

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

220014
(11) (B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 29 09 81
(21) (PV 7130-81)

(40) Zveřejněno 30 07 82

(45) Vydáno 15 10 85

(51) Int. Cl.³
C 07 D 307/32

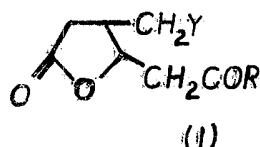
(75)
Autor vynálezu

KÖRBLOVÁ EVA ing., JANDA MIROSLAV doc. ing. CSc., PRAHA, STIBOR IVAN ing. CSc., ROZTOKY u Prahy, ČAPEK KAREL ing. CSc., KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc., PALEČEK JAROSLAV ing. CSc., VESELÝ IVAN ing. CSc., STANĚK JAN RNDr. CSc., DĚDEK VÁCLAV prof. ing. CSc., MOSTECKÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc., PRAHA, HAVLÍN FRANTIŠEK, NERATOVICE, STANĚK JAN ing. CSc., PRAHA, EICHLER PAVEL ing., MĚLNÍK

(54) Způsob výroby derivátů γ -lakton-4-hydroxyhexandiové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů γ -laktonu 4-hydroxyhexandiové kyseliny o-
becného vzorce I



kde

R značí alkoxylovou skupinu OR¹

kde

R¹ je alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku
nebo 2-furylmethyl nebo 2-thienylmethyl ne-
bo

R značí ethoxykarbonylmethylový zbytek,

2

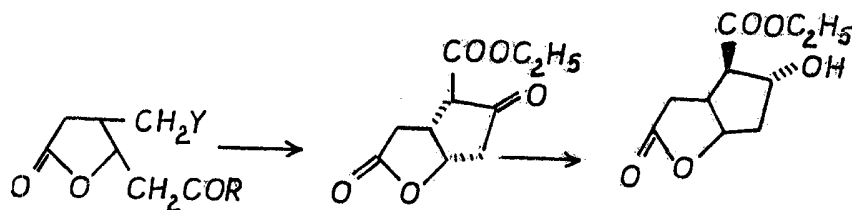
Y značí ethoxykarbonyl nebo nitril, při-
čemž pro případy, kdy

Y značí CN skupinu pak

R značí OR¹ skupinu a pro případy, kdy

Y značí COOC₂H₅ skupinu odpovídá R zby-
tku CH₂COOC₂H₅, který je významným me-
ziproduktem při syntéze derivátů prostano-
vé kyseliny označovaných jako prostaglan-
diny. Vysoká biologická aktivita této skupi-
ny látek jak v humánní, tak veterinární me-
dicíně vyvolala jejich velmi intenzivní vý-
s cílem připravit je synteticky.

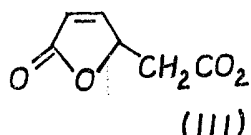
V chemické literatuře není dosud popsán
způsob syntézy derivátů γ -laktonu 4-hydro-
xyhexandiové kyseliny, které dovolují syn-
tému základního meziproduktu syntéz mnoha
typů prostaglandinů -Coreyho laktonu- po-
dle obecného schématu:



Corey lakton

Vynález řeší způsob výroby výchozí látky pro tuto syntézu, neboť jak již bylo řečeno, neexistuje dosud žádná metoda pro přípravu těchto dosud nepopsaných sloučenin.

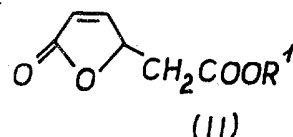
Postup podle vynálezu využívá snadno dostupného γ -laktону 4-hydroxy-2-hexendiové kyseliny nebo jejího chloridu obecného vzorce III,



kde

Z značí hydroxylovou skupinu nebo atom

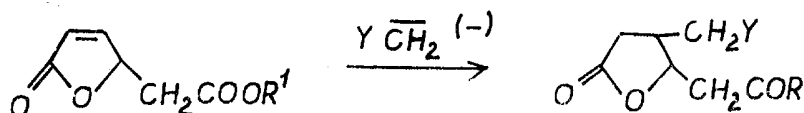
chloru, který se převede reakcí s příslušným alkoholem na ester obecného vzorce II,



kde

R¹ má výše uvedený význam.

Na takto vzniklý ester II se působí aniontem YCH₂⁻, který se vytvoří z esteru nebo nitrilu CH₃Y v přítomnosti silně bazických činidel, například lithných solí vhodných dialkylaminů s výhodou diisopropylaminu nebo ethylanilinu při teplotě -70 až 78 °C. Reakce proběhne podle schématu:



kde

R, R¹ a Y mají dříve uvedený význam.

