

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

256112
(11) (B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 24 01 86
(21) PV 518-86.P

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 307/935

(40) Zveřejněno 13 08 87
(45) Vydáno 15 12 88

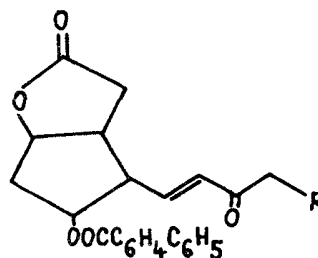
(75)
Autor vynálezu

PROŠEK ZDENĚK ing., HÁJEK JIŘÍ ing., ŠMÍD IVAN ing., NERATOVICE,
PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc., KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

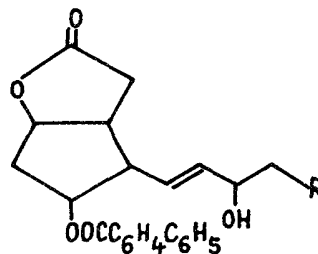
(54) Způsob výroby derivátů
4-/(4-R)-3-oxo-1-buten-1-yl/cyklopenta/b/furan-2-onu

Způsob výroby derivátů 4-/(4-R)-3-
-oso-1-buten-1-yl/cyklopenta/b/-furan-
-2-onu obecného vzorce I, kde R značí,
3-chlorfenoxý-, 3-/trifluormethyl/fenoxý-,
butyl-skupinu, oxidací sloučenin obecného
vzorce II, kde R má shora uvedený význam,
spočívá v tom, že se oxidace sloučeniny
obecného vzorce II provádí ketonem C₄ až
8 za přítomnosti aluminium tri-alkanolátů,
popřípadě ve směsi s chloraluminium
di-alkanoláty s alifatickým zbytkem C₂ až
5 v prostředí chlorovaného uhlovodíku
C₁ až 2 s 2 až 4 atomy chloru při teplotě
varu reakční směsi, načež se po ukončení
reakce chladná směs promyje zředěnou
minerální kyselinou, vodou, rozpouštědla
odpaří a ze zbytku se po přečištění získá
produkt obecného vzorce I.

I



II



Vynález se týká způsobu výroby derivátů 4-/(4-R)-3-oxo-1-buten-1-yl/cyklopenta/b/furan-2-onu obecného vzorce I, kde R značí 3-chlorfenoxy-, 3-/trifluormethyl/fenoxi-, butyl-skupinu, oxidací nežádoucího 15R-isomeru sloučeniny obecného vzorce II, kde R má shora uvedený význam /prostaglandinové číslování/ odpovídajícího při výrobě analogů prostaglandinu F₂, který nelze prozatím jinak využít při výrobě fyziologicky účinných prostaglandinů. Prostaglandiny patří do skupiny tkáňových hormonů, které významným způsobem ovlivňují řadu fyziologických funkcí, zvláště reprodukčního cyklu, kardiovaskulárního systému, sekreci žaludečních šťáv a dalších /The Prostaglandins, vyd. P. W. Ramwell/, Plenum Press, New York, Londýn 1973; Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products /vyd. Cs. Szántay/Akadémiai Kiado, Budapest, 1984; Kontakte /Merck/ 1984 /2/,50/.

Doposud se oxidace 15R-isomeru sloučeniny obecného vzorce II provádí za použití oxidu chromového v prostředí zředěné kyseliny sírové a nízkovroucího ketonu, s výhodou acetonu. Tento způsob je nevýhodný zejména z ekologického hlediska, to je čištění odpadních vod od sloučenin chromu.

Na tento postup navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu, který využívá známé techniky tzv. Oppenauerovy oxidace /přehled viz Organic Reactions /vyd. R. Adams/, 6, str. 207, J. Wiley and Sons, New York; Methoden der Organischen Chemie /Houben-Weyl/, díl 4/1B, str. 905, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1975/. Postup podle vynálezu spočívá v oxidaci sloučeniny obecného vzorce II ketonem v přítomnosti aluminiumtrialkanolátu, popřípadě ve směsi s odpovídajícím chloraluminium dialkanolátem, kde alifatický zbytek obsahuje 2 až 5 atomů uhlíku, v molárním poměru 4:0,5 až 2 v prostředí chlorovaného uhlovodíku obsahujícího 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru s výhodou 1,2-dichlorethanu. Reakce se provádí tak, že se sloučenina obecného vzorce II rozpustí ve výše uvedeném rozpouštědle, přidá se aluminium trialcanolát, popřípadě jeho směs s chloraluminium di-alkanolátem a 50 až 150 molární přebytek ketonu na 1 mol hydroxyderivátu obecného vzorce II, načež se reakcí směs zahřívá k varu 3 až 6 hodin.

Průběh reakce se sleduje pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu. Po ukončení oxidace se reakční směs okyselí 1M kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou, organická vrstva se oddělí a promyje vodou do neutrální reakce. Po odpaření rozpouštědel na vakuové odparce se získaný produkt čistí způsobem odborníkům známým, to je krystalizací, frakční elucí nebo triturací alkoholem obsahujícím 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou ethanolem nebo 2-propanolem. Při reakci se jako aluminium tri-alkanolát s výhodou použije aluminium tri-2-propanolát, aluminium triterc.-butanolát, chloraluminium di-2-propanolát. Jako oxidační činidlo se používají ketony obsahující 4 až 8 atomů uhlíku, s výhodou 2-butanon, cyklopentanon, cyklohexanon.

Výhodou způsobu podle vynálezu je odstranění relativně toxických sloučenin chromu, jednoduché provedení reakce i v technologickém měřítku.

Způsob podle vynálezu je ilustrován na několika konkrétních příkladech, které žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

P ř í k l a d 1

Ke směsi 10 g hydroxyderivátu obecného vzorce II, kde R značí 3-chlorfenoxyskupinu, 5,0 g aluminium tri-2-propanolátu, 150 ml cyklohexanonu bylo přidáno 900 ml dichloethanu a reakční směs zahřívána 5 hodin k varu /kontrola pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu/. Po ochlazení byl roztok promyt 2x 50 ml 1M kyseliny chlorovodíkové, vodou (3 x 50 ml) a rozpouštědla odpařena na vakuové odparce. Destilační zbytek po trituraci s 20 ml etanolu poskytl 7,2 g produktu obecného vzorce I, kde R má vpředu uvedený význam, který podle analýzy pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie obsahuje 86,5 % žádané látky.

P ř í k l a d 2

Ke směsi 10 g hydroxyderivátu obecného vzorce II, kde R značí 3-/trifluormethyl/fenoxylou skupinu, 4 g aluminium tri-2-propanolátu a 1 g chloraluminium di-2-propanolátu, 120 ml cyklopentanonu bylo přidáno 300 ml trichlorethylenu a po 6 hodinách zahřívání byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1. Bylo získáno 7,6 g produktu obecného vzorce I, kde R má shora uvedený význam, obsahující 87,1 % žádané látky.

P ř í k l a d 3

Směs 10 g hydroxyderivátu obecného vzorce II, kde R značí n-butyl, 4,5 g aluminium tri-terc.-butylátu, 200 ml 2-butanonu a 300 ml dichlorethanu byla zpracována jako v příkladě 1. Bylo získáno 6,0 g produktu, obsahujícího 84 % látky obecného vzorce I, kde R má výše uvedený význam.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů 4-/(4-R)-3-oxo-1-buten-1-yl/cyklopenta/b/furan-2-onu obecného vzorce I, kde R značí 3-chlorfenoxý-, 3-/trifluormethyl/fenoxý-, butyl-skupinu, oxidací sloučenin obecného vzorce II, kde R má shora uvedený význam, vyznačený tím, že se oxidace sloučeniny obecného vzorce II provádí ketonem obsahujícím 4 až 8 atomů uhlíku za přítomnosti aluminium tri-alkanolátů, popřípadě ve směsi s chloraluminium di-alkanoláty, kde alifatický zbytek obsahuje 2 až 5 atomů uhlíku, