5 годин.

На стадії (5), Сполуку (n) розчиняють у рідкій суміші спирт-вода, додають осмієвий каталізатор, співокислюючий агент, асиметричний каталізатор, основу і метансульфонамід і перемішують одержуючи Сполуку (o).

Прикладами спиртів є метанол, етанол, 1-пропанол, ізопропанол (IPA), 1-бутанол, 2-бутанол, т-бутиловий спирт і їм подібні, і т-бутиловий спирт є особливо переважним завдяки його реакційній здатності.

Як осмієвий каталізатор доцільно використовувати тетраоксид осмію, осмат калію (VI) і їм подібні, і осмат калію (VI) є особливо переважним завдяки легкості використання.

Використовувана кількість осмієвого каталізатора становить 0,001-0,1 еквівалентів стосовно Сполуки (n), переважно 0,002-0,01 еквіваленти.

Як співокислюючий агент доцільно використовувати гексаціаноферрат (III) калію, N-метилморфолін N-оксид (NMO) і їм подібні, і гексаціаноферрат (III) калію є особливо переважним завдяки його реакційній здатності.

Використовувана кількість співокислюючого агенту, наприклад, у випадку гексаціаноферрату (III) калію, становить 1-10 еквівалентів стосовно Сполуки (n), переважно 2-5 еквівалентів.

Прикладами асиметричних каталізаторів є $(\text{DHQD})_2\text{Pyr}$, $(\text{DHQD})_2\text{PhAL}$, $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ і їм подібні, і $(\text{DHQD})_2\text{Pyr}$ є особливо переважним завдяки оптичному виходу.

Використовувана кількість асиметричного каталізатору, наприклад, у випадку $(\text{DHQD})_2\text{Pyr}$,

становить 0,005-0,1 еквіваленти стосовно Сполуки (п), переважно 0,01-0,05 еквіваленти.

Як основу можна використати карбонат натрію, карбонат калію, карбонат кальцію, карбонат цезію, гідроксид натрію, гідроксид калію і їм подібні, і карбонат калію є особливо переважним завдяки його реакційній здатності.

Використовувана кількість основи, наприклад, у випадку карбонату калію, становить 1-20 еквівалентів стосовно Сполуки (п), переважно 4-10 еквівалентів.

Використовувана кількість метансульфонамідів становить 0,1-5 еквівалентів стосовно Сполуки (п), переважно 0,5-2 еквіваленти.

Температура реакції знаходиться в інтервалі від -10 до 30°C, переважно -10 - 10°C. На стадії (6), Сполуку (о) розчиняють у розчиннику, додають основу і йод і кип'ятять одержуючи Сполуку (р).

Прикладами розчинників є метанол, етанол, 1-пропанол, ізопропанол (IPA), вода і їм подібні, і рідка суміш метанол-вода є особливо переважною завдяки її реакційній здатності.

Як основа може бути використана будь-яка доцільна основа, якщо вона є загальноприйнятною до використання. Прикладами таких основ є карбонат натрію, карбонат калію, карбонат кальцію, карбонат цезію, гідроксид натрію, гідроксид калію і їм подібні, і карбонат кальцію є особливо переважним.

Використовувана кількість основи, наприклад, у випадку карбонату кальцію, становить 1 -10 еквівалентів стосовно Сполуки (о), переважно 2-5 еквівалентів.

Використовувана кількість йоду становить 1-10 еквівалентів стосовно Сполуки (о), переважно 3-5 еквівалентів. Крім того, час реакції знаходиться в інтервалі від 0,5 до 20 годин, переважно 1-5 годин.

На стадії (7), Сполуку (р) розчиняють у розчиннику і обробляють йод-трифторацетат срібла (далі позначений як $I_2\text{-CF}_3\text{COOAg}$) або N-хлорсукцинімід-йодид натрію (далі позначений як NCS-Nal) одержуючи Сполуку (q).

Як розчинник, у випадку $I_2\text{-CF}_3\text{COOAg}$ доцільно використовувати дихлорметан, тетрахлорид вуглецю, хлороформ і їм подібні, і, зокрема, дихлорметан є переважним. Крім того, у випадку NCS-Nal можна використовувати оцтову кислоту, ацетонітрил і їм подібні, і оцтова кислота є особливо переважною завдяки її реакційній здатності.

Використовувана кількість $I_2\text{-CF}_3\text{COOAg}$ становить 1-10 еквівалентів I_2 стосовно Сполуки (р), переважно 2-4 еквіваленти. Крім того, використовується 1-10 еквівалентів CF_3COOAg , переважно 2-4 еквіваленти.

Використовувана кількість NCS-Nal становить 1-20 еквівалентів NCS стосовно Сполуки (р), переважно 5-8 еквівалентів. Крім того, використовується 1-20 еквівалентів Nal стосовно Сполуки (р), переважно 5-8 еквівалентів.

Температура реакції у випадку використання $I_2\text{-CF}_3\text{COOAg}$ становить 10-60°C, переважно 20-40°C. Крім того, у випадку використання NCS-Nal вона становить 20°C - температура кипіння, переважно 50-80°C.

Крім того, час реакції знаходиться в інтервалі від 5 до 48 годин, переважно 15-24 години.

На стадії (8), Сполуку (q) додають до основного розчинника, наприклад, такого як водний 0,2N гідроксид натрію, і перемішують одержуючи розкриття лактонового циклу сполуки (Сполука (u)):



(в якій Me є метильною групою, і Et є етильною групою.), який розчиняють у водному основному розчині. Після промивання розчину органічним розчинником, виділяють нейтрально-основу речовину в органічний шар. Органічний шар відокремлюють, після чого підкислюють водний шар кислотою і екстрагують органічним розчинником одержуючи Сполуку (q) з добрим виходом.

Основність розчинника знаходиться в інтервалі від 0,01-5N, переважно 0,1-1N, більш переважно 0,2-0,5N.

Прикладами використовуваних основ є гідроксид калію, гідроксид кальцію, гідроксид натрію, карбонат калію, карбонат натрію і їм подібні, і гідроксид натрію є особливо переважним.

Як органічний розчинник може бути використаний будь-який доцільний розчинник, якщо він є загальноприйнятним до використання. Прикладами такого розчинника є дихлорметан, хлороформ, етилацетат, толуол, діетиловий етер, діізопропіловий етер і їм подібні, і, зокрема, і дихлорметан і хлороформ є особливо переважним.

Прикладами використовуваних кислот є хлорводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, оцтова кислота, фосфорна кислота, трифтороцтова кислота і їм подібні, і хлорводнева кислота є особливо переважною.

На стадії (9), Сполуку (q) розчиняють в високополярному розчиннику, і розшаровують низькополярним розчинником одержуючи кристали які фільтрують. Фільтрат концентрують при пониженому тиску до суха. Одержані кристали є рацемічними, і більш оптично чисту Сполуку (q) одержують як залишок.

Як високополярний розчинник може бути використаний хлороформ, дихлорметан, етилацетат, метанол, етанол, пропанол і їм подібні, і, зокрема, хлороформ є переважним. Використовувана кількість високополярного розчинника, наприклад, у випадку хлороформу, становить 1-10мл, переважно 3-6мл, до 1г Сполуки (q).

Прикладами низькополярного розчинника є н-гексан, н-гептан, діетиловий етер і їм подібні, і н-гексан є особливо переважним.

Співвідношення високополярний розчинник:низькополярний розчинник, наприклад, у випадку хлороформ:н-гексан, знаходиться в інтервалі від 10:1-1:20, переважно 2:1-1:2.

Температура кристалізації не є вищою за кімнатну температуру, переважно не вище ніж 5°C.

На стадії (10), Сполуку (q) розчиняють в 1-пропанолі, додають паладієвий каталізатор і основу, і проводять взаємодію у атмосфері монооксиду вуглецю одержуючи Сполуку (r).

Як паладієвий каталізатор доцільно використовувати, ацетат паладію, тетракіс(трифеніл-фосфін)паладій, дихлорбіс(трифеніл-фосфін)паладій, хлорид паладію і їм подібні, і ацетат пала-

дію є особливо переважним завдяки його реакційній здатності.

Використовувана кількість паладієвого катализатора становить 0,005-0,5 еквівалентів стосовно Сполуки (q), переважно 0,01-0,1 еквівалентів.

Як основа може бути використана будь-яка доцільна основа, якщо вона є загальноприйнятною до використання. Прикладами таких основ є, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат кальцію, карбонат цезію, триетиламін (ТЕА), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA), гідроксид натрію, гідроксид калію і їм подібні, і карбонат калію є особливо переважним.

Використовувана кількість основи, наприклад, у випадку карбонату калію, становить 1-20 еквівалентів стосовно Сполуки (q), переважно 4-10 еквівалентів.

Температура реакції знаходиться в інтервалі від 20°C до температури кипіння, переважно не вище ніж 50°C до температури кипіння.

На стадії (11), Сполуку (r) розчиняють у розчиннику, додають деметилуючий реагент, і проводять реакцію при кімнатній температурі одержуючи Сполуку (s).

Як розчинник може бути використаний ацетонітрил, хлороформ, дихлорметан, толуол і їм подібні, і, зокрема, ацетонітрил є переважним.

Прикладами деметилуючих реагентів є хлортриметилсилан-йодид натрію, йодтриметилсилан, йодводнева кислота, бромводнева кислота і їм подібні, і хлортриметилсилан-йодид натрію є особливо переважним.

Використовувана кількість деметилуючого реагенту, наприклад, у випадку хлортриметилсилан-йодид натрію, становить 1-10 еквівалентів стосовно Сполуки (r), переважно 2-5 еквівалентів.

На стадії (12), Сполуку (s) розчиняють у розчиннику, додають основу і перемішують в атмосфері інертного газу. До одержаної суміші по краплям додають т-бутил акрилат, і перемішують в атмосфері інертного газу одержуючи Сполуку (t).

Як розчинник доцільно використати диметилсульфоксид (ДМСО), N,N-диметилформамід (ДМФА) і їм подібні, і ДМСО є особливо переважним завдяки його реакційній здатності.

Як основу можна використати карбонат калію, карбонат натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію і їм подібні, і, зокрема, карбонат калію є переважним.

Використовувана кількість основи, наприклад, у випадку карбонату калію, становить 1-20 еквівалентів стосовно Сполуки (s), переважно 2-5 еквівалентів.

Як інертний газ може бути використаний будь-який інертний газ, в нашому випадку це є інертний газ такий як аргон, гелій, неон, криптон, ксенон, радон або їм подібні, або газ з низькою чутливістю, такий як азот, і аргон і азот є особливо переважними завдяки їх вартості.

Використовувана кількість т-бутил акрилату становить 1-20 еквівалентів стосовно Сполуки (s), переважно 8-12 еквівалентів.

Температура реакції знаходиться в інтервалі від 20 до 80°C, переважно 40-60°C.

Крім того, час реакції знаходиться в інтервалі від 5 до 48 годин, і, зокрема, він становить не бі-

льше ніж 24 годин для того щоб уникнути розкладання одержаної Сполуки (t).

На стадії (13), Сполуку (h) і Сполуку (e) розчиняють у розчиннику, додають кислоту і нагрівають в атмосфері інертного газу і перемішують одержуючи SN-38.

Як розчинник доцільно використовувати толуол, оцтову кислоту і їм подібні, і, зокрема, рідка суміш толуол-оцтова кислота є переважною.

Як інертний газ може бути використаний будь-який інертний газ, в нашому випадку це є інертний газ такий як аргон, гелій, неон, криптон, ксенон, радон або їм подібні, або газ з низькою чутливістю, такий як азот, і аргон і азот є особливо переважними завдяки їх вартості.

Як кислота може бути використана толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, трифтороцтова кислота і їм подібні, і толуолсульфонова кислота є особливо переважною завдяки її реакційній здатності.

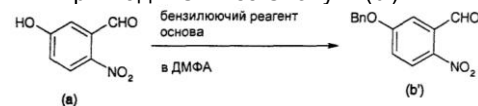
Використовувана кількість кислоти, наприклад, у випадку толуолсульфонові кислоти, становить 1-100мг стосовно 1г Сполуки (h), переважно 10-30мг.

Використовувана кількість Сполуки (e) становить 1-3 еквіваленти стосовно Сполуки (h), переважно 1-1,5 еквівалентів.

Температура реакції знаходиться в інтервалі від 50°C до температури кипіння, переважно 80°C - температура кипіння.

Надалі, винахід ілюструється більш детально наступними прикладами, але винахід не обмежується ними.

Приклад 1 Синтез Сполуки (b')



де Bn є бензильною групою.

Сполуку (a) (38,5г, 0,230моль) розчиняли в 116мл ДМФА або ацетону. До розчину, що перемішується, Сполуки (a) при кімнатній температурі в атмосфері аргону додавали карбонат калію (33,4г, 0,242моль, 2,1екв.) і 27,8мл (0,242моль, 1,05екв.) або 59,95мл (0,461моль, 2екв.) бензилхлориду. Після додавання, суміш нагрівали при 60°C і інтенсивно перемішували протягом 20 годин періодично перевіряючи наявність Сполуки (a). Після того, як Сполука (a) не детектувалась, суміш фільтрували з відсмоктуванням.

Тверду речовину промивали тим же самим розчинником, що і використовувався для реакції. Фільтрат і промивні розчини об'єднували і розчинник випарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду (300мл). Суміш перемішували і осади фільтрували з відсмоктуванням і сушили на повітрі. Після висушування на повітрі, відфільтрований матеріал розчиняли в 170мл етилацетату. Цей розчин додавали до 1л гексану при перемішуванні. Осаджену тверду речовину фільтрували з відсмоктуванням, промивали 300мл суміші етилацетат і гексан (1:10) і сушили при пониженому тиску.

Експеримент (Екс.) 1 і 2, в яких відрізняються кількості бензилхлориду і в Екс. 3, ацетон використовували як розчинник реакції.

Таблиця 1

	Розчинник реакції	Кількість бензилхлориду	Час реакції	Кінцевий вихід
Екс. 1	ДМФА	1,05 екв.	20 годин	94%
Екс. 2	ДМФА	2,00 екв.	1 години	94%
Екс. 3	ацетон	2,00 екв.	18 годин	-

- менше ніж межа визначення

Як показано в Таблиці 1, 20 годин необхідно для проходження реакції з виходом 94%, коли використовується 1,05екв. бензилхлориду (Екс.1). Коли використовується 2,00екв. бензилхлориду (Екс.2), реакція завершується за 1 годину з виходом 94%. Трикратний надлишок ДМФА був необхідним для проведення реакції, інакше утруднюється перемішування внаслідок висадження твердої речовини під час реакції. Коли в якості розчинника реакційної суміші використовувався ацетон, реакція не йшла навіть при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 18 годин.

Умови ВЕРХ

Колонка: Inertsil ODS-2, 5 μ M, 4,6мм ID \times 250мм (виготовлено GL science)

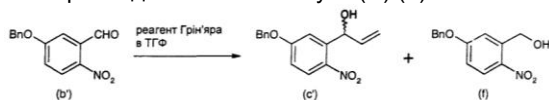
Температура: постійна температура приблизно 40°C

Рухома фаза: суміш вод: ацетонітрил (1:1)

Швидкість потоку: 1мл/хв.

Детектування: 220нм

Приклад 2 Синтез Сполуки (с') (1)



в яких Вп є бензильною групою.

Сполуку (b') (1,0г, 3,89ммоль) розчиняли в 20мл ТГФ. По краплях до охолодженого льодом розчину додавали вінілмагнійбромід (1,0М ТГФ розчин, 5,84мл, 5,84ммоль, 1,5екв.), перемішували розчин Сполуки (b') в атмосфері аргону протягом

15 хвилин. Під час додавання, внутрішню температуру підтримували в межах від 3 до 10°C. Після перемішування протягом 1 години, реакційний розчин додавали до насиченого водного розчину хлориду амонію (20мл) при перемішуванні, і потім додавали до розчину 20мл етилацетату і 4мл гексану, і одержаний органічний шар послідовно промивали 20мл води і водного насиченого розчину хлориду натрію, і сушили над 3г сульфату натрію. Розчинник випарювали при пониженому тиску одержуючи Продукт реакції А.

ТГФ розчин (20мл) Сполуки (b') одержаної, як згадано вище, додавали по краплям до охолодженого льодом розчину вінілмагнійброміду (1,0М ТГФ розчин, 5,84мл) в атмосфері аргону протягом 15 хвилин. Під час додавання, внутрішню температуру підтримували в межах від 3 до 10°C. Після перемішування протягом 1 години, реакційний розчин додавали до насиченого водного розчину хлориду амонію (20мл) при перемішуванні і потім додавали до розчину 20мл етилацетату і 4мл гексану, і органічний шар випарювали і промивали 20мл води і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над 3г сульфатом натрію. Розчинник випарювали при пониженому тиску одержуючи Продукт реакції В.

Продукт реакції А і В очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат : гексан =1:20) одержуючи Екс. 4 з Продукту реакції А і Екс.5 з Продукту реакції В, відповідно.

Таблиця 2

	Вихід Сполуки (с')	Вихід Сполуки (f) (площина піку %)
Екс. 4	84,0%	3,5%
Екс. 5	26,8%	11,3%

Як показано в Таблиці 2, коли реагент Грин'єра додавали до розчину Сполуки (b'), вихід продукту збільшується на 57% і утворення Сполуки (f), біпродукт, пригнічується.

Умови ВЕРХ; такі ж як і в Прикладі 1.

Приклад 3 Синтез Сполуки (с') (2)

Сполуку (b') (1,0г, 3,89ммоль) розчиняли в 10-

100мл ТГФ. До розчину, що перемішується, Сполуки (b') в атмосфері аргону протягом 15 хвилин по краплям додавали вінілмагнійбромід (1,0М в ТГФ, 5,84мл, 5,84ммоль, 1,5екв.). Після перемішування протягом 1 години, реакційний розчин при перемішуванні додавали до насиченого водного розчину хлориду амонію (20мл) і потім до розчину

20мл етилацетату і 4мл гексану, і органічний шар випарювали і послідовно промивали 20мл води і насиченим водним розчином хлориду натрію, і сушили над 3г сульфату натрію. Розчинник випарювали при пониженому тиску. Залишок очищали тим же самим способом як описано в Прикладі 2

(Екс. 4 і 5). Екс.6 представляє результати реакції при 20°C використовуючи 20-кратну кількість розчинника. Екс.7-9 представляють результати реакції при 3°C використовуючи 10-кратну, 40-кратну, 100-кратну кількість розчинника, відповідно. Результати реакцій зведені в Таблиці 3.

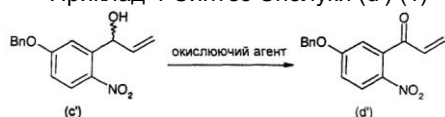
Таблиця 3

	Температура реакції	Кількість розчинника	Вихід Сполуки (с') (площина піку %)	Вихід Сполуки (f) (площина піку %)
Екс. 4	3 °C	20-кратна	84,0%	3,5%
Екс. 6	20 °C	20-кратна	68,7%	4,8%
Екс. 7	3 °C	10-кратна	81,1%	5,7%
Екс. 8	3 °C	40-кратна	88,6%	3,5%
Екс. 9	3 °C	100-кратна	90,2%	2,8%

Як показано в Таблиці 3, коли реакцію проводять при 10°C або нижче, більш переважно 5°C або нижче, утворення Сполуки (f) пригнічується і вихід Сполуки (С) збільшується на 15% або більше. Коли використовується 100-кратна кількість розчинника (Екс.9), утворення Сполуки (f) пригнічується, а вихід Сполуки (с') збільшується на 6%.

Умови ВЕРХ; такі ж як і в Прикладі 1.

Приклад 4 Синтез Сполуки (d') (1)



в яких Вп є бензильною групою.

(1) Одержання діоксиду марганцю:

Водний розчин пентагідрату сульфату марганцю (122г/150мл, 0,506моль) і 117мл 40% гідроксиду натрію додавали при кімнатній температурі і перемішували до водного розчину перманганату

калію (96,0г/600мл, 0,607моль). Після перемішування протягом 18 годин, тверду речовину фільтрували з відсмоктуванням і промивали водою. Одержану тверду речовину сушили на повітрі одержуючи 91,2г діоксиду марганцю.

(2) Синтез Сполуки (d')

Сполуку (с') (2,00г, 7,02ммоль) розчиняли в 20мл хлороформу, дихлорметану або етилацетату. До розчину Сполуки (с'), що інтенсивно перемішується, при 25°C в атмосфері аргону додавали діоксид марганцю 8,00г (4-кратна кількість, 92,0ммоль, 13екв.) одержаний за способом описаним вище. Суміш інтенсивно перемішували протягом 15 годин. Після того як вихідний матеріал більше не детектувався, суміш фільтрували з відсмоктуванням. Одержану тверду речовину промивали 20мл хлороформу. Фільтрат і промивні розчини об'єднували і розчинник випарювали при пониженому тиску. Одержували Екс.10-12.

Таблиця 4

	Розчинник реакції	Час реакції	Вихідний матеріал, що залишився (площина піку %)	Вихід
Екс. 10	Хлороформ	15 годин	-	91%
Екс. 11	Дихлорметан	3 години	-	79%
Екс. 12	Етилацетат	24 години	8%	-

- менше ніж межа детектування

Як показано в Таблиці 4, коли як розчинник реакції використовувався хлороформ або дихлорметан, Сполука (d') утворювалась з добрими вихо-

дами. Зокрема, на одну третю зменшується час реакції, коли використовувався дихлорметан як розчинник в реакції. З іншого боку, Сполука (с')

залишається навіть через 24 години, коли використовувався етилацетат.