Produkt se izoluje chromatograficky nebo destilací. Předmět vynálezu je doložen následujícími příklady, které nijak neomezuji jeho rozsah.

Příklad 1

Kyselina cis,cis-mukonová

Do 800 ml 40% peroctové kyseliny se za míchání a teploty 35 až 40 °C přidá 140 g pyrokatechinu ve formě nasyceného roztoku v kyselině octové po 7 až 10 g dávkách. Každá další dávka se přidá až teprve tehdy, když se tmavá oxidační směs odbarví. Kyselina cis,cis-mukonová vypadává během reakce a izoluje se po ochlazení reakční směsi na 10 °C odsátím. Surová kyselina se rekrystalizuje z ethanolu (1100 ml) a váží 70 g (40%), teplota tání 182 až 185 °C, shodná s údaji v literatuře.

Příklad 2

γ -laktón 4-hydroxy-2-hexendiové kyseliny (III)

32 g (0,225 mol) cis,cis-mukonové kyseliny bylo suspendováno ve směsi 128 ml konc. H₂SO₄ a 43 ml vody. Za občasných protřepávání byla směs ponechána 24 hodin při teplotě místnosti. Vzniklý roztok byl nalit na led (400 g), neutralizován vodným amoniakem právě na kongo červeně a extrahován 48 hodin etherem. Etherická fáze byla vysušena žíhaným MgSO₄ a po odpaření bylo získáno 26,5 (83%) surového laktónu t. t. 88 až 102 °C. Po krystalizaci ze směsi 110 ml benzenu — 80 ml toluenu a 20 ml ethanolu bylo ochlazením na -30 °C získáno 22,5

(70%) bílých krystalů t. t. 100 až 107 °C.

V ¹H-NMR spektru byly nalezeny signály

2,78 δ (m, 2H, CH₂),
5,40 δ (m, 1H, H-4),
6,10 δ (dd, J₂₃=5Hz, J₃₄=2Hz, 1H, H-3),
7,75 δ (dd, J₂₃=5Hz, J₃₄=2Hz, 1H, H-2),
1 vyměnitelný proton (10,15 δ).

Příklad 3

γ -laktón ethyl 4-hydroxy-2-hexendioátu (II)

R¹=C₂H₅

Směs 3 g laktónkyseliny III v 21 ml ethanolu, 0,5 ml koncentrované H₂SO₄ a 21 ml chloroformu byla zahřívána k varu 4 hodiny. Reakční směs se zředí 100 ml chloroformu, vytřepe vodou, neutralizuje nasyceným roztokem NaHCO₃, suší MgSO₄ a po odpaření se získá 3,65 g surového produktu. Destilací se získá 3,18 g (89%) esteru obecného vzorce II, kde R¹=C₂H₅ a t. v. 94 až 96 °C/6 Pa. V protonovém NMR spektru jsou signály:

1,30 δ (t, 3H, CH₃),
2,80 δ (dd, J=7Hz, J=1,5Hz, 2H, CH₂),
4,25 δ (q, 2H, CH₂O),
5,45 δ (m, 1H, H-4),
6,20 δ (dd, J₂₃=6Hz, J₃₄=2Hz, 1H, H-3),
7,70 δ (dd, J₂₃=6Hz, J₂₄=1,5Hz, 1H, H-2).

Toto spektrum je v souhlase s navrženou strukturou.

Příklad 4

γ -laktón chlorid 4-hydroxy-2-hexenové kyseliny (IV)

1,42 g laktonkyseliny III se zahřívá s 5 mililitry čerstvě destilovaného thionylchloridu 15 minut, přebytečný thionylchlorid se oddestiluje za vakua s 10 ml benzenem. Produkt je dostatečně čistý pro libovolné použití. Destilací při t. v. 125 °C/200 Pa lze získat analytický preparát, jehož ^1H -NMR spektrum:

3,40 δ (m, 2H, CH_2),
5,45 δ (m, 1H, H-4),
6,23 δ (dd, $J_{23}=6\text{Hz}$, $J_{34}=2\text{Hz}$, 1H, H-3),
7,63 δ (dd, $J_{23}=6\text{Hz}$, $J_{24}=2\text{Hz}$, 1H, H-2)

je v soulase s navrženou strukturou.

