ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU (12)

(22) 21.10.93

(40) 17.05.95

(21) 2220-93

(13) A3

6(51) C 07 D 307/935

(71) SPOLANA Neratovice, a.s., Neratovice, CZ;

(72) Veselý Ivan ing. CSc., Neratovice, CZ;
Ledvinová Marie RNDr., Neratovice, CZ;
Hájek Jiří ing., Neratovice, CZ;
Eichler Pavel ing., Mělník, CZ;
Žák Bohumil ing., Neratovice, CZ;
Paleček Jaroslav prof. ing. CSc., Praha, CZ;
Svoboda Jiří ing. CSc., Praha, CZ;

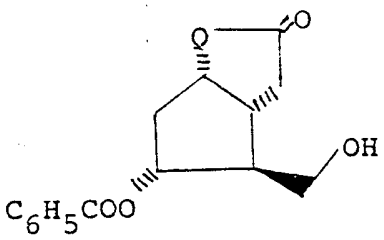
(54) **Způsob výroby (-)-enantiomeru 4-hydroxymethyl-5-(benzoyloxy)-hexahydro-2H-cyklo penta/b/furan-2-onu**

(57) Řešení se týká způsobu výroby (-)-enantiomeru 4-hydroxy-methyl-5-(benzoyloxy)-hexahydro-2H-cyklopenta(b) furan-2-onu z racemické směsi vzorce 1(a+b) spočívající v převedení Coreyho laktonu na odpovídající směs hemi-sukcinátu a její štěpení ve formě di a stereo izomerních solí s (-)-efedrinem.

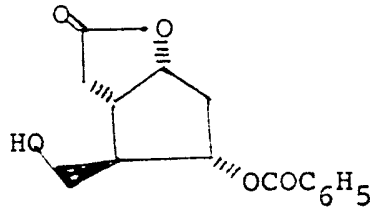
2220-93

Způsob výroby (-)-enantiomeru 4-hydroxymethyl-5-(benzyloxy)-hexahydro-2H-cyklopenta(b)furan-2-onu

Vynález se týká způsobu výroby (-)-enantiomeru 4-hydroxy-5-(benzoyloxy)hexahydro-2H-cyklopenta/b/-furan-2-onu, tzv. "**Coreyho laktonu** " vzorce Ia



(-)-isomer Ia



(+)-isomer Ib

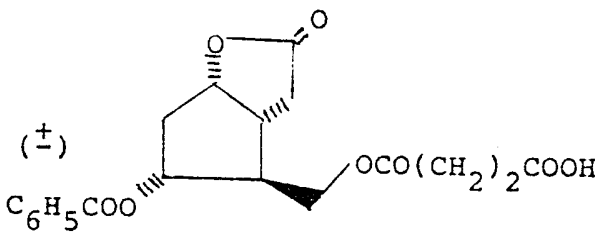
(Ia + Ib) = racemická směs

Opticky aktivní (-)-enantiomer "Coreyho laktonu" a jeho deriváty jsou cennými meziprodukty při syntéze farmakologicky účinných přírodních prostaglandinů a jejich analogů a prostacyklinu (Aliphatic.Relat.Prod. Chem. 1983,3, 107-207; Prostaglandins and Thromboxanes:S.M.Roberts, R.F. Newton, Eds.; Butterworths, London 1982; Prostaglandin Synthesis, J.S. Bindra, Academic Press, London 1977; Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research, Vol. 14, Chemistry of the Prostaglandins and Leukotrienes, Ed.: J.E. Pike, D.R. Morton, Raven Press, New York 1985).

Do současné doby byla popsána řada postupů přípravy derivátů (-)-isomeru "Coreyho laktonu". Z počátku byly k tomuto účelu využívány opticky aktivní přírodní látky (např. kyselina (S)-jablečná (F. Johnson a kol.: J. Am. Chem. Soc. 104,2190 (1982);), 3-deoxy-D-glukosa (T.V. Rajan Bubu : J. Org. Chem. 53,4522 (1988), metody využívající optické indukce (J.J. Partidge a kol. : J. Am. Chem. Soc. 95,7171 (1973)), resoluce racemátů meziproduktů i cílové sloučeniny (viz literaturu dříve citovanou a ČS AO 249 098, 248 946, 248 945) a v poslední

době mikrobiálních a enzymatických transformací (viz např. K. Petzold a kol.: Liebigs. Ann. Chem. 1990, 1087; I. Veselý a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 57,357 (1992); J. Weidner a kol.: Liebigs. Ann. Chem. 1991,1301; F. Thiel a kol.: J. Prakt Chem. 330,893 (1988); Ger. Offen DE 3638762 (1986) a další). Většina těchto navržených procedur má však víceméně teoretický význam a není je možné využívat v technické praxi při výrobě velkých množství.

Na tyto postupy navazuje v positivním smyslu způsob podle vynálezu, který využívá našich dřívějších zkušeností (B. Žák a kol.: Collect. Czech. Chem. Commun. 56,1690 (1991) a citace tam uvedené) s výrobou 5-(1,1-bifenylyl-4-karbonyloxy) derivátu Coreyho alkoholu. Předmětem vynálezu je současně způsob resoluce snadno dostupného racemického hemisukcinátu vzorce II(a+b)



II(a+b)

přičemž IIa značí (-)-isomer
IIb značí (+)-isomer

pomocí (-)-efedrinu, s kterým tvoří diastereoisomerní soli s rozdílnou rozpustností ve vybraných organických rozpouštědlech, které jsou nedílnou součástí tohoto vynálezu.

Proces podle vynálezu může být veden tak, že se isoluje opticky čistá diastereoisomerní sůl, z které se získá opticky aktivní (-)-enantiomer vzorce Ia nebo jeho antipod (+)-enantiomer Ib.
Vzhledem k tomu, že (-)-enantiomer Ia je důležitým meziproduktem k produkci přírodních prostaglandinů a jejich analogů, má tudíž větší praktické využití. Z těchto důvodů jsou v tomto vynálezu zdůrazněny postupy vedoucí k tomuto isomeru. Podle způsobu je však možné s příslušnými úpravami a změnami reakčních podmínek a činidel získat odpovídající (+)-isomer Ib.
Podle vynálezu se postupuje tak, že se na racemický hemisukcinát vzorce II působí (-)-efedrinem v molárním poměru 1 : 0,5 až 1,05 ve vhodném organickém rozpouštědle při teplotě 0 až 25°C. Jako výhodné organické rozpouštědlo se použije dioxan,ethylacetát, popřípadě jejich směsi. Konkrétně se postupuje tak, že se k roztoku (-)-efedrinu přidá racemická směs hemisukcinátu vzorce II rozpuštěná ve stejném rozpouštědle a po zreagování a ochlazení reakční směsi na teplotu 10 $\pm$ 5°C se přidá 2 až 4 mol % opticky čisté diastereoisomerní soli IIa k indukci krystalizace, načež se vyloučený tuhý podíl zbaví matečných louhů filtrací nebo odstředěním. Následnou opakovanou frakční krystalizací z vhodného organického rozpouštědla s výhodou dioxanu, ethylacetátu, butylacetátu nebo jejich směsi se získá produkt obsahující minimálně 92 $\pm$ 3 % žádané diastereoisomerní soli. Z této soli se potom působením zředěné kyseliny chlorovodíkové nebo sírové uvolní (-)-isomer hemisukcinátu vzorce IIa, který se z vodného roztoku získá extrakcí do chloroformu, dichlorethanu nebo ethylacetátu.
Po zpracování spojených extraktů běžně používaným postupem se získaný (-)-enantiomer podrobí transesterifikaci v kyselém prostředí (kyselina sírová, fosforečná, iontoměnič v H^+ cyklu). Průběh této transesterifikace je snadno

monitorován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Z takto připraveného surového (-)-enantiomeru vzorce Ia se opakovanou krystalizací z toluenu, dichlormethanu, ethylacetátu, případně jejich směsí získá čistý produkt s obsahem 99,6 až 99,8 % e.e. žádaného (-)-enantiomeru laktonu vzorce Ia.

Analogickým postupem je možné z matečných louhů po krystalizaci (-)-efendrinové soli hemisukcinátu připravit antipod, t.j. (+)-enantiomer laktonu vzorce Ib. Způsob podle patentu přináší řadu výhod :

a) je snadno proveditelný v technologickém měřítku v relativně velkých násadách

b) používá komerčně snadno dostupný (-)-efedrin jako štěpící báse

c) používá levných činidel a rozpouštědel a v neposlední řadě poskytuje produkt vysoké enantiomerní čistoty s dobrými výtěžky.