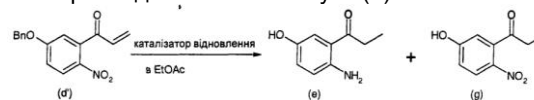
Приклад 5 Синтез Сполуки (d') (2)

Водний розчин гіпохлориту натрію (доступний хлор мін. 5,0%; 42мл) і водний розчин гідрокарбонату натрію (7,1г в 60мл води) додавали до суміші 7,0г (3,5ммоль) Сполуки (c'), толуолу (70мл), етилацетату (70мл), води (10мл) і 38,3мг (1моль%) TEMPO, що інтенсивно перемішується і охолоджується льодом (при 2-6°C, 55хв.). Через 5 хвилин, детектувалось 0,4% (ВЕРХ, площа піку %) вихідного матеріалу. Суміш залишали і відокремлений органічний шар і послідовно промивали сумішшю йодиду калію і гідросульфату калію (жовтий → червоно-коричневий), насиченим водним розчином тіосульфату натрію і потім водою. Розчинник випарювали при пониженому тиску одержуючи 6,4г Сполуки (d') (вихід 91%, чистота 92,6% за ВЕРХ), яку очищали шляхом перекристалізації з суміші метанол і вода (25:1) одержуючи 2,3г очи-

щеної Сполуки (d') (виходили з 3,0г; очищеної Сполуки (d'), 2,3г, одержали з: 77%, чистота: 95,2% за ВЕРХ).

Умови ВЕРХ; такі ж як і в Прикладі 1.

Приклад 6 Синтез Сполуки (e)



в яких Bn є бензильною групою.

До охолодженого льодом розчину 1,84г (6,50ммоль) Сполуки (d'), що перемішується, в 37мл етилацетату, в атмосфері аргону додавали 0,69г (0,65ммоль, 10моль%) 10% паладію на вугіллі. Суміш інтенсивно перемішували при 25°C в атмосфері водню і періодично відбирали частину суміші на зразок для ВЕРХ. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат випарювали. Одержували Екс.13-14.

Таблиця 5

	Час реакції	Вихід Сполуки (e)	Вихід Сполуки (g) (площина піку %)
Екс. 13	0,1 години	71%	14%
Екс. 14	13 годин	81%	0%

Як показано в Таблиці 5, реакція триває більше ніж 13 годин, вихід Сполуки (e) збільшується на 10% і утворення біпродукту, Сполуки (g), пригнічується.

Умови ВЕРХ

Колонка: Inertsil ODS-2,5μm, 4,6mm ID×250mm (виготовлена GL science)

Температура: постійна температура приблизно 40°C

Рухома фаза: суміш вод : ацетонітрил (1:1)

Швидкість потоку: 1мл/хв.

Детектування: 254nm

Приклад 7 Повністю синтетичний спосіб одержання 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону

Повністю синтетичний спосіб одержання 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенону є наступним.

(1) Синтез Сполуки (b')

Сполуку (a) (1,00г, 5,98ммоль) розчиняли в 3мл ДМФА. До розчину Сполуки (a), що перемішується, при кімнатній температурі в атмосфері аргону додавали карбонат калію (0,87г, 6,28ммоль, 2,1екв.) і 0,72мл (6,28ммоль, 1,05екв.) бензилхлориду. Після додавання, суміш нагрівали при 60°C і інтенсивно перемішували протягом 20 годин з періодичною перевіркою вмісту Сполуки (a) за допомогою ВЕРХ. Після того як Сполука (a) більше не детектувалась, суміш фільтрували з відсмоктуванням.

Тверду речовину промивали 3мл ДМФА. Фільтрат і промивні розчини об'єднували, і розчинник випарювали при пониженому тиску. Після випарювання, залишок додавали до 100мл води. Після цього суміш перемішували, нерозчинний матеріал

фільтрували з відсмоктуванням і сушили на повітрі. Після висушування на повітрі, матеріал сушили при пониженому тиску (1мм Hg, при 20°C) одержуючи 1,45г (вихід 95%) Сполуки (b') як блідо-жовту тверду речовину. Фізичні властивості Сполуки (b'), включаючи ЯМР спектр, є наступними.

Сполука (b'); Тпл. 71-73°C.

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 5,21 (2H, c, PhCH₂O), 7,21 (1H, дд, J=2,8, 9,3Гц), 7,35-7,44 (6H, м), 8,16 (1H, д, J=9,3Гц), 10,48 (1H, c, CHO).

ІЧ (KBr): 1250, 1333, 1514, 1589, 1697 cm⁻¹.

EI-МС: m/z 257 (M⁺).

(2) Синтез Сполуки (c')

Сполуку (b') (1,0г, 3,89ммоль) розчиняли в 20мл ТГФ. По краплям протягом 15 хвилин до охолодженого льодом розчину Сполуки (b'), що перемішується, в атмосфері аргону додавали розчин вінілмагнійброміду (1,0М розчин в ТГФ, 5,84мл, 5,84ммоль, 1,5екв.). Під час додавання, внутрішню температуру підтримували в межах від 3 до 10°C. Після перемішування протягом 1 години, реакційний розчин додавали до насиченого водного розчину хлориду амонію, що перемішується. Потім додавали 20мл етилацетату і 4мл гексану, і органічний шар випарювали і промивали 20мл води і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над 3г сульфату натрію. Розчинник випарювали при пониженому тиску. Залишок (1,19г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі

(етилацетат:гексан =1:20) одержуючи 0,93г Сполуки (c') (вихід 84%) як оранжева тверда речовина. Фізичні властивості Сполуки (c'), включаючи

ЯМР спектр, є наступними.

Сполука (с'); Тпл. 60-63°C.

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 5,15 (2H, с, PhCH₂O), 5,22-5,26 (1H, м), 5,39-5,44 (1H, м), 5,90 (1H, д, J=5,1Гц), 6,06 (1H, дд, J=5,1, 10,5, 15,6Гц), 6,94 (1H, дд, J=2,9, 9,0Гц), 7,34 (1H, д, J=2,9Гц), 7,35-7,44 (5H, м), 8,04 (1H, д, J=9,0Гц).

ІЧ (KBr): 3298, 1614, 1582, 1506, 1292, 1229см⁻¹.

ЕІ-МС: m/z 285 (M⁺).

(3) Синтез Сполуки (d')

Сполуку (с') (2,00г, 7,02ммоль) розчиняли в 20мл хлороформу. До розчину Сполуки (с'), що інтенсивно перемішується, при 25°C в атмосфері аргону додавали діоксид марганцю (8,00г, 4-кратна кількість, 92,0ммоль, 13екв.). Суміш інтенсивно перемішували протягом 15 годин. Після того як вихідний матеріал більш не детектувався, суміш фільтрували з відсмоктуванням. Одержану тверду речовину промивали 20мл хлороформу. Фільтрат і промивні розчини об'єднували, і розчинник випарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан =1:20) одержуючи 1,88г Сполуки (d') (вихід 95%) як білу тверду речовину. Фізичні властивості Сполуки (d'), включаючи ЯМР спектр, є наступними. Сполуку (d'); Тпл. 84-85°C.

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 5,17 (2H, с, PhCH₂O), 5,83 (1H, д, J=17,7Гц), 6,01 (1H, д, J=10,6Гц), 6,62 (1H, дд, J=10,6, 17,7Гц), 6,91 (1H, д, J=2,7Гц), 7,10 (1H, дд, J=2,7, 9,0Гц), 7,37-7,43 (5H, м), 8,17 (1H, д, J=9,0Гц).

ІЧ (KBr): 1686, 1578, 1506, 1342, 1244см⁻¹.

ЕІ-МС: m/z 283 (M⁺).

(4) Синтез Сполуки (e)

До охолодженого льодом розчину 1,84г (6,50ммоль) Сполуки (d'), що перемішується, в 37мл етилацетату, в атмосфері аргону додавали 0,69г (0,65ммоль, 10моль%) 10% паладію на вугіллі. Суміш інтенсивно перемішували при 25°C в атмосфері водню. Після перемішування протягом 13 годин, каталізатор з реакційної суміші видаляли фільтруванням. Фільтрат випарювали при пониженому тиску одержуючи 0,87г (вихід 81%, чистота 91,14% за ВЕРХ) неочищеного продукту, як оранжеву тверду речовину. 500мг одержаного продукту реакції очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан =1:10→1:4) одержуючи 421мг Сполуки (e) (вихід 84%, чистота 95,59% за ВЕРХ) як жовта тверда речовина. Фізичні властивості Сполуки (e), включаючи ЯМР спектр, є наступними.

Сполука (e); Тпл. 131-140°C

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 1,20 (3H, т, J=7,2Гц), 2,93 (2H, к, J=7,2Гц), 6,59 (1H, д, J=8,8Гц), 6,88 (1H, дд, J=2,9, 8,8Гц), 7,23 (1H, д, J=2,9Гц).

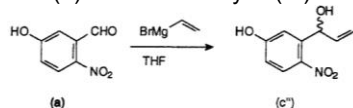
ІЧ (KBr): 3379, 3296, 1670, 1447, 1194см⁻¹.

ЕІ-МС: m/z 165 (M⁺).

Приклад 8 Синтетичний спосіб одержання

Сполуки (e) без захисної групи R

(1) Синтез Сполуки (с'') з Сполуки (a)



Сполуку (a) (500мг, 2,99ммоль) розчиняли в 15мл ТГФ. До охолодженого льодом розчину Сполуки (a), що перемішується, по краплям протягом приблизно 5 хвилин в атмосфері аргону додавали вінілмагнійбромід (1,0М в ТГФ, 7,5мл, 7,5ммоль, 2,5екв.). Після перемішування протягом 1 години, реакційну суміш додавали до охолодженої льодом 1 моль/л хлорводневої кислоти (30мл). Потім додавали 30мл етилацетату і 5мл гексану і органічний шар випарювали і промивали 50мл води і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над 3г сульфату натрію. Розчинник випарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан =1:10→1:3) одержуючи 541мг Сполуки (с'') (вихід 93%) як жовто-коричневу тверду речовину.

Сполука (с'');

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 5,22-5,26 (1H, м), 5,35-5,40 (1H, м), 5,90-5,92 (1H, м), 6,06 (1H, дд, J=5,2, 10,5, 15,6Гц), 6,83 (1H, дд, J=2,7, 9,0Гц), 7,19 (1H, д, J=2,7Гц), 8,00 (1H, д, J=9,0Гц).

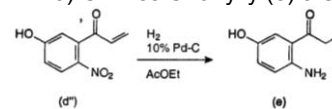
Синтез Сполуки (d'') з Сполуки (с'')



Сполуку (с'') (1,00г, 5,13ммоль) розчиняли в 8мл ацетону. До охолодженого льодом розчину Сполуки (с''), при перемішуванні додавали реагент Джоунса (3,0мл, 5ммоль, 1,5екв.). Після перемішування протягом 0,5 годин до реакційної суміші додавали три частини льоду і насичений водний розчин гідросульфату натрію (5мл). Потім додавали 50мл етилацетату і 5мл гексану і шари розділяли і послідовно промивали 50мл води і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над 5г сульфату натрію. Розчинник випарювали при пониженому тиску одержуючи 0,82г Сполуки (d'') (вихід 83%). Сполука (d'');

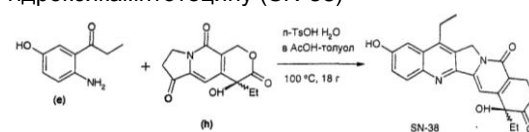
¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 5,84 (1H, д, J=17,6Гц), 6,11 (1H, д, J=10,7Гц), 6,60 (1H, ад, J=10,7, 17,7Гц), 6,75 (1H, д, 2,7Гц), 7,03 (1H, дд, 9,1Гц), 8,13 (1H, д, J=9,1Гц), 11,41 (1H, с).

3) Синтез Сполуки (e) з Сполуки (d'')



Сполуку (d'') (100мг, 0,513ммоль) розчиняли в 1мл етилацетату. До охолодженого льодом розчину при перемішуванні в атмосфері аргону додавали 55мг (0,0513ммоль, 10моль%) 10% паладію на вугіллі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 18 годин. Каталізатор фільтрували і фільтрат випарювали при пониженому тиску одержуючи 64мг Сполуки (e) (вихід 76%), як жовта тверда речовина.

Приклад 9 Синтез 7-етил-10-гідроксикамптотецину (SN-38)



Сполуку (e) (0,36г, 2,14ммоль) одержали в Прикладі 7 і Сполуку (n) (0,50г, 1,82ммоль) су-

спендували в суміші оцтова кислота і толуол (AcOH-толуол; 1:1, 10мл). До суспензії при кімнатній температурі додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (п-TsOH·H₂O; 10мг) і суміш перемішували при 100°C протягом 18 годин. Реакційну суміш конденсували при пониженому тиску, до залишку додавали толуол (10мл), і суміш знову конденсували при пониженому тиску. До залишку додавали ацетон (9мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години, нерозчинний матеріал фільтрували і промивали ацетоном (2мл, двічі). Відфільтрований матеріал сушили при пониженому тиску одержуючи SN-38 (0,63г, чистота 97,7% за ВЕРХ, вихід 89%) як чорна тверда речовина.

Умови ВЕРХ

Колонка: Inertsil ODS-2, 5μm, 4,6мм ID×250мм (виготовлено GL science)

Температура: постійна температура приблизно 40°C

Швидкість потоку: 1мл/хв.

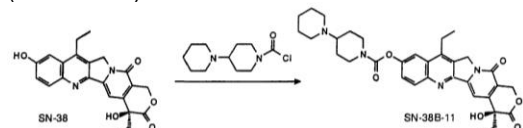
Рухома фаза: метанол - ацетонітрил -10мМ дигідрофосфат калію (1:1:3)

Детектування: 254нм

SN-38;

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 0,98 (3H, т, J=7Гц, CH₃), 1,38 (3H, т, J=7Гц, CH₃), 1,90 (2H, к, J=7Гц, CH₂), 3,08 (2H, к, J=7Гц, CH₂), 5,17 (2H, с, CH₂O), 5,23 (1H, д, J=16Гц), 5,54 (1H, д, J=16Гц), 6,83 (1H, д, J=9Гц), 7,34-7,39 (3H, м).

Приклад 10 Синтез 7-етил-10-[4-(1-піперидино)-1-піперидино]карбонілоксиамптотецину (SN-38B-11)



SN-38B-11 (1,22г, 2,08ммоль, вихід 89%, ена-тіочистота 99,8% ee) одержували з SN-38 (0,91г, 2,32ммоль) синтезовано в Прикладі 9 за допомогою описаної методики (Sawada, S.; Okajima, S.; Aiyama, R.; Nokata, K.; Furuta, T.; Yokokura, T.; Sugino, E.; Yamaguchi, K.; Miyasaka, T. Chem. Pharm. Bull. 1991, 39,1446.).

Умови хіральної ВЕРХ

Колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H, 0,46см ID×25см (#ODHOCE-AK031)

Захисний картридж: DAICEL CHIRALCEL OD-H, 0,4см ID×1см

Введена кількість: 10μг/10μл

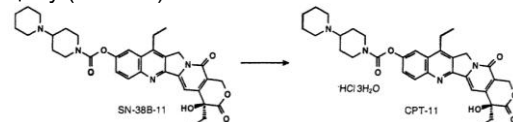
Температура: постійна температура приблизно 40°C

Швидкість потоку: 1мл/хв.

Рухома фаза: суміш диметила-мін:гексан:етанол (1:250:250)

Детектування: 254нм

Приклад 11 Синтез 7-етил-10-[4-(1-піперидино)-1-піперидино]карбонілоксиамптотецину (CPT-11)



SN-38B-11 (1,00г, 1,7ммоль) одержаний в Прикладі 10 суспендували в 1/10 N хлорводневій кислоті (20мл, 2,0ммоль) і суспензію нагрівали приблизно при 80°C до розчинення. До розчину додавали ацетонітрил (100мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осади фільтрували, сушили і зволожували до 75% RH одержуючи CPT-11 (0,95мг, вихід 89,8%) як блідо-жовтий кристалічний порошок.

Приклад 12 Синтез Сполуки (I) (1)

Сполуку (I) одержували шляхом формілювання Сполуки (к) приблизно при -30°C - -20°C н-бутиллітієм і N-форміл-N,N',N'-триметилетилендіаміном з наступним йодуванням приблизно при -30°C - -20°C н-бутиллітієм і йодом.

Сполуку (к) (5,0г; 0,028ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (приблизно 66мл) в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до приблизно -30°C - -20°C. До розчину по краплям додавали н-бутиллітій (1,6ммоль/л в гексані; 21,2мл, 0,034 моль, 1,2екв.) і суміш перемішували при охолодженні. Потім до реакційної суміші додавали N-форміл-N,N',N'-триметилетилендіамін (4,4г, 0,0034ммоль, 1,2екв.), як формілюючий реагент, і суміш перемішували при охолодженні.

По краплях додавали н-бутиллітій (1,6ммоль/л в гексані; 35мл, 0,05ммоль, 1,2екв.) додавали і перемішували при температурі показаній в Таблиці 6. Потім по краплям до суміші, що перемішується, додавали йод (18,4г) в безводному ТГФ (19мл).

До суміші додавали водний розчин гідросульфату натрію (12г в 200мл). Після перемішування відновлений органічний шар (гексан) аналізували за допомогою ВЕРХ. Результати показані в Таблиці 6.

Умови ВЕРХ

Колонка: Carcell Pack ODS UG120, 4,6мм ID×150мм

Рухома фаза: 50мм суміш дигідрофосфат калію:ацетонітрил (9:11)

Детектування: 220нм

Швидкість потоку: приблизно 1мл/хв.

Температура: кімнатна температура.

Таблиця 6

	Формілювання (°C) ¹⁾	Час реакції (годин)	Йодування (°C) ¹⁾	Час реакції (годин)	Сполука (к) ³⁾	Сполук а (I) ³⁾	Вихід (%) ⁴⁾
Екс. 15	-48 - -30 -32 - -29	3,0	-70 - -65 близько -75	0,3	HT ⁵⁾	67,8	70,6

	Формілювання (°C) ¹⁾	Час реакції (годин)	Йодування (°C) ¹⁾	Час реакції (годин)	Сполука (к) ³⁾	Сполук а (l) ³⁾	Вихід (%) ⁴⁾
Екс. 16	-35 - -28 близько -35	1,0	-30 - -20 -35 - -25	0,5	5,9	67,8	71,9
Екс. 17	-20 - -15 -20 - -15	2,0	-10 - -5 -10 - -5	0,5	6,2	70,5	66,7
Екс. 18	-10 - -5 -10 - -5	3,0	-10 - 0 -10 - 0	0,5	3,4	77,6	63,7

1) Верхні рядки показують фактичну внутрішню температуру під час додавання. Нижні рядки показують фактичний інтервал внутрішньої температури під час перемішування.

2) Екс.15: результати експерименту за вказаних умов

3) Площина піку %

4) Виходи корегували за чистотою (ВЕРХ; площина піку %)

5) НТ: не тестували

Як показано в Таблиці 6, Сполуку (I) одержували з 60% виходом або більше коли використовували н-бутиллітій як літуючий реагент. Як показано в Екс. 16, реакція проходила при постійній температурі при -40°C - -30°C з добрим виходом (більше ніж 70%).

Приклад 13 Очистка Сполуки (I) (промивали розведеною хлорводневою кислотою)

Сполуку (к) (5,0г, 0,028моль) розчиняли в безводному ТГФ (приблизно 66мл). Реакцію проводи-

ли як описано в Прикладі 12 при постійній температурі приблизно -35°C. Одержаний з реакційної суміші н-гексановий шар промивали розведеною хлорводневою кислотою (кількість органічного шару).

Після промивання, органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і частину фільтрату аналізували за допомогою ВЕРХ за умов приведених в Прикладі 12. Результати показані в Таблиці 7.

Таблиця 7

Аналітичні результати кожного гексанового шару після промивання розведеною хлорводневою кислотою

Гексановий шар ¹⁾ (мл)	HCl (моль/л)	Залишок (г)	Сполука (к) ²⁾	МТПК ^{2,3)}	Сполука (l) ²⁾	Відновлення (%)
25	- ⁴⁾	1,5	6,0	11,8	54,7	-
50	0,1	2,9	6,6	12,4	58,7	100
50	1,0	2,6	1,8	13,0	61,2	100
50	2,5	2,6	0,4	12,6	62,4	100
50	3,5	2,6	0,2	12,7	64,2	100

1) Гексановий шар одержували з реакційної суміші розділенням на 5 частин (25мл цільної суміші і 4 частин по 50мл для промивання). Кожну 50мл частину промивали розведеною HCl приведеною в Таблиці 7 і відновлені гексанові шари аналізували за допомогою ВЕРХ.

2) площина піку %

3) МТПК; 2-метокси-6-триметилсиліпіридин 3-карбальдегід

4) не промивали

Як показано в Таблиці 7, Сполуку (к) завжди видаляли шляхом промивання хлорводневою кис-

лотою. Коли для промивання використовують 1,0моль/мл і більш концентровану хлорводневу

кислоту, Сполуку (I) одержували з доброю чистотою. 2-метокси-6-триметилсиліпіридин-3-карбальдегід (МТПК), використовуючи цей спосіб досить складно видалити формільовану проміжну Сполуку (K).

Приклад 14 Очищення Сполуки (I) (постадійне промивання розведеною хлорводневою кислотою)

Сполуку (K) (5,0г, 0,028моль) розчиняли в безводному ТГФ (приблизно 66мл). Реакцію проводили як описано в Прикладі 12 при постійній температурі приблизно -35°C. Одержаний н-гексановий

шар з реакційної суміші промивали по черзі (зверху до низу) розведеною хлорводневою кислотою як показано в Таблиці 8 (як і кількість органічного шару).

Після промивання, водний кислий шар випарювали, нейтралізували карбонатом натрію і потім екстрагували н-гексаном. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і частину фільтрату аналізували за допомогою ВЕРХ за умов приведених в Прикладі 12. Результати зведені в Таблиця 8.

