

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 821 B

(21) A bejelentés száma: 868/88

(22) A bejelentés napja: 1988. 01. 07.

(30) Elsőbbségi adatok:

P37 02 385.3 1987. 01. 23. DE

(51) Int. Cl⁵

C 07 C 69/757

C 07 C 67/32

(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/DE88/00011

(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 88/05429

(40) A közzététel napja: 1990. 04. 30.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991. 04. 28. SZKV 91/4.

(72) Feltalálók:

VORBRÜGGEN, Helmut, Berlin,
KROLIKIEWICZ, Konrad, Berlin (DE)

(73) Szabadalmaz:

SCHERING AG. Berlin-Bergkamen (DE)

(54) Eljárás biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2-karbonsavészterek előállítására

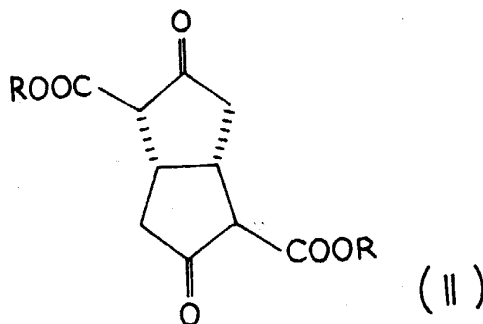
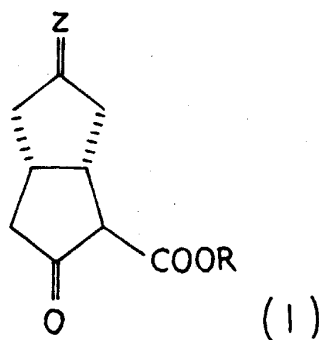
(57) KIVONAT

AD,L-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2-karbonsavészte-
rek az (I) általános képletnek felelnek meg, amelyben
R metil- vagy etilcsoport és



Z oxigénatom vagy O O ketálrész, amelyben X je-
lentése etilén-, trimetilén- vagy 2,2-dimetil-trimetilén-
csoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítják elő,
hogy valamely (II) általános képletű D,L-bicik-
lo[3.3.0]-oktán-3,7-dion-2,6-dikarbonsavésztert,
amelyben R jelentése a fenti, vizes vagy vizes-szénhid-
rogénis közegben savak jelenlétében részlegesen el-
szappanosítanak, dekarboxileznek és az izolált
terméket kívánt esetben szelektíven ketálozzák.



A leírás terjedelme: 4 oldal, 1 rajz

HU 202 821 B

A találmán biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2-karbonsavészterek előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

Az eljárás kiterjed továbbá a hozzájuk tartozó monoketálok előállítására is.

A biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2-karbonsavészterek fontos potenciális közbelső termékek karbacilin-származékok és szeszkviterpének előállításához, amelyek mind ez ideig csak nagyon nehezen hozzáférhetők.

A (II) általános képletű D,L-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2,6-dikarbonsavészterek, e képletben

R jelentése CH_3 és C_2H_5 , a hasítása nátrium-metiláttal DMSO/metanol-elegyben csak nyomokban ad D,L-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2-karbonsavésztereket [U. Weiss et al., J. Org. Chem. 42, 3089 (1977)], amelyek az (A) általános képletnek felelnek meg, amelyben R jelentése CH_3 és C_2H_5 csoport.

Meglepő módon azt találtuk, hogy D,L-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2-karbonsavészterek 50–70%-os kitermeléssel előállíthatók, ha D,L-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2,6-dikarbonsavésztereket, amelyek a (II) általános képletnek felelnek meg, vízben vagy vizet tartalmazó közegben savak jelenlétében részlegesen elszappanosítunk és dekarboxilezünk.

A találmány tárgya továbbá (II) általános képletű D,L-diészterek szelektív hasítása is gyengén savas körülmények között D,L-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2-karbonsavészterekké.

Az (I) általános képletű D,L-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2-karbonsavésztereket, e képletben

R metil- vagy etilcsoport és



Z oxigénatom vagy O O ketálrész, amelyben X jelentése etilén-, trimetilén- vagy 2,2-dimetil-trimetilén-csoport,

úgy állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű D,L-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2,6-dikarbonsavésztert, amelyben R jelentése a fenti, vizes vagy vizet tartalmazó közegben savak jelenlétében részlegesen elszappanosítunk és dekarboxilezünk és kívánt esetben szelektíven ketálozunk.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületeket könnyen előállíthatjuk oly módon, hogy (III) általános képletű biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2,4,6,8-tetrakarbonsavésztereket lúggal kezelünk [J. Org. Chem. 42, 3089 (1977); Org. Synth. 64, 27-37 (1985)].

A (II) általános képletű D,L-diészterek savas hasítását (I) általános képletű D,L-monoészterekké előnyösen vízben vízzoldható savakkal, illetve savelegekkel végezzük, amelyek lehetőleg metilén-kloridban oldhatatlanok, 0,05–1 mól mennyiségben, 1–6, előnyösen 3–4 pH-értéken és 20–150 °C, előnyösen 80–100 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután 2 °C-ra hűtjük, amikor is az átalakulatlan (II) általános képletű diészter kikristályosodik, amelyet ily módon legnagyobb részt elkülönítjük és visszanyerünk. A szűrletet metilén-kloriddal extraháljuk, így nyersterméket kapunk, amelyből a tiszta (I) általános képletű D,L-monoészter, amelyben $\text{R} = \text{CH}_3$ és $\text{Z} = \text{O}$, kikristályosodik.

A (III) általános képletnek megfelelő tetrakarbonsav-etilészter ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$), amelynek az olvadáspontja 107 °C, valamint a (II) általános képletnek megfelelő D,L-dikarbonsav-etilészter ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$), amelynek az olvadáspontja 102,7 °C, kristályos, míg az (I) általános

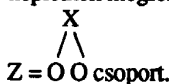
képletnek megfelelő D,L-diketon-monoetilészter ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) olaj, így ez a vegyület csak kromatográfiásan kapható tisztán és ezért közbelső terméként a kristályos D,L-diketon-monometilészterhez viszonyítva ($\text{R} = \text{CH}_3$) csekély jelentőségű.

Vízzoldható savakként az észtercsoport lehasítására a citromsav, tejsav, oxálsav, ecetsav, hangyasav, aszparaginsav, glutaminsav, NaH_2PO_4 , amidoszulfonsav és hasonló savak, előnyösen a citromsav, jönnek számításba. Hangyasav és ecetsav használata esetén, amelyek oldószerekként nagyobb mennyiségben kerülnek alkalmazásra, ezek vákuumban könnyen eltávolíthatók lepárlással és így előnyösek.

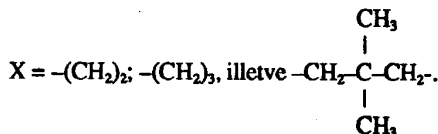
A reakcióidő megrövidítése érdekében lehetőség szerint 50–90 °C hőmérséklettartományban célszerű dolgozni.

Mivel a β -ketoészter-rendszerek a (II) általános képletű D,L-diészterben gyenge savak (koharens savasság), a (II) általános képletnek megfelelő vegyület vízben vagy szerves oldószerekkel alkotott azeotrópos elegyekben karbonsavak hozzáadása nélkül is átalakítható (I) általános képletnek megfelelő vegyületté, de kisebb reakciósebességgel. Ily módon olyan (II) általános képletű vegyület például, amelyben $\text{R} = \text{CH}_3$, körülbelül 41%-os kitermeléssel ad olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben $\text{R} = \text{CH}_3$, ha a kiindulási vegyületet 1,5 óra hosszat melegítjük xilol/víz-elegyben 120–140 °C-on.

A D,L-monoészterek, amelyek (I) általános képletben $\text{Z} = \text{O}$, szelektíven átalakíthatók olyan (I) általános képletnek megfelelő D,L-monoketálokká, amelyekben



A folyamatot az A) reakcióvázlat szemlélteti, ahol



Ezek a monoketálok előnyös kiindulási anyagok karbaciklinek előállításához és eddig K. C. Nicolaou et al., által a J. Chem. Soc., Comm. 433 (1979) irodalmi helyen leírt módon állították elő biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dionok monoketáljainak karboetoxilálása útján.

A találmány szerinti eljárást kiviteli példák segítségével részletesen is bemutatjuk.

1. példa

D,L-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2-karbonsavmetilészter ($\text{R} = \text{CH}_3$) előállítása D,L-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2,6-dikarbonsavmetilészterből ($\text{R} = \text{CH}_3$)

a) citromsavval

105 g (0,5 mól) citromsav-monohidrátot feloldunk 1,3 liter desztillált vízben és olajfürdőn 85–90 °C-on (belső hőmérséklet) melegítjük az oldatot. Ezután 127 g (0,5 mól) finoman porított dimetilésztert adunk egyszerűen az oldathoz és a keletkező szuszpenziót élénken keverjük és így 30 perc alatt átlátszó oldat keletkezik. Az oldatot további 90 percig 85–90 °C-on (belső hőmérséklet) tartjuk a lombikban, majd jeges vízzel lehetőleg gyorsan 2 °C-os belső hőmérsékletre lehűtjük a lombik tartalmát. Eközben az átalakulatlan (II) általános kép-

letnek megfelelő diésztér kikristályosodik szintelen anyagként. A kristályos anyagot elkülönítjük, miután körülbelül 30 percig 2 °C-on tartottuk az elegyet, és a kiszűrt anyagot 500 ml jeges vízzel mossuk. Ily módon 33,6 g anyagot kapunk, miután 40–50 °C-on vákuum-szárítószekrényben szárítottuk. Az anyag 103 °C-on olvad és a beviitt tiszta (II) képletű diésztér 26,3%-a.

Abban az esetben, ha ezt a reakciót nagyobb mennyiségű (II) képletű vegyülettel és emiatt nagyobb mennyiségű vizes citromsavval végezzük és az oldatot technikai okokból csak viszonylag lassan hűtjük le 2 °C-ra, akkor a reakcióidőt 120 percről 85–90 °C esetén 60–90 percre le kell csökkenteni, mivel az észterhasadás lassúbb lehűlésnél még tovább folyik.

A jéghideg szűrletet 3 × 300 ml CH₂Cl₂-vel extraháljuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk és betöményítjük. A kapott 68 g maradékot 250 ml forró metil-terc-butiléterben oldjuk és lassan 24 °C-ra hűtjük. Ily módon gyakorlatilag 28 g tiszta (I) képletű diketon-monometilésztér kristályosodik ki, amelynek az olvadáspontja 67 °C. (A vékonyréteggromatográfia csak nyomokban mutat diésztér.) Az oldószer lepárlása után a maradékot 150 ml jéghideg 2 normál NaOH-oldatban oldjuk. Az oldatnak egészen lúgosnak (pH = 13) kell lennie. Az oldatot 3 × 250 ml CH₂Cl₂-vel extraháljuk és a kivonatokat Na₂SO₄ felett szárítjuk. Ily módon a kivonat lepárlása után körülbelül 10,4 g diketont (IV) kapunk, amely 15% az alkalmazott (II) képletű diésztérre vonatkoztatva.

A lúgos oldatot telített, vizes citromsavval 3-as pH-ra savanyítjuk és 3 × 300 ml CH₂Cl₂-vel extraháljuk. A kivonatokat Na₂SO₄ felett szárítjuk és bepároljuk. Ily módon 29 g sárga színű olajos maradékot kapunk. A maradékot 50 ml CH₂Cl₂-ben oldjuk és az oldatot 0,063–0,2 mm vasmentes, rövid szilikagél-oszlopon szűrjük, majd összesen 100 ml CH₂Cl₂-vel mossuk. Ezután a szűrletet bepároljuk, így 26,5 g maradékot kapunk, amelyet 150 ml metil-terc-butiléterből kikristályosítunk. Ily módon 16,5 g (I) általános képletnek megfelelő diketon-monoészterhez jutunk. Az anyalúgot bepároljuk, a maradékot 30 ml toluolban oldjuk és 100 g vasmentes szilikagélen (0,063–0,2 mm) kromatografáljuk.

