



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

252 920

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 18 03 86
(21) PV 1896-86 .A

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 307/935

(40) Zveřejněno 12 02 87
(45) Vydáno 1.6.1989

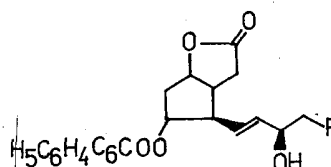
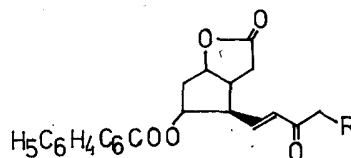
(75)
Autor vynálezu

ŽÁK BOHUMIL ing., NERATOVICE,
STANĚK JAN ing. CSc.,
VOTAVA VLADIMÍR ing.,
PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.,
KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54)

Způsob výroby 4-/4-substituovaných 3-oxo-1-buten-
-1-yl/-2H-hexahydrocyklopenta/b/furan-2-onů

Způsob výroby 4-/4-substituovaných-
-3-oxo-1-buten-1-yl/-2H-hexahydrocyklopenta/
b/furan-2-onů obecného vzorce I, kde
R značí n-butyl-, 3-chlorfenoxý-, 3-trif-
luormethylfenoxý- skupinu, oxidací 15R-
-isomeru enolu obecného vzorce II, kde R
má shora uvedený význam, spočívá v tom,
že se na sloučeniny obecného vzorce II v
prostředí chlorovaného uhlovodíku působí
in situ připraveným 1 : 1 až 1,1 komple-
xu chloru s thionisolem při teplotě - 40
až - 25 °C, přičemž se na 1 mol komplexu
použije 0,5 až 0,6 molu sloučeniny obecného
vzorce II, načež se k reakční směsi po 0,5
až 2 hodinách přidá roztok terciárního
aminu v chlorovaném uhlovodíku a po za-
hřátí reakční směsi na teplotu místnosti
se organická fáze postupně extrahuje roz-
tokem obsahujícím 0,5 až 2 % hmot kyseli-
ny chlorovodíkové nebo sírové, 0,06 až
0,20 M roztokem pyrosiřičitanu sodného
nebo draselného, vodou a po odpaření roz-
puštědel se krystalizací získá produkt
obecného vzorce I.



Vynález se týká způsobu výroby 4-/4-substituovaných-3-oxo-1-buten-1-yl/-2H-hexahydrocyklopenta/b/furan-2-onů obecného vzorce I, kde R značí n-butyl-, 3-chlorfenoxy-, 3-trifluor-methylfenoxy- skupinu oxidací 15R-isomeru enolu obecného vzorce II /prostaglandinové číslování/, kde R má shora uvedený význam, odpadajících při výrobě meziproduktů pro syntesu prostaglandinu F₂ α a jeho analogů. Prostaglandiny představují skupinu vysoce biologicky účinných sloučenin využívaných v současné době jak v humánní, tak i veterinární medicíně /Chem. Eng. News Aug 16, str. 30 /1982/, Prostaglandins and Thromboxanes /Eds S.M.Roberts, R.F. Newton/ Butterworths, London 1982, Kontakte /Merck/ 1983 /2/ 50/.

Oxidace 15R-isomeru enolu obecného vzorce II se provádí oxidem chromovým v prostředí zředěné kyseliny sírové a nízkovroucího ketonu s výhodou acetonu /AO 223 403/. Nevýhodou tohoto způsobu je jednak relativně obtížné oddělení solí chromu od žádaného produktu a jednak požadavek jejich dokonalého odstranění z odpadních vod. Další způsob používá k oxidaci 15R-enolu obecného vzorce II ketonu v přítomnosti aluminium tri-alkanolátů /Oppennauerova oxidace/. Při tomto provedení je nutné použít značného přebytku bezvodých činidel a rozpouštědel, přičemž izolace produktu z reakční směsi je relativně pracná.

Na tyto způsoby navazuje způsob podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že k in situ připravenému komplexu chloru s thioanisolem v molárním poměru složek 1:1 až 1,1 v chlorovaném uhlíkovodíku se při teplotě -40 až -25 °C přidá za míchání 15R-isomer enolu obecného vzorce II, přičemž na 1 mol výše uvedeného komplexu se použije 0,5 až 0,6 molu sloučeniny obecného

vzorce II. Po ukončené oxidaci za 0,5 až 2 hodiny se k reakční směsi při výše uvedené teplotě přidá po kapkách amin s výhodou triethylamin nebo diisopropylethylamin ve výše uvedeném rozpouštědle, načež se chladicí lázeň odstraní a reakční směs se pozvolna zahřeje na teplotu místnosti. Chlorovaný uhlovodík použitý jako rozpouštědlo obsahuje 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru s výhodou 1,2-dichlorethan, dichlormethan nebo tetrachlormethan, popřípadě jejich směsi. Po ukončené reakci se organická fáze postupně promyje roztokem obsahujícím 0,5 až 2 % hmot. kyselinu chlorovodíkovou nebo sírovou, 0,06 až 0,20 M roztokem pyrosiřičitanu sodného nebo draselného, vodou a po případném vysušení síranem sodným nebo hořečnatým se rozpouštědla odpaří na vakuové odparce. Krystalisací destilačního zbytku z alifatického uhlovodíku obsahujícího 5 až 10 atomů uhlíku jako pentanu, hexanu, cyklohexanu, dekanu nebo jejich směsí se získá krystalický produkt obecného vzorce I ve vysokém výtěžku a čistotě.

Výhodou postupu podle vynálezu je snadné provedení reakce v technologickém měřítku, nevyžadující složitá zařízení, používá snadno dostupná a levná činidla. Společně s jednoduchou izolací a vysokými výtěžky je tedy vysoce rentabilní.