Таблиця 8

Аналітичні результати гексанових екстрактів з нейтралізованого водного шару, який одержували після промивання оригінального гексанового шару розведеною хлорводневою кислотою як показано далі (зверху вниз)

НСІ (моль/л)	Залишок (г) ¹⁾	Сполука (K) ²⁾	Сполука (I) ²⁾	Регенерація (%)
Промивання водою	-	НТ ³⁾	НТ	-
0,1	0,40	24,9	10,7	-
0,1	0,04	НТ	НТ	-
1,0	0,21	67,0	13,7	-
2,5	0,28	71,0	3,0	-
5,0	0,54	13,0	4,0	-
Залишок ⁴⁾	7,27	НД ⁵⁾	77,9	98,3

1) кожне промивання розведеною і-и нейтралізували карбонатом натрію і суміш екстрагували н-гексаном. Органічний шар сушили, фільтрували і фільтрат випарювали при пониженому тиску до суха.

2) ВЕРХ (площина піку %)

3) Не тестували

4) Залишок гексанового шару після постадійних промивань.

5) Не детектували: менше ніж межа детектування

Як показано в Таблиці 8, гексановий шар зручно очищати мултистадійним

промиванням хлорводневою кислотою різних концентрацій одержуючи Сполуку (I) з високою чистотою.

Приклад 15 Очищення Сполуки (I) (Очищення перегонкою)

Сполуку (K) (5,0г, 0,028моль) розчиняли в безводному ТГФ (приблизно 66мл). Реакцію проводили як описано в Прикладі 12 при постійній температурі приблизно -35°C. Одержану реакційну суміш (н-гексановий шар) відновлювали і переганяли при 81-99°C при пониженому тиску (приблизно 0,35мм Hg). Після перегонки, залишок в дистиляційній колбі очищали колонковою хромато-

графією на силікагелі з н-гексаном, і потім сумішю н-гексан і етилацетат (50:1) одержуючи очищений продукт.

Залишок і очищений матеріал аналізували за допомогою ВЕРХ за умов приведених нижче. Результати показані в Таблиці 9.

Умови ВЕРХ

Колонка: Carcell Pack ODS UG120, 4,6мм IDx150мм

Рухома фаза: 50мм дигідрофосфат калію : ацетонітрил суміш (1:1)

Довжина хвилі: 220нм

Швидкість потоку: приблизно 1мл/хв.

Температура: кімнатна температура

Таблиця 9

Аналітичні результати фракцій залишку гексанового шару дистиляції

	(г)	Сполука (к) ¹⁾	МТПК ¹⁾	Сполука (І) ¹⁾	Регенерація (%)
Цільна суміш	-	3,6	13,5	71,5	-
Фракція-1	0,19	47,3	36,1	8,7	-
Фракція-2	1,16	8,9	53,7	28,8	-
пастка	1,17	70,3	НД ²⁾	НД	-
Залишок	5,13	0,3	3,1	89,9	75,9
Очищений продукт ³⁾	-	-	3,9	95	

1) площа піку %

2) Не детектували: менше ніж межа детектування

3) Кінцевий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі

Як показано в Таблиці 9, МТПК найкраще видаляється перегонкою. Наступна очистка за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі забезпечує Сполуку (І) з відмінною чистотою. Переважно, що перегонку не проводять при температурі вищій ніж та, що приведена в Таблиці 9 оскільки спостерігається зміна кольору і розкладання Сполуки (І).

Приклад 16 Очищення Сполуки (І) (регенерування з солі хлорводневої кислоти)

Сполуку (к) (5,0г, 0,028моль) розчиняли в безводному ТГФ (приблизно 66мл). Реакцію проводили як описано в Прикладі 12 при постійній темпе-

ратурі приблизно -35°C. Реакційну суміш (10 г) розчиняли в 10 N хлорводневій кислоті (10мл) і перемішували при кімнатній температурі. Жовтий осад фільтрували і промивали маленькою кількістю 10N хлорводневої кислоти і матеріал розчиняли у воді (приблизно 10мл). рН водного розчину доводили до приблизно 8 додаючи гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували гексаном і органічний шар випарювали при пониженому тиску до суха.

Залишок аналізували за допомогою ВЕРХ за умов приведених в Прикладі 15. результати показані в Таблиці 10.

Таблиця 10

Аналітичні результати солі одержаної нейтралізацією хлорводневою кислотою екстрактів в 10моль/л хлорводневій кислоті

	(г) ¹⁾	МТП ²⁾	МТПК ²⁾	Сполука (І) ²⁾	Регенерація (%)
До-Очищення	10	- ³⁾	16,9	61,8	-
Після-очищення	6	-	3,3	90,0	87,4

1) вага залишку

2) площа піку

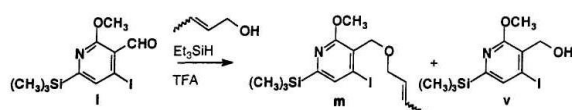
3) Не тестували

Як показано в Таблиці 10, неочищений продукт реакції збирали як сіль хлорводневої кислоти

і сіль відновлювали у Сполуку (І) шляхом нейтралізації, МТПК був майже видалений цим способом.

Сполука (I): жовте масло.
¹H-ЯМР(499мгц, COCl₂) 6: 0,30 (9H, c), 4,05 (3H, c), 7,67 (1H, c), 10,19(1 H, c),
 EI:МС: m/z 335 (M⁺).

Приклад 17 Синтез Сполуки (m)



До суміші Сполуки (I) (20,0г, 56,0ммоль, вміст: 93,9% за ВЕРХ), триетилсилану, (17,9мл, 112,0ммоль, 2екв.) і кротилового спирту (15,7мл, 184,8ммоль, 3,3екв.) по краплям при перемішуванні при 0-5°C в атмосфері азоту додавали трифтороцтову кислоту (28,5мл, 375,3ммоль, 6,7екв.). Після перемішування при температурі протягом 30хв., суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20г. До суміші додавали водний розчин карбонату натрію (20,8г в 277мл води) і н-

гексан (56мл) і органічний шар випарювали і водний шар екстрагували н-гексаном (56мл). Об'єднані органічні шари випарювали при пониженому тиску до суха. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі; силікагель (80г, Fuji Silysia PSQ100B) з сумішшю н-гексан-етилацетат (73:3) як елюент.

Результати цього Прикладу зведені в Таблиці 11 (Екс.20). Екс. 9 в Таблиці показує результати повтореного експерименту за умов приведених; Josein, H.; Ko, S. B.; Bom, D.; Curran, D. P., Chem. Eur. J. 1998, 4, 67-83. Curran, D. P.; Ko, S. B.; Josein, H., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 2683-2684. Введеному способі, дихлорметан використовували як розчинник реакції. Одержували за якістю і виходом еквівалентний рівень продукту (m) без дихлорметану.

Таблиця 11

	Розчинник	Час (г)	ВЕРХ (% площина піку)			
			(I)	(m)	(v)	інші
Екс. 19	CH ₂ Cl ₂	17	1,19	68,08	16,94	13,79
Екс. 20	Без	20	0,40	64,38	24,40	10,82

Умови проведення ВЕРХ

Колонка: GL Science Inertsil ODS-2, 0,46см IDx25см

Температура: Постійна температура приблизно 40°C

Швидкість потоку: 1мл/хв.

Рухома фаза: ацетонітрил - 10мм дигідрофосфат калію (5:1)

Детектування: 254nm

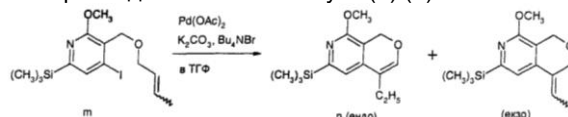
Приклад 18 Синтез Сполуки (I) (2)



До суміші Сполуки (v) (1,00г, вміст: 98,43%, 2,9ммоль), TEMPO (2,3мг, 0,015ммоль, 0,005екв.) і 7% (ваг/об) гідрокарбонату натрію (7,0мл) в толуолі (8,7мл) при 0-5°C додавали водний розчин гіпохлориту натрію (доступний хлор; мінімально 5%, 4,5г, 3,0ммоль, 1,05екв.) і потім суміш перемішували при 0-5°C протягом 2г. До суміші додавали 10% сульфат натрію (3,7мл, 2,9ммоль) і одержану суміш перемішували при 0-5°C протягом 30хв. Нерозчинний матеріал в суміші видаляли фільтруванням і матеріал на фільтрувальному папері промивали толуолом (1млx3). Органічний шар фільтрату випарювали і промивали водою (10мл), сушили над сульфатом натрію (2г), фільтрували і десикант промивали толуолом. Фільтрат і промивні розчини об'єднували і потім випарювали при пониженому тиску до суха. Сполуку (I): жовте масло, 0,93г (87% вихід), вміст: 90,60% за ВЕРХ (ди-

вється Приклад 17).

Приклад 19 Синтез Сполуки (n) (1)



Сполуку (m) (1,60г) розчиняли в розчинниках приведених в Таблиці 12, до розчину додавали бромід тетрабутиламонію (0,83г), карбонат калію (0,71г) і ацетат паладію (57мг). Кожну реакцію проводили за умов приведених в Таблиці 12.

Реакційну суміш при перемішуванні виливали в охолоджений льодом н-гексан (18мл). Нерозчинний матеріал фільтрували з відсмоктуванням і матеріал промивали н-гексаном (6млx3). Фільтрат і промивні розчини об'єднували і промивали водою (9млx2), сушили над безводним сульфатом натрію і потім випарювали при пониженому тиску до суха. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з н-гексан-етилацетат (95:5) як елюент.

Екс.21 в Таблиці 12 розкриває результати експерименту проведеного за умов описаних; Josien, H.; Ko, S. B.; Bom, D.; Curran, D. P., Chem. Eur. J. 1998, 4, 67-83. Curran, D. P.; Ko, S. B.; Josien, H., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 2683-2684.

Вимірювали Співвідношення ендо і екзо форм кожного очищеного продукту за допомогою ВЕРХ. Як показано в Таблиці 12, одержували достатню селективність (ендо -екзо співвідношення) і кінцевий вихід, коли використовувався ТГФ як роз-

чинник реакції при кип'ятінні із зворотнім холодильником (Екс.25-27). Кінцеві виходи (Екс.25-27)

були вищими на 10% або більше ніж за описаних умов (Екс.21).

Таблиця 12

	Розчинник	Температура	Час (г)	Співвідношення	Вихід (%)
Екс. 21	ДМФА	85 °С	1,5	2,3	69
Екс. 22	CHCl ₃	Кип'ятіння	5,0	3,1	-
Екс. 23	Тол	85 °С	96,0	3,7	-
Екс. 24	MeCN	85 °С	2,0	4,3	-
Екс. 25	ТГФ	Кип'ятіння	4,0	6,6	79
Екс. 26	ТГФ	Кип'ятіння	5,0	7,0	84
Екс. 27	ТГФ	Кип'ятіння	4,0	7,1	82

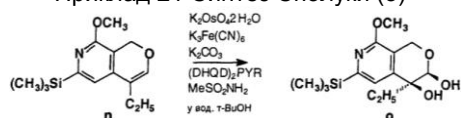
ДМФА: N,N-диметилформамід, Тол: толуол, MeCN: ацетонітрил, ТГФ: тетрагідрофуран, Співвідношення: площа піку ендо форми/площина піку екзот форми (ВЕРХ), Вихід: Кінцевий вихід, -: не визначали, Умови проведення ВЕРХ; дивіться Приклад 17.