Z uvedeného je tedy zřejmá i jeho ekonomická výhodnost.

Způsob podle patentu je demonstrován na několika příkladech, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu patentu.

Příklad 1

Roztok (-)-efedrinu (89 g, 0,539 mol) v 430 ml dioxanu byl přidán k roztoku racemického hemisukcinátu II (200 g, 0,531 mol) v 460 ml dioxanu, směs byla naočkována 6 g (-)-efedrinové soli hemisukcinátu IIa a ponechána v lednici při + 10° C po dobu 7 dnů. Pevná fáze byla oddělena filtrací na odstředivce (průměr 250 mm, 3000 ot/min.) a vysušena volně na vzduchu během 24 hodin.
Bylo získáno 214 g produktu, který podle HPLC analýzy obsahoval 77,8 % rel. (-)-efedrinové soli hemisukcinátu IIa a 22,2 % rel. soli hemisukcinátu II b.

Příklad 2

Směs efedrinových solí z Příkladu 1 (214 g) byla rozpuštěna při 80° C v 600 ml dioxanu. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl roztok naočkován 3,6 g soli hemisukcinátu IIa a ponechán krystalizovat při 8°C po dobu 3 dnů. Odstředěním pevné fáze a jejím vysušením při laboratorní teplotě během 24 hodin bylo získáno 124 g produktu, který obsahovat 80 % rel. (-)-efedrinové soli hemisukcinátu IIa a 14 % rel. soli hemisukcinátu IIb.

Příklad 3

Směs solí z Příkladu 2 (124 g) byla při 75°C rozpuštěna v 1 lt ethylacetátu, roztok byl ochlazen na laboratorní teplotu, naočkován 0,5 g soli hemisukcinátu IIa a ponechán v lednici při 0°C po dobu 4 dnů. Krystaly byly odsáty na fritě, promyty 200 m chladného ethylacetátu a vysušeny na vzduchu. Bylo získáno 36 g produktu, který obsahoval 94 % rel. soli hemisukcinátu IIa a 6 % soli hemisukcinátu IIb. Čtyřnásobným opakováním krystalizace

5 g podílu za analogických podmínek byla připravena prakticky čistá (-)-efedrinová sůl hemisukcinátu IIa (99,8 % rel. (-)-isomeru, 0,2 % (+)-isomeru), teplota tání 119,4 - 120,1°C/ α /D^{25} = -65,2° (chloroform, c=1).

Příklad 4

81 g (-)-efedrinové soli z Příklad 3 bylo rozpuštěno v 1800 ml vody při 50°C, roztok byl okyselen 45 ml zřeď. kyseliny chlorovodíkové (1:1) na pH = 1 až 2 a uvolněný hemisukcinát IIa byl extrahován 3 x 700 ml chloroformu. Spojené organické fáze byly promyty 450 ml 0,5 % roztoku kyseliny chlorovodíkové, 450 ml vody a vysušeny síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušidla a odpaření rozpouštědla za vakua bylo získáno 53,4 g světležlutého medu, obsahujícího 94 % rel. (-)-isomeru IIa a 6 % rel. (+)-isomeru IIb. Z opticky čisté soli byl analogickým způsobem uvolněn opt. čistý hemisukcinát IIa, / α /$^{25}_{D}$ = -64,9° (chloroform, c=1).

Příklad 5

K roztoku hemisukcinátu IIa (31 g, 0,082 mol) z Příkladu 4 v 700 ml methanolu byly přidány 3 ml konc. kyseliny sírové a směs byla vařena pod zpětným chladičem 24 hodin, kdy podle TLC analýzy již obsahovala pouze stopy methylesteru hemisukcinátu IIa. Po ochlazení směsi byly přidány 4 ml triethylaminu a methanol byl odpařen na rotační vakuové odparce při 45°C. Zbytek byl rozpuštěn v 300 ml ethylacetátu, roztok byl promyt 50 ml vody a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organická fáze byla vysušena síranem hořečnatým a rozpouštědlo bylo po odfiltrování sušidla odpařeno za vakua. Bylo získáno 24,3 g surového krystalického produktu obsahujícího 94,8 % rel. (-)-isomeru Ia a 5,2 % rel. (+)-isomeru Ib.