Způsob podle vynálezu je demonstrován na několika konkrétních příkladech provedení, které jsou pouze ilustrativní.

Příklad 1

K roztoku 9,0 g chloru ve 250 ml 1,2-dichlorethanu bylo při teplotě -20°C přikapáno za míchání 17 g thioanisolu v 50 ml téhož rozpouštědla. Po ochlazení reakční směsi na -35 až -30°C bylo přidáno po kapkách 35 g sloučeniny obecného vzorce II, kde R značí 3-chlorfenoxyskupinu ve 300 ml výše uvedeného rozpouštědla a po 1,5 hodině míchání bylo přikapáno při výše uvedené teplotě 30 g triethylaminu v 60 ml 1,2-dichlorethanu. Po odstranění chladicí lázně a samovolném zahřátí reakční směsi na teplotu místnosti byla organická fáze postupně promyta 50 ml cca 1% kyseliny chlorovodíkové, 100 ml cca 0,1 M

pyrosiřičitanu sodného, 100 ml vody a rozpouštědla odpařena na rotační vakuové odparce /teplota lázně 50 ± 5 °C a tlak 1,3 až 2 kPa/, na objem 80 až 100 ml. Potom bylo k destilačnímu zbytku přidáno 100 hexanu a dokonale homogenisováno. Vyloučené krystaly byly odsáty, promyty 30 ml téhož rozpouštědla a po vysušení bylo získáno 34 g s obsahem 97 % produktu obecného vzorce I, kde R značí 3-chlorfenoxyskupinu. Stanovení procentického obsahu bylo provedeno pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie.

Příklad 2

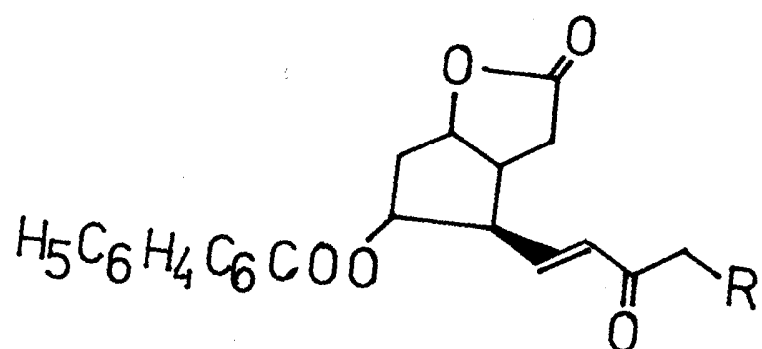
K roztoku 9,72 g chloru ve 200 ml směsi dichlormethan-tetrachlormethan /1:1/ bylo přidáno při teplotě -20 ± 2 °C 17 g thioanisolu ve 45 ml téhož rozpouštědla. Po ochlazení reakční směsi na -35 ± 5 °C bylo přidáno 37,3 sloučeniny obecného vzorce II, kde R značí 3-trifluormethylfenoxylovou skupinu, ve 340 ml dichlormethanu a po 1 hodině míchání při výše uvedené teplotě byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1. Z destilačního zbytku suspendovaného do cyklohexanu bylo získáno 35,1 g s obsahem 95,7 % produktu obecného vzorce I, kde R značí 3-trifluormethylfenoxylovou skupinu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

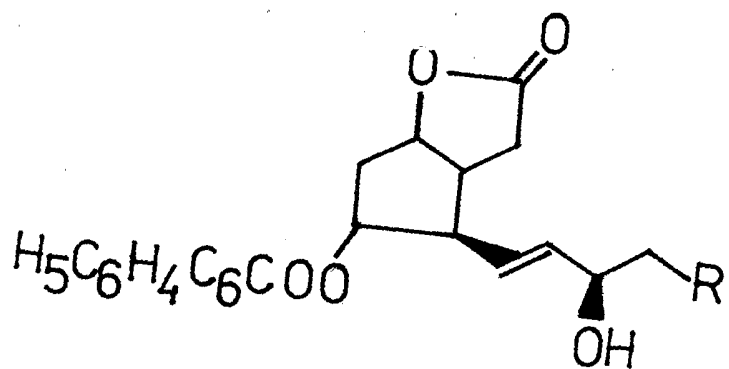
252 920

1. Způsob výroby 4-/4-substituovaných-3-oxo-1-buten-1-yl/-2H-hexahydrocyklopenta/b/furan-2-onů obecného vzorce I, kde R značí n-butyl-, 3-chlorfenoxy-, 3-trifluormethylfenoxy- skupinu, oxidací 15R-isomeru enolu obecného vzorce II, kde R má shora uvedený význam, vyznačený tím, že se na sloučeniny obecného vzorce II v prostředí chlorovaného uhlovodíku působí in situ připraveným 1:1 až 1,1 komplexu chloru s thioanisolem při teplotě -40 až -25 °C, přičemž se na 1 mol komplexu použije 0,5 až 0,6 molu sloučeniny obecného vzorce II, načež se k reakční směsi po 0,5 až 2 hodinách přidá roztok terciárního aminu v chlorovaném uhlovodíku a po zahřátí reakční směsi na teplotu místnosti se organická fáze postupně extrahuje roztokem obsahujícím 0,5 až 2 % hmot. kyseliny chlorovodíkové nebo sírové, 0,06 až 0,20 M roztokem pyrosiřičitanu sodného nebo draselného, vodou a po odpaření rozpouštědel se krystalisací získá produkt obecného vzorce I.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako terciární amin použije triethylamin nebo diisopropylethylamin.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se při krystalisaci produktu použije alifatický uhlovodík obsahující 5 až 10 atomů uhlíku jako pentan, hexan, cyklohexan, dekan nebo jejich směs.

1 výkres



(I)



(II)