Приклад 20 Синтез Сполуки (п) (2)

До розчину Сполуки (м) (1,27г, 2,6ммоль, вміст: 78,7%) в суміші діізопропіловий етер-ацетонітрил-вода (4:3:1, 20мл) додавали бромід тетрабутиламочію (0,82г, 2,6ммоль), N,N-діізопропілетиламін (3,48мл, 20,8ммоль, 8екв.) і ацетат паладію (57мг, 0,26ммоль) і одержану суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 30хв. Після охолодження до внутрішньої температури 20°С або нижче, нерозчинний в суміші матеріал відфільтровували з відсмоктуванням і відфільтрований матеріал промивали н-гексаном (2,6мл×3). До об'єданого фільтрату і промивного розчину додавали н-гексан (10мл) і 10% сульфат натрію (16мл, 13,0ммоль, 5екв.). Органічний шар випарювали і послідовно промивали 1N хлорводневою кислотою (16,4мл) і потім водою (10мл×2). Органічний розчин випарювали при пониженому тиску до суха. Сполука (п); коричневе масло, 0,83г (91% вихід), вміст: 73,3% за ВЕРХ (дивіться Приклад 17), ендо-екзо співвідношення: 10,6.

Таким чином, очевидне покращення селективності порівняно з Екс.21 в Таблиці 12. Кінцевий вихід також покращився на 20% порівняно з Екс.21 в Таблиці 12.

Приклад 21 Синтез Сполуки (о)



До розчину ферріціаніду калію (195,7г, 0,59ммоль), карбонату калію (82,1г, 0,59ммоль) і метансульфонамід (37,7г, 0,40ммоль) у воді (990мл) додавали (DHQD)2Pyr (4,36г, 4,95ммоль) і дигідрат осмату калію (VI) (1,0ммоль) і суміш перемішували приблизно при 5°С протягом 1г. До суміші, що перемішується, додавали Сполуку (п) (77,8г, 0,18ммоль, вміст: 61,5%) і одержану суміш перемішували при температурі протягом ще 20 годин. До суміші додавали порошкоподібний сульфат натрію (74,9г) і перемішування продовжували при температурі протягом 30хв. Нерозчинний в суміші матеріал відфільтровували на шарі Целіту і матеріал на шарі промивали етилацетатом (4 рази, загалом 770мл). Органічний шар фільтрату випарювали і водний шар екстрагували етилацетатом (770мл). Об'єдані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випарювали при пониженому тиску до суха. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з сумішшю дихлорметан - етилацетат (4:1) як елюент; силікагель (280г, Fuji Silysia PSQ100B). Сполука (о); коричнева тверда речовина.

Як показано в Таблиці 13, використання осмату калію, як окисника, замість високолеткого оксиду осмію (VIII) забезпечує еквівалентну кількість кінцевого виходу і енатію надлишок.

Таблиця 13

	ОКИСНИК	Вихід (%)	%еє
Екс. 28	OsO ₄	82 - 95	95,6 - 96,2
Екс. 29	K ₂ OsO ₄ •2H ₂ O	94	95,9

Екс. 28: проводили за умов описаних; Josein, H.; Ko, S.B.; Bom, D.; Curran, D.P., Chem. Eur. J. 1998, 4, 67-83. Curran, D.P.; Ko, S.B.; Josein, H., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 2683-2684.

%еє: Сполуку (о) одержану тут перетворювали у Сполуку (р) за допомогою способу описаного в Прикладі 22 і його енатію надлишок вимірювали за допомогою хіральної ВЕРХ (дивіться; Приклад 22)

Приклад 22 Синтез Сполуки (р)



До розчину Сполуки (о) (70г) в суміші метанол і вода (10:1, 1,0л) при кімнатній температурі при перемішуванні додавали йод (кількість вказана в Таблиці 14) і порошкоподібний карбонат кальцію

(47,1г). Реакційну суміш перемішували при температурі і протягом часу приведених в Таблиці 14.

До суміші додавали один літр 10% сульфату натрію і хлороформ (1,0л) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням і органічний шар фільтрату випарювали. Водний шар екстрагували хлороформом (500мл×2). Екстракти об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім випарювали при пониженому тиску до суха.

Використовуючи 4 еквіваленти йоду при кип'ятінні із зворотнім холодильником, ця реакція завершується за 5г, що складало приблизно одну десяту від вказаних раніше умов у порівняльному прикладі.

Таблиця 14

	Йод (екв.)	Температура	Час (г)	Вихід (%)
Екс. 30	9	Кімнатна	48	86
Екс. 31	4	Кімнатна	72	86
Екс. 32	4	40 °C	48	88
Екс. 33	4	60 °C	20	88
Екс. 34	4	Кип'ятіння	5	84

Екс.30: проводили за вказаних умов;

Josien, H.; Ko, S.B.; Bom, D.; Curran, D.P., Chem. Eur.J. 1998, 4, 67-83.

Curran, D.P.; Ko, S.B.; Josien, H.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1995, 34, 2683-2684.

Вихід (%): Кінцеві виходи

Умови проведення ВЕРХ

Колонка: GL Science Inertsil ODS-2, 0,46см 10×25см

Температура: постійна температура приблизно 40°C

Швидкість потоку: 1мл/хв.

Рухома фаза: 10мм дигідрофосфат калію - ацетонітрил (4:3)

Детектування: 254нм

Умови проведення хіральної ВЕРХ

Колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H, #ODH0CE-AK031, 0,46см ID×25см

Захисний картридж: DAICEL CHIRALCEL OD-H, 0,4см ID×1см

Температура: постійна температура приблизно

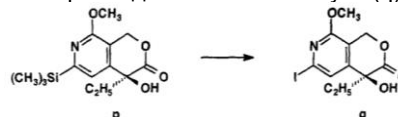
но 25°C

Швидкість потоку: 0,5мл/хв.

Рухома фаза: суміш н-гексан - етанол (200:1)

Детектування: 254нм

Приклад 23 Синтез Сполуки (q)



До розчину Сполуки (р) (50,2г) в розчиннику (приблизно 400мл; приведений в Таблиці 15), додавали реагенти приведені в Таблиці і одержану суміш перемішували при вказаній температурі протягом деякого часу. До реакційної суміші при перемішуванні додавали 20% карбонат натрію

(1,7л), 10% сульфід натрію (1,0л) і хлороформ (550мл). Органічний шар випарювали і водний шар екстрагували хлороформом (550мл×2). Екстракти об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім випарювали при пониженому тиску до суха. Вміст Сполуки (q) в залишку визначали за допомогою ВЕРХ. Результати зведені в Таблиці 15.

Це перетворення задовільно проводиться використовуючи NCS - NaI при 65°C в оцтовій кислоті (Екс.39). Час необхідний для завершення реакції був безперечно меншим і виходи Сполуки (q) за вказаних умов вищими ніж повідомлялось раніше [Порівняльний Експеримент 1 (Пор.1)] на 50% або більше.

Таблиця 15

	Розчинник	Реагент	Екв.	Температура	Час (г)	Вихід (%)
Пор. 1	*)	ICI	4	RT to 40 °C	48	45
Екс. 35	AcOH	NIS	12	65 °C	45	63
Екс. 36	CH ₂ Cl ₂	I ₂ - CF ₃ CO ₂ Ag	2	Кімнатна	17	97
Екс. 37	AcOH	NCS - NaI	6	65 °C	16	95
Екс. 38	AcOH	NCS - NaI	6	65 °C	16	93
Екс. 39	AcOH	NCS - NaI	6	65 °C	15	94

*) суміш дихлорметан і хлороформ (3:2), AcOH: оцтова кислота, ICI: хлорид йоду, NIS: N-йодсукцинімід, NCS: N-хлорсукцинамід, Екв.: молярне співвідношення використовуваних реагенту(ів), Вихід: Кінцеві виходи.

Приклад 24 Очищення Сполуки (q) (1)

Сполуку (q) (63г, Чистота 89,2% за ВЕРХ) одержану в Прикладі 23 суспендували в метанолі (150мл), до суспензії по краплям при інтенсивному перемішуванні додавали 0,2N гідроксид натрію і перемішування продовжували протягом 2г. Лужний розчин промивали хлороформом (400мл×3) і рН водного шару доводили 6N хлорводневою кислотою до 1-2 і підкислений розчин екстрагували хлороформом (400мл×3). Хлороформний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім випарювали при пониженому тиску до суха. Сполуку (q) (Екс.40); чистота 97,7% (% площини піку; умови проведення ВЕРХ: дивіться Приклад 25)

Приклад 25 Очищення Сполуки (q) (2)

Сполуку (q) (50г) очищену за способом описаним в Прикладі 24 розчиняли в хлороформі (240мл) і н-гексані (400мл) обережно додаючи на поверхню розчину. Суміш залишали стояти при кімнатній температурі протягом 15г. Осад суміші видаляли фільтруванням і фільтрат випарювали при пониженому тиску до суха (Екс.41).

Сполуку (q) (Екс.40) одержану в Прикладі 24 (93-96% енатіо надлишок) очищали оптично за цим способом. Сполука (q) (Екс.41) одержана тут мала 99,7-99,9% енатіо надлишок, що визначили за допомогою хіральної ВЕРХ вказаної нижче.

Умови проведення ВЕРХ

Колонка: GL Science Inertsil ODS-2, 0,46см ID×25см

Температура: постійна температура приблизно 40°C

Швидкість потоку: 1мл/хв.

Рухома фаза: суміш ацетонітрил –1 0мм калій дигідрофосфат (5:3)

Детектування: 254nm

Умови проведення хоральної ВЕРХ

Колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H, # ADH0CE-BC037, 0,46см ID×25см

Захисний картридж: DAICEL CHIRALPAK AD-H, 0,4см ID×1см

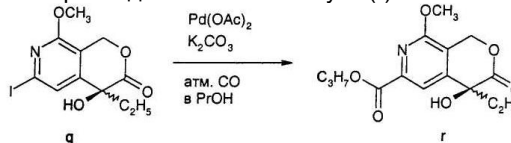
Температура: постійна температура приблизно 25°C

Швидкість потоку: 1мл/хв.

Рухома фаза: суміш н-гексан - 2-пропанол (25:1)

Детектування: 254nm

Приклад 26 Синтез Сполуки (r)



Розчин Сполуки (q) (42,8г, 0,10моль, вміст: 84,5%), ацетату паладію (1,34г, 6,0ммоль) і карбонату калію (24,7г, 0,18моль) в пропанолі (490мл) завантажували в реакційну колбу. Колбу дегазували з відсмоктуванням і промивали азотом, і дегазували знову з відсмоктуванням і потім заповнювали монооксидом вуглецю. Суміш перемішували при 60°C в атмосфері монооксиду протягом 18г. Нерозчинний матеріал відфільтровували на шар Целіту і матеріал промивали етилацетатом (300мл). До фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту (150мл) і насичений водний розчин хлориду натрію (300мл) і суміш інтенсивно збовтували.

Органічний шар випарювали і водний шар екстрагували етилацетатом (300мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім випарювали при пониженому тиску до суха. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі; силікагель (100г, Fuji Silysia PSQ100B) з сумішшю хлороформ і метанол (99:1), як елюент. Сполуку (г): коричневе масло, 30,3г (70% вихід), вміст: 73,4% визначали за допомогою ВЕРХ.

Умови проведення ВЕРХ

Колонка: GL Science Inertsil ODS-2, 0,46см ID×25см

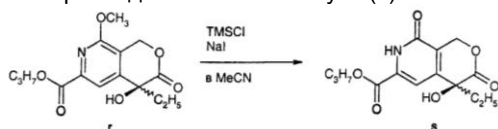
Температура: постійна температура приблизно 40°C

Швидкість потоку: 1мл/хв.

Рухома фаза: 10мм дигідрофосфат калію - ацетонітрил (4:3)

Детектування: 254нм

Приклад 27 Синтез Сполуки (s)



До розчину, що перемішується, Сполуки (г) (28,7г, 68,2ммоль, вміст: 73,4%) і йодиду натрію (27,6г, 0,18ммоль) в абсолютному ацетонітрилі (141мл), по краплям при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали хлортриметилсилан (23,3мл, 0,18ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3г. До суміші додавали 1N хлорводневу кислоту (8мл) і 10% сульфат натрію (232мл) і одержану суміш перемішували протягом 30хв. Суміш екстрагували етилацетатом і органічний шар випарювали і випарювали при пониженому тиску до суха. Сполуку (s): 22,3г (95% вихід), вміст: 85,6% визначали за допомогою ВЕРХ (як вказано далі).

Умови проведення ВЕРХ Колонка: GL Science Inertsil ODS-2, 0,46см ID×25см

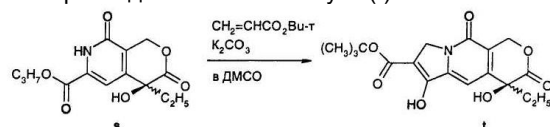
Температура: постійна температура приблизно 40°C

Швидкість потоку: 1мл/хв.

Рухома фаза: 10мм калій дигідрофосфат - ацетонітрил (5:2).

Детектування: 254нм

Приклад 28 Синтез Сполуки (t)



Розчин Сполуки (s) (0,50г) в диметилсульфоксиді (ДМСО, 7мл) в присутності неорганічної основи (карбонат калію або цезію, 0,4г) перемішували при 50°C в атмосфері аргону протягом 20хв. До

перемішуваної суміші по краплям додавали трет-бутил акрилат (1,8г) і одержану суміш перемішували при 50°C в атмосфері аргону протягом 24г. До охолодженої льодом суміші додавали воду (10мл) і концентрували хлорводневою кислотою (1мл) і суміш екстрагували сумішшю толуол і етилацетат (4:1, 7мл×4). Об'єднані екстракти сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випарювали при пониженому тиску до суха (Екс.42-43). Залишок досліджували за допомогою ВЕРХ (як показано далі).

Як показано в Таблиці 16, Сполуку (t) одержували з 72% виходом використовуючи карбонат цезію як основу (Екс.42), з іншого боку, використання недорогого карбонату калію як основи забезпечувало еквівалентний вихід Екс. 42.

Таблиця 16.

	Основа	Вихід (%)
Екс. 42	Cs ₂ CO ₃	72
Екс. 43	K ₂ CO ₃	77

Умови проведення ВЕРХ

Колонка: GL Science Inertsil ODS-2 , 0,4 см ID×25см

Температура: постійна температура приблизно 40°C

Швидкість потоку: 1мл/хв.

Рухома фаза: 10мм дигідрофосфат калію - ацетонітрил (5:2)

Детектування: 254нм

Приклад 29 Синтез SN-38

Суміш Сполуки (п) (0,50г, 1,82ммоль, вміст: 96,6%) і Сполуки (е) (0,36г, 2,18ммоль) в суміші толуол - оцтова кислота (1:1, 10мл) в присутності n-TsOH·H₂O (10мг) нагрівали при 90°C при перемішуванні в атмосфері азоту протягом 7г. Після охолодження, суміш випарювали при пониженому тиску до суха. Після 2 азеотропних видалень оцтової кислоти за допомогою толуолу (10мл), до залишку додавали ацетон (9мл) і суспензію перемішували в атмосфері азоту протягом 30хв. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали ацетоном (2мл×2) і потім сушили при пониженому тиску. SN-38 (Екс.45): тверда речовина охрового кольору, 0,63г (89,1% вихід), чистота; 99,6% за ВЕРХ (дивіться Приклад 9).

Екс.44 в Таблиця 17 показані результати експерименту за умов описаних; Henegar, K. E.; Ashford, S. W.; Baughman, T. A.; Sih, J. C.; Gu, R. L, J. Org. Chem. 1997, 62, 6588-6597.

В атмосфері азоту, чистота і вихід SN-38 покращуються, як показано в Таблиці 17.

Таблиця 17

		Чистота (%)	Вихід (%)
Екс. 44	Відкрита колба	97,6	75
Екс. 45	атм. N ₂	99,6	89

Приклад 30 Синтез трициклічного кетону

Повний синтетичний спосіб трициклічного кетону (h) виходячи з Сполуки (l) приведений нижче;

(1) Синтез Сполуки (m)

До перемішуваної суміші Сполуки (l) (20,0г, 56,0ммоль, 2екв., вміст: 93,9%), триетилсилану (17,9мл, 112ммоль, 2екв.) і кротилового спирту (15,7мл, 184,8ммоль, 3,3екв.) по краплям при 0-5°C в атмосфері азоту додавали трифтороцтову кислоту (28,5мл, 375,2ммоль, 6,7екв.) і суміш перемішували при температурі протягом 30хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20г і потім до суміші додавали водний розчин карбонату натрію (20,8г в 277мл води) і н-гексан (56мл). Органічний шар випарювали і водний шар екстрагували н-гексаном (57мл). Об'єднані органічні шари випарювали при пониженому тиску до суха. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі; силікагель (80г, Fuji Silysia PSQ100B), елюент: н-гексан-етилацетат (73:3) видаляючи біпродукт, Сполука (v) (4,95г, 14,68ммоль, чистота 98,43%, вихід 26%). Сполука (m); 17,8г (64% вихід), вміст: 80,0% за ВЕРХ (дивіться Приклад 17).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 0,24 (9H, с, TMS), 1,69 (3H, дд, J=1,0, 6,1Гц, =CHCH₃), 3,85-4,05 (2H, м, OCH₂CH=), 3,93 (3H, с, CH₃O), 4,55 (2H, с, OCH₂), 5,55-5,83 (2H, м, CH=CH), 7,4 7(1H, с).

Сполука (v); 5,0г (26% вихід), вміст: 98,4% (ВЕРХ). ¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 0,27 (9H, с, TMS), 2,45 (1H, т, J=6,8Гц, OH), 3,99 (3H, с, CH₃O), 4,79 (2H, д, J=6,8Гц, CH₂OH), 7,49 (1H, с).

(2) Синтез Сполуки (n)

Суміш Сполуки (m) (1,27г, 2,56ммоль, вміст: 78,73%), бромід тетрабутиламонію (0,82г, 2,56ммоль) і ацетат паладію (57мг, 0,26ммоль) в суміш діізопропіловий етер - ацетонітрил - вода (4:3:1, 20мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 30хв. Після охолодження до внутрішньої температури 20°C або нижче, нерозчинний матеріал суміші видаляли фільтруванням і матеріал промивали н-гексаном (10мл). Фільтрат і промивні розчини об'єднували і до розчину додавали н-гексан (10мл) і 10% сульфат натрію (16мл, 113ммоль, 5екв.). Органічний шар суміші випарювали і послідовно промивали 1 N хлорводневою кислотою (16,4мл) і водою (10мл×2). Органічний шар випарювали при пониженому тиску до суха. Сполука (n): коричневе масло, 0,83г (91% вихід), вміст: 73,34% за ВЕРХ, енто-екзо співвідношення: 10,6 за ВЕРХ (дивіться Приклад 17).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 0,26 (9H, с, TMS), 1,12 (3H, т, J=7,3Гц, CH₂CH₃), 2,31 (2H, дк, J=1,0, 7,3Гц, CH₂CH₃), 3,94 (3H, с, OCH₃), 5,00 (2H, с, OCH₂), 6,51 (1H, т, J=1,0Гц, OCH=), 6,83 (1H, с, ароматика-H)

3) Синтез Сполуки (o)

До розчину ферроціаніду калію (195,7г, 0,59ммоль), карбонату калію (82,1г, 0,59ммоль) і метансульфонамід (37,7г, 0,40ммоль) у воді (990мл) додавали (DHQD)₂PYR (4,36г, 4,95ммоль) і дигідрат осмату калію (VI) (0,99ммоль) і суміш перемішували приблизно при 5°C протягом 1г. До суміші додавали Сполуку (n) (77,8г, 0,18ммоль, вміст: 61,5%) і одержану суміш перемішували приблизно при 5°C протягом 20г і потім додавали порошкопо-

дібний сульфат натрію (74,9г). Суспензію перемішували приблизно при 5°C протягом 30хв. і нерозчинний матеріал фільтрували крізь шар Целіту. Матеріал шару промивали етилацетатом (4 рази, загалом 770мл). Органічний шар фільтрату випарювали і водний шар надалі екстрагували етилацетатом (770мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і випарювали при пониженому тиску до суха. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі; силікагель (700г, Fuji Silysia PSQ100B), елюент: дихлорметан - етилацетат (4:1). Сполука (o): коричнева тверда речовина.

(4) Синтез Сполуки (p)

Суміш Сполуки (o) (70,2г), йоду (183,7г, 0,72ммоль) і карбонату кальцію (36,23г, 0,36ммоль) в метанол - вода (10:1, 1,0л) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 5г. Після охолодження до суміші додавали 10% сульфат натрію (1,0л) і хлороформ (1,0л) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв. Нерозчинний матеріал фільтрували з відсмоктуванням і матеріал промивали хлороформом (0,5л). Об'єднані органічні шари фільтрату і промивні розчини розділяли і водний шар надалі екстрагували хлороформом (0,5л). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випарювали при пониженому тиску до суха. Сполуку (p): коричневе масло, 53,6г (повний 81% вихід з Сполуки (m)), вміст: 80,4% за ВЕРХ (дивіться Приклад 22), 96,2% за допомогою хіральної ВЕРХ (дивіться Приклад 22).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 0,28 (9H, с, TMS), 0,94 (3H, т, J=7,4Гц CH₂CH₃), 1,76 (2H, к, J=7,4Гц, CH₂CH₃), 3,61 (1H, с, OH), 3,98 (3H, с, OCH₃), 5,23 (1H, д, J=15,6Гц), 5,54 (1H, д, J=15,6Гц), 7,33 (1H, с, ароматика-H).

(5) Синтез Сполуки (q)

Суміш Сполуки (p) (50,2г, 0,14ммоль, вміст: 80,4%, 96,2% за ВЕРХ), N-хлорсукцинімід (107,36г, 0,80ммоль) і йодиду натрію (120,52г, 0,80ммоль) в оцтовій кислоті (411мл) нагрівали приблизно при 65°C при перемішуванні протягом 16г. Після охолодження до суміші послідовно додавали 20% карбонат натрію (1,7л), 10% сульфат натрію (1,0л) і хлороформ (0,6л). Органічний шар суміші випарювали і водний шар екстрагували хлороформом (0,6л×2). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім випарювали при пониженому тиску до суха (неочищений q).

(6) Очищення Сполуки (q) (1)

Суспензію неочищеної Сполуки (q) (залишок попередньої стадії, чистота: 89,2% за ВЕРХ) в метанолі (150мл) додавали по краплям до 0,2N гідроксиду натрію (0,40ммоль) при перемішуванні. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2г. Лужну суміш промивали хлороформом (400мл×3) і водний шар випарювали і доводили рН до 1-2 використовуючи 6N хлорводневу кислоту. Кислий розчин екстрагували хлороформом (400мл×3). Органічний шар випарювали і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім випарювали при пониженому тиску до суха. Напівочищений (q), чистота: 97,7% за ВЕРХ (дивіться Приклад 25).

(7) Очищення Сполуки (q) (2)

Напівочищену (q) розчиняли в хлороформі (280мл) і н-гексані (400мл) додаючи на поверхню розчину і одержану суміш залишали при кімнатній температурі на 15г. Осад видаляли фільтруванням і фільтрат випарювали при пониженому тиску до суха. Сполуку (q); желеподібне масло, 47,4г (86% вихід), вміст: 84,5% за ВЕРХ (дивіться Приклад 25), 99,7% за хіральною ВЕРХ (дивіться Приклад 25).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 0,94 (3H, т, J=7,3Гц, CH₂CH₃), 1,75 (2H, к, а=7,3Гц, CH₂CH₃), 3,58 (1H, с, OH), 3,96 (3H, с, OCH₃), 5,16 (1H, д, J=15,6Гц), 5,47 (1H, д, J=15,6Гц), 7,59 (1H, с, ароматика-Н). [α]_D²⁰ = +51,3 (с=0,981, CHCl₃)

(8) Синтез Сполуки (r)

Розчин Сполуки (q) (42,8г, 0,10моль, вміст: 84,5%), ацетату паладію (1,34г, 5,95ммоль) і карбонату калію (24,67г, 0,179моль) в пропанолі (490мл) дегазували з відсмоктуванням і промивали аргоном і дегазували з відсмоктуванням і потім наповнювали монооксидом вуглецю. Суміш перемішували при 60°C протягом 4г. Після охолодження, нерозчинний матеріал видаляли на шар Целіту і матеріал на шарі промивали етилацетатом (300мл). Фільтрат промивали 1N хлорводневою кислотою (150мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (300мл) і водний шар випарювали і екстрагували етилацетатом (300мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім випарювали при пониженому тиску до суха. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі; силікагель (200г), елюент: хлороформ - метанол (99:1). Сполука (r): коричневне масло, 30,3г (70% вихід), вміст: 73,4% за ВЕРХ (дивіться Приклад 26).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, т, J=7,3Гц, CH₃), 1,04 (3H, т, J=7,3Гц, CH₃), 1,82 (4H, м, CH₂×2), 3,69 (1H, с, OH), 4,09 (3H, с, OCH₃), 4,34 (2H, т, J=6,8Гц, CH₂), 5,31 (1H, д, J=16,3Гц), 5,61 (1H, д, J=16,3Гц), 7,94 (1H, с, ароматика-Н)

(9) Синтез Сполуки (s)

До розчину Сполуки (r), що перемішується, (28,7г, 68,2ммоль, вміст: 73,4%) і йодиду натрію (27,6г, 0,18моль) в абсолютному ацетонітрилі (141мл) по краплям при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали хлортриетилсилан (23,3мл, 0,18ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3г і потім гасили 1N хлорводневою кислотою (8мл) і 10% сульфатом натрію (232мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. Суміш екстрагували етилацетатом і органічний шар випарювали і випарювали при пониженому тиску до суха. Сполука (s): 22,3г (95% вихід), вміст: 85,6% за ВЕРХ (дивіться Приклад 27).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 1,00 (3H, т, J=7,3Гц, CH₃), 1,02 (3H, т, J=7,3Гц, CH₃), 1,83 (4H, м, CH₂×2), 3,75 (1H, с, OH), 4,35 (2H, т, J=6,8Гц, CH₂), 5,21 (1H, д, J=17,1Гц), 5,61 (1H, д, J=17,1Гц), 7,28 (1H, с, ароматика-Н), 9,59 (1H, шс, OH).

(10) Синтез Сполуки (t)

Розчин Сполуки (s) (0,50г, 1,46ммоль, вміст: 86,6%) і карбонату калію (0,40г, 2,92ммоль) в диметилсульфоксиді (7мл) перемішували при 50°C в атмосфері аргону протягом 20хв. До перемішува-

ної суміші по краплям в атмосфері аргону додавали трет-бутил акрилат (2,1мл, 14,6ммоль) і перемішування продовжували протягом 20г. До суміші, що охолоджується на бані з льодом і перемішується, по краплям додавали воду (10мл) і концентровану хлорводневу кислоту (1мл). Суміш екстрагували толуол-етилацетат (4:1, 7мл×4). Об'єднані екстракти промивали водою (5мл×3), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і потім випарювали при пониженому тиску до суха. Сполука (t): 0,55г (77% вихід), вміст: 75,0% за ВЕРХ (дивіться Приклад 28).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 0,99 (3H, т, J=7,4Гц, CH₂CH₃), 1,58 (9H, с, т-Bu), 1,83 (2H, м, CH₂CH₃), 4,68 (2H, с, CH₂), 5,25 (1H, д, J=17,8Гц), 5,69 (1H, д, J=17,8Гц), 7,01 (1H, с, ароматика-Н).

(11) Синтез Сполуки (h)

До розчину Сполуки (t) (1,02г, 1,84ммоль, вміст: 66,0%) в толуолі (17мл), при перемішуванні в атмосфері аргону додавали трифтороцтову кислоту (1,7мл). Суміш перемішували при 110°C в атмосфері аргону протягом 100хв. Після охолодження, суміш випарювали при пониженому тиску до суха. Залишок суспендували в дихлорметані (50мл) і нерозчинний матеріал фільтрували на шар Целіту. Фільтрат промивали водою (10мл) і органічний шар випарювали і водний шар екстрагували дихлорметаном (20мл×3). Об'єднані екстракти сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випарювали при пониженому тиску до суха. Сполука (h); (3)-4-етил-7,8-дигідро-4-гідрокси-1H-пірано-[3,4-f]індолідин-3,6,10(4H)-трион; 0,46г (77% вихід), вміст: 80,7% за ВЕРХ (як показано далі).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 0,98 (3H, т, J=7,3Гц, CH₂CH₃), 1,81 (2H, м, CH₂CH₃), 2,97 (2H, т, J=6,3Гц, CH₂CH₂), 3,64 (1H, с, OH), 4,34 (2H, м, CH₂CH₂), 5,25 (1H, д, J=17,1Гц), 5,68 (1H, д, J=17,1Гц), 7,22 (1H, с, ароматика-Н).

Умови проведення ВЕРХ

Колонка: Inertsil ODS-2, 0,46см ID×25см

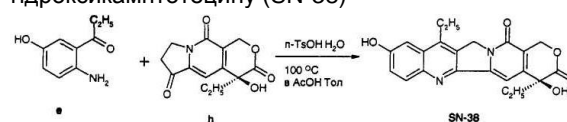
Температура: постійна температура приблизно 40°C

Швидкість потоку: 1мл/хв.

Рухома фаза: 10мм дигідрофосфат калію - метанол (4:1)

Детектування: 254нм

Приклад 31 Синтез 7-етил-10-гідроксиамптотецину (SN-38)

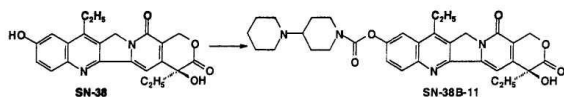


Суспензію Сполуки (h) (0,50г, 1,82ммоль, вміст: 96,6%), одержували як описано в Прикладі 30 (11), і Сполуки (e) (0,36г, 2,14ммоль) в присутності моногідрату п-толуолсульфонові кислоти (10мг) в оцтова кислота - толуол (1:1, 10мл) перемішували при 100°C в атмосфері азоту протягом 18г. Суміш випарювали при пониженому тиску і до залишку додавали толуол (10мл) і потім випарювали при пониженому тиску до суха. Залишок суспендували в ацетоні (9мл) і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2г. Суспензію фільтрували з відсмоктуванням і зібра-

ну тверду речовину промивали ацетоном (2мл×2) і потім сушили при пониженому тиску. SN-38: коричнева тверда речовина, 0,63г (89% вихід), вміст: 97,7% за ВЕРХ (дивіться Приклад 9).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 0,98 (3H, т, J=7Гц, CH₃), 1,38 (3H, т, J=7Гц, CH₃), 1,90 (2H, к, J=7Гц, CH₂), 3,08 (2H, к, J=7Гц, CH₂), 5,17 (2H, с, CH₂O), 5,23 (1H, д, J=16Гц), 5,54 (1H, д, J=16Гц), 7,34-7,39 (3H, м), 6,83 (1H, д, J=9Гц).

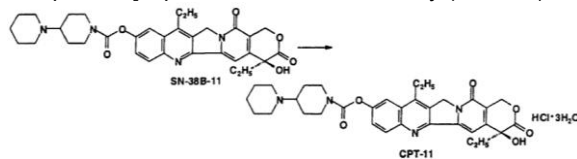
Приклад 32 Синтез 7-етил-10-[4-(1-піперидино)-1-піперидино]карбонілоксикамптотецину (SN-38B-11)



SN-38 (0,91г, 2,32ммоль), одержували як описано в Приклад 31, перетворювали у SN-38B-11 (1,22г, 89% вихід, 99,8% за хіральною ВЕРХ; дивіться Приклад 10) за допомогою описаного способу (S. Sawada, et al., Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 1446).

Приклад 33] Синтез гідрохлориду тригідрату 7-етил-10-[4-(1-піперидино)-1-піперидино]карбонілоксикамптотецину (CPT-11)

піперидино]карбонілоксикамптотецину (CPT-11)



SN-38B-11 (1,00г, 1,7ммоль), одержували як описано в Прикладі 32, розчиняли в 0,1N хлорводневій кислоті (20мл) шляхом нагрівання приблизно при 80°C. До розчину додавали ацетонітрил (100мл) і суміш обережно перемішували при кімнатній температурі протягом 15г. Осади фільтрували з відсмоктуванням і сушили при пониженому тиску і потім зволожували. CPT-11: блідо-жовтий кристалічний порошок, 0,95мг (89,9% вихід).

Промислова застосовуваність

Використовуючи синтетичний спосіб винаходу можна в короткий час з високим виходом одержати високочистий 2'-аміно-5'-гідроксипропіофенон і трициклічний кетон, і використовуючи ці проміжні сполуки можна раціонально провести загальний синтез аналогів CPT.