1 + 2 frakció mindegyik 250–250 ml toluol
3 frakció 250 ml toluol/etilacetát

95 : 5 térfogatarányban (II) képletű 2,4-diésztér

4–8 frakció mindegyik 250–250 ml 95 : 5 térfogatarányban (I) képletű diketon-monoészter

9–12 frakció mindegyik 250–250 ml 95 : 5 térfogatarányban (IV) diketon

A 4–8 frakció 20 ml metil-terc-butiléterből való kikristályosítás után 5,1 g (I) általános képletnek megfelelő diketon-monoésztert ad.

Az (I) képletű diketon-monoészter összkitermelés 49,6 g, amely 50% az alkalmazott (II) képletű diésztérre, 70,5% az átalakult (II) képletű diésztérre vonatkoztatva.

b) hangyasavval

2,54 g (0,01 mól) finoman porított (II) általános képletnek megfelelő dimetilésztér 3 ml 98–100 térfogat%-os hangyasav és 7 ml víz elegyében 76 °C-os belső hőmérsékleten 4,5 óra hosszat keverünk. Eközben a (II) képletű vegyület feloldódik. Az oldatot körülbelül 4 óra hosszat melegítjük, utána 22 °C-ra, majd végül 30

perc alatt 2 °C-ra lehűtjük és a kikristályosodott (II) képletű diésztér szűréssel elkülönítjük. Ily módon 0,46 g diésztér kapunk, amely 16,9%-os kitermelésnek felel meg. A termék 108 °C-on olvad. A szűrletet 40 °C-on mindenkor 5 ml vízzel kétszer lepároljuk vákuumban és a maradékot 6 ml metil-terc-butiléterből kikristályosítjuk. Ily módon két adagban körülbelül 0,64 g (I) általános képletű vegyületet kapunk, amely 66 °C-on olvad. Kitermelés 32% az alkalmazott (II) képletű vegyületre és 39,3% az átalakított (II) képletű vegyületre számítva. Az anyalúgot a vékonyréteggromatográfias elemzés szerint még további monoésztert tartalmaznak.

c) ecetsavval

2,54 g (0,01 mól) finoman porított (II) általános képletnek megfelelő dimetilésztér 3 ml ecetsav és 7 ml víz elegyében melegítünk. Az elegyet éjszakán át 22 °C-ra hűtjük, majd tovább hűtjük 1 óra leforgása alatt 2 °C-ra. Szűréssel 0,68 g (26,77%) (II) általános képletnek megfelelő vegyületet különítünk el, amelynek az olvadáspontja 108 °C, majd 5–5 ml víz hozzáadása után kétszer lepároljuk. A keletkezett 1,3 g szintelen maradékot 4 ml metil-terc-butiléterből kikristályosítjuk és így 0,58 g (III) általános képletnek megfelelő vegyületet kapunk, amelynek az olvadáspontja 66,4 °C. Kitermelés 26,9% az alkalmazott (II) képletű vegyületre és 40% az átalakult (II) képletű vegyületre számítva.

d) xilol/víz-elegyben

2,54 g (0,01 mól) finoman porított (II) általános képletnek (R = CH₃) megfelelő diésztér 30 ml xilol és 10 ml víz elegyében 160 °C-on melegítünk olajfürdőben 1,5 óra hosszat visszafolyatás közben. A hőmérsékletet a lombikban lassan 120 °C-ról 140 °C-ra emelkedik.

Ezután a xilolt 35 °C-on ledestilláljuk vákuumban, így 2,7 g maradékot kapunk, amelyet 15 ml toluolban oldunk és 80 g vasmentes szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálunk. Ezt követően 500 ml toluollal való előfuttatás után 98 : 2 térfogatarányú toluol/etilacetát-elegy 0,280 g (11%) (II) képletű kristályos diketon-dimetilésztér eluál. További eluálás 300 ml 95 : 5 térfogatarányú toluol/etilacetát-eleggyel 0,80 g (40,8%) (I) általános képletnek megfelelő diketon-monometilésztér (R = CH₃) szolgáltat. Újabb eluálás 300 ml etilacetát/toluol-eleggyel végül 0,6 g (43%) (IV) diketont ad.

e) vízben

A tiszta (II) általános képletű diésztér (R = CH₃) reakciója vízben 85–90 °C-on az 1d) pontban leírt módon megy végbe, de körülbelül 5–6 órára van szükség ahhoz, hogy hasonló kitermeléssel jussunk (I) általános képletnek megfelelő monoészterhez.

2. példa

A biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2-karbonsavmetilésztér neopentilketáljainak előállítása (R = CH₃, Z = –O–CH₂–C(CH₃)₂–CH₂–O–)

1,0 g (5,01 mmól) D,L-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-karbonsavmetilésztér 783 mg (7,52 mmól) neopentilglikollal és 58 mg (0,25 mmól) DL-kámforszulfonsavval, valamint 1,0 g vízmentes MgSO₄ vegyülettel 8 ml CH₂Cl₂-ben 22–24 °C-on együtt keverünk 4 óra hosszat. Ezután a vékonyréteggromatográfias vizsgálat 4 : 6 térfogatarányú hexán/dietil-éter-rendszerben a nyomokban jelenlévő kiindulási anyag mellett túlnyomóan je-

lenlévő főtermékként a kívánt D,L-monoketál képződését, valamint csekély mennyiségű diketál keletkezését mutatja ki. Telített NaHCO_3 -oldattal való feldolgozás után az egyesített CH_2Cl_2 -oldatot MgSO_4 felett szárítjuk és bepároljuk. A keletkező 1,46 g maradékot 10 g vasmentes szilikagéllel töltött oszlopon 8 : 2 térfogatarányú hexán/éter-elegyben szűrjük. Szűrés után a szűrlet kikristályosodik körülbelül 4 ml forró hexánból. Ily módon 1,21 g anyagot kapunk. Ezután éjszakán át 24 °C-on állni hagyjuk és így 1,08 g tiszta D,L-monoketált kapunk 75%-os kitermeléssel.

Op. 68–70 °C.

A szűrlet bepárlása után a 0,080 g maradékban a diketál láthatóan megnövekedett.

3. példa

A kiindulási anyag előállítása

Referenciapélda

D,L-biciklo-[3.3.0]oktán-3,7-dion-2,6-dikarbonsav-dimetilészter – (II) általános képletű vegyület – előállítás

80 g (2 mól) NaOH 1,5 liter metanollal készített jéghideg oldatához 30 perc alatt hűtés közben hozzácsépegtetünk 348,3 g (2 mól) acetondikarbonsav-metilésztert. Eközben sárga színű csapadék válik ki. Ezt követően a metanolos oldatot keverés közben forrásig melegítjük, miközben a csapadék feloldódik. A forró oldathoz 1 óra alatt hozzácsépegtetünk 164,2 g (1,13 mól) 40 tömeg%-os vizes glikoxál-oldatot, miközben a reakcióelegyet forraljuk. Ezt követően az elegyet szobahőmérsékletre, majd végül 4 °C-ra hűtjük. A reakcióelegyet 1 óra hosszat 4 °C-on tartjuk, után szűrjük és a sötét összesen 600 ml metanollal mossuk mindaddig, ameddig a szűrlet színtelen nem lesz. A (III) képletű sárgás színű tetraészter-dinátriumsót 2 liter vízben szuszpendáljuk és a szuszpenzióhoz hozzáadjuk 120 g (3 mól) NaOH 500 ml vízzel készített oldatát. Az elegyet körülbelül 18 óra hosszat 22 °C-on tartjuk, utána az átlátszó oldatot adagonként megsavanyítjuk 195 g citromsav-monohidráttal CO_2 -fejlődés közben és a pH-t 8,5-re állítjuk be, miközben a (II) képletű diészter kezd kikristályosodni. Az ele-

gyet lehűtjük és 1 óra hosszat állni hagyjuk 3 °C-on, majd a (II) képletű diésztert szűréssel elkülönítjük, 500 ml vízzel mossuk és 40 °C-on vákuumban szárítjuk. Kitermelés 154 g, azaz 60,4% az acetondikarbonsav-dimetilészterre számítva.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 10 1. Eljárás (I) általános képletű D,L-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2-karbonsavészterek előállítására, e képletben

R metil- vagy etilcsoport és



15

Z oxigénatom vagy O O kétlész, amelyben X jelentése etilén-, trimetilén- vagy 2,2-dimetil-trimetilén-csoport,

20

azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű D,L-biciklo[3.3.0]oktán-3,7-dion-2,6-dikarbonsavésztert, amelyben R jelentése a fenti, vizes vagy vizes-szénhidrogén közegben savak jelenlétében részlegesen elszappanosítunk és dekarboxilezünk, majd az izolált (I) általános képletű terméket kívánt esetben szelektíven

25

ketálozzuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy savakként vízdoldható, illékony savakat vagy vízdoldható, nem illékony és metilén-kloridban oldhatatlan savakat alkalmazunk.

30

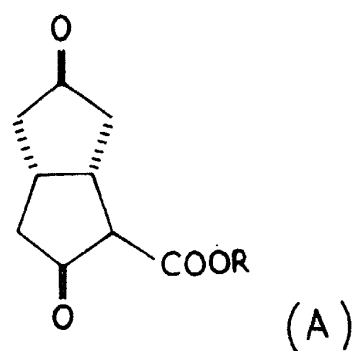
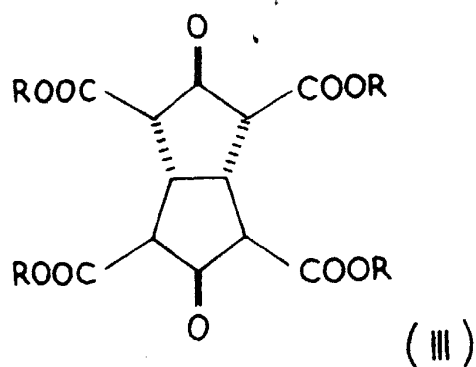
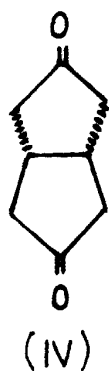
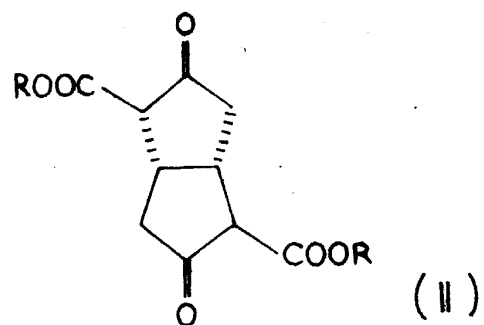
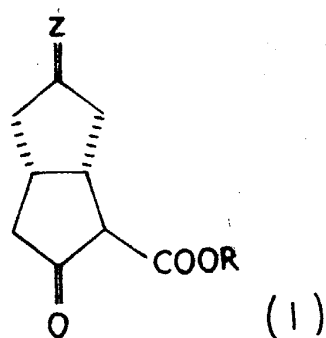
3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy illékony savakként hangyasavat vagy ecetsavat alkalmazunk.

35

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy nem illékony savakként citromsavat vagy glutaminsavat alkalmazunk.

40

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy azt a 20–150 °C hőmérséklettartományban, 1–6 pH-értéken és 0,5–1 mól sav/mól (II) általános képletű vegyület – amelyben R jelentése az 1. igénypontban megadott – reagens-arány beállítása mellett hajtjuk végre.



A) reakcióvázlat