Příklad 5

γ -lakton terc.butyl 4-hydroxy-2-hexendioátu (II)
($\text{R}^1 = \text{terc.butyl}$)

Do směsi 50 ml suchého terc.butyl alkoholu a 20 ml triethylaminu bylo za chlazení přikapáno 16 g surového chloridu IV a směs byla zahřívána k varu 2 hodiny. Poté byla zředěna benzenem (500 ml), vytřepána vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem NaHCO_3 a opět vodou. Poté sušena síranem hořečnatým, odpařena a destilována. Produkt obecného vzorce II, kde $\text{R}^1 = \text{terc.butyl}$ s t. v. 105 až 112 °C/6 Pa byl získán ve výtěžku 47 %. V infračerveném spektru jsou charakteristické pásy 1860 cm^{-1} odpovídající ν ($\text{C}=\text{O}$) v γ -laktonovém seskupení a 1780 cm^{-1} odpovídající ν ($\text{C}=\text{O}$) v esterové funkci.

Příklad 6

γ -lakton 2-furylmethyl-4-hydroxy-2-hexendioátu (II)
($\text{R}^1 = 2\text{-furylmethyl}$)

Postupem podle příkladu 5 byl připraven odpovídající ester ve výtěžku 65 %. Produkt byl čištěn filtrací přes krátký sloupec silikagelu v benzenovém roztoku. V protonovém NMR spektru byly nalezeny signály protonů furylmethylové skupiny

4,20 δ (s, 2H, CH_2),
6,20 δ (m, 1H, H-3),
6,50 δ (m, 1H, H-4),
7,05 δ (m, 1H, H-5).

Příklad 7

γ -lakton 2-thienylmethyl-4-hydroxy-2-hexendioátu (II)
($\text{R}^1 = 2\text{-thienylmethyl}$)

Postupem popsáním v příkladu 3 bylo z chloroformu 21 ml, 2-thienylmethylalkoholu 21 ml a koncentrované kyseliny sírové 0,5

mililitru získán ester ve výtěžku 73 %. Izolace byla provedena podle příkladu 6. V ^1H NMR spektru byly prokázány signály příslušející 2-thienylmethylové skupině:

4,31 δ (s, 2H, CH_2),
6,40 δ (m, 1H, H-3),
6,55 δ (m, 1H, H-4),
7,13 δ (m, 1H, H-5).

Příklad 8

γ -lakton hexyl-4-hydroxy-2-hexendioátu (II)
($\text{R}^1 = \text{n-hexyl}$)

Směs 3 g lakton kyseliny III v 21 ml n-hexylalkoholu, 0,5 ml koncentrované kyseliny sírové a 21 ml chloroformu byla zpracována postupem podle příkladu 3 a po izolaci bylo získáno 78 % esteru obecného vzorce II, kde $\text{R}^1 = \text{n-hexyl}$ a t. v. 145 až 151 °C/28 Pa. V infračerveném spektru byly nalezeny charakteristické pásy příslušející karbonylové skupině v γ -laktonu (1875 cm^{-1}) a esterové skupině (1760 cm^{-1}).

Příklad 9

γ -lakton ethyl 3-ethoxykarbonylmethyl-4-hydroxy-6-oxooktandioátu (I)
($\text{Y} = \text{COOC}_2\text{H}_5$; $\text{R} = \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$)

Do směsi diisopropylaminu (19,43 g, 0,19 mol) v 200 ml sušeného tetrahydrofuranu při teplotě -78°C se v inertní atmosféře přidá 120 ml 1,6 M roztoku butyllithia v hexanu. Po 10 minutách míchání se za těchže podmínek přidá 18,8 ml ethylacetátu (0,19 mol) a směs se míchá 30 minut při -78°C . Za stejných podmínek se přidá 3,27 g esteru II ($\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$) ve 20 ml sušeného tetrahydrofuranu a směs se míchá při -70°C ještě 5 hodin. Reakce se ukončí přidávkou vodného roztoku NH_4Cl a po dosažení teploty místnosti se směs přestane míchat. Produkt se izoluje vytřepáním do etheru 3×200 ml, odpařením za vakua (30 °C/20 Pa). Takto získaný produkt vykazuje $R_F = 0,6$ (4 % CH_3OH v chloroformu na silikagelu G). Filtrací přes krátký sloupec silikagelu bylo získáno 2,4 g analytického produktu látky I, kde $\text{Y} = \text{COOC}_2\text{H}_5$ a $\text{R} = \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$. Struktura látky byla potvrzena pomocí protonového NMR spektra:

1,26 δ (t, 6H, CH_3),
2,1–2,9 δ (m, 5H, $\text{O}=\text{CCH}_2\text{CH}-\text{CH}_2\text{CO}-$ seskupení),
2,96 δ (d, $J=5,5$ Hz, 2H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2\text{CO}$ seskupení),
3,42 δ (s, 2H, $-\text{OCCH}_2\text{CO}-$),
4,06 δ (q, 4H, CH_2O),
4,45, 4,51, 4,55 a 4,61 δ (AB systém, 1H, CHO seskupení).

Příklad 10

γ -lakton ethyl 4-hydroxy-3-kyanmethyldioátu (I)
($R=OC_2H_5$; $Y=CN$)

Do směsi methylanilinu (0,1 mol) v 150 mililitrech směsi THF — ether bylo postupně přikapáno za stejných podmínek jako v příkladu 9 0,1 mol roztoku butyllithia, 0,1 mol destilovaného acetonitrilu a poté 50 mol esteru II ($R^1=C_2H_5$), načež bylo tamtéž popsaným postupem izolováno 38 % produktu látky I, kde $R=OC_2H_5$ a $Y=CN$ (po chromatografii silikagel-chloroform). V infračerveném spektru byly nalezeny pásy příslušející CN skupině (2215 cm^{-1}) a karbonylové skupině (1870 cm^{-1}).

Příklad 11

γ -lakton n-hexyl 4-hydroxy-3-kyanmethylhexandioátu (I)
($R=O(CH_2)_5CH_3$; $Y=CN$)

Podle postupu popsaného v příkladu 10

bylo 50 mmol esteru III ($R^1=C_6H_{13}$) převedeno na shora specifikovaný produkt látky I ve výtěžku 45 %, teploty varu 138 až 142 stupňů Celsia při tlaku 27 Pa . V infračerveném spektru přítomnost pásu 2205 cm^{-1} svědčí o přítomnosti CN skupiny a potvrzuje navrženou strukturu.

Příklad 12

γ -lakton-2-thienylmethyl 4-hydroxy-3-kyanmethylhexandioátu (I)

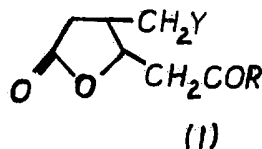
($R=OCH_2$ -2-thienyl; $Y=CN$)

Podle postupu popsaného v příkladu 10 bylo 50 mmol esteru II ($R^1=2$ -thienylmethyl) převedeno na shora specifikovaný produkt látky I ve výtěžku 48 %. V 1H NMR spektru byly prokázány protony 2-thienylmethylové skupiny:

$4,07\delta$ (s, 2H, CH_2),
 $5,60\delta$ (m, 1H, H-3),
 $6,30\delta$ (m, 1H, H-4),
 $6,70\delta$ (m, 1H, H-5).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů γ -laktону 4-hydroxyhexadienové kyseliny obecného vzorce I



kde

R značí alkoxylovou skupinu OR^1

kde

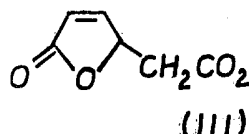
R^1 je alkyl obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo 2-furylmethyl nebo 2-thienylmethyl nebo

R značí ethoxykarbonylmethylový zbytek, Y značí ethoxykarbonyl nebo nitril, přičemž pro případy, kdy

Y značí CN skupinu pak

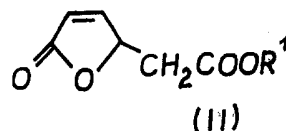
R značí OR^1 skupinu a pro případy, kdy

Y značí $COOC_2H_5$ skupinu odpovídá R zbytku $CH_2COOC_2H_5$, vyznačující se tím, že se γ -lakton 4-hydroxy-2-hexendiové kyseliny nebo její chlorid obecného vzorce III



kde

Z značí hydroxylovou skupinu nebo atom chloru, nechá reagovat s alkoholem R^1OH , kde R^1 má shora uvedený význam, na ester obecného vzorce II,



kde

R^1 má výše uvedený význam, který při teplotě -70 až 78°C se nechá reagovat s látkou obecného vzorce V

CH_3Y

(V),

kde

Y má shora uvedený význam, a butyllithiem za přítomnosti diisopropylaminu nebo N-ethylanilinu na sloučeninu obecného vzorce I.