Příklad 6

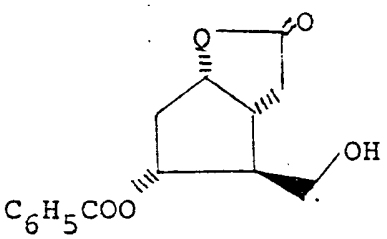
Surový lakton Ia z Příkladu 5 (24 g) byl rozpuštěn při 80°C v 200 ml toluenu a získaný roztok byl ponechán krystalovat při laboratorní teplotě po dobu 20 hodin. Vypadlé krystaly byly odsáty, promyty 20 ml toluenu a vysušeny volně na vzduchu. Bylo získáno 12 g krystalického produktu, obsahujícího 99,8 % e.e. (-)-isomeru Ia. Rekrystalizací látky z 30 ml ethylenchloridu bylo dálo získáno 7,8 g prakticky čistého (99,9 % e.e.)(-)-isomeru Ia, teplota tání 116,3 - 118,3°C, / $/^{25}_{D}$ = - 79.8° (chloroform, c=1).

č.j. 0 6 0 0 6 7
DOŠLO 21. X. 93
ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘÍL.

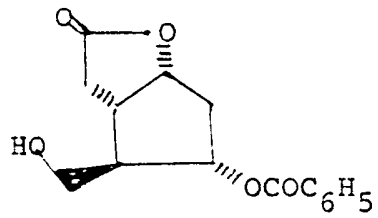
PATENTOVÉ NÁROKY

~~Předmět patentu~~

1. Způsob výroby (-)-enantiomeru 4-hydroxymethyl-5-(benzoyloxy)-hexahydro-2H-cyklopenta/b/furan-2onu obecného vzorce Ia



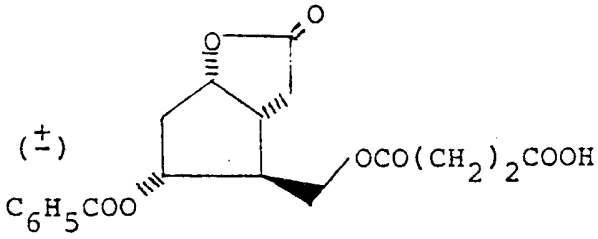
(-)-isomer Ia



(+)-isomer Ib

(Ia + Ib) = racemická směs

vyznačený tím, že využívá resoluce snadno dostupné recemické směsi hemisukcinátu obecného vzorce II (a+b)



II(a+b)

přičemž IIa značí (-)-isomer
IIb značí (+)-isomer

pomocí (-)-efedrinu použitého v molárním poměru hemisukcinát II k basi 1 : 0,5 až 1,05 v prostředí vhodných organických rozpouštědel, načež se k vzniklé diastereoisomerní směsi odpovídajících solí přidá 2 až 4 mol % krystalického (-)-diastereoisomeru příslušné soli a po ochlazení roztoku na lo $\pm$ 5°C se ponechá roztok samovolné krystalizaci, načež se vyloučený tuhý podíl zbaví matečných louhů a následnou opakovanou frakční krystalizací z vhodného roz-

pouštědla se připraví produkt obsahující minimálně 92 ± 3 % žádané (-)-diastereoisomerní soli, z které se zředěnou kyselinou uvolní (-)-isomer hemisukcinátu vzorce IIa, načež následující transesterifikací působením nižšího alkoholu v přítomnosti kysele reagujících činidel získaný produkt se opakovanou krystalizací dočistí na obsah 99,6 až 99,8 % e.e. žádaného (-)-enantiomeru laktonu vzorce Ia, přičemž analogickým postupem je možné z matečných louhů po krystalizaci soli hemisukcinátu připravit (+)-enantiomer laktonu vzorce Ib.

2) Způsob podle ~~bodu~~ nároku 1 vyznačený tím, že se jako vhodné organické rozpouštědlo při frakční krystalizaci diastereoisomerních solí použije dioxan, ethylacetát, butylacetát nebo jejich směs.

3) Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako nižší alkohol při transesterifikaci použije methanol, ethanol nebo propanol.

4) Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako kysele reagujících činidel použije kyselina sírová, fosforečná nebo iontoměnič v $H^{\oplus}$ cyklu.

5) Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako rozpouštědlo při čistění (-)-isomeru laktonu Ia použije toluen, ether, ethylacetát, případně jejich směs.

SPOLANA a.s.
NERATOVICE R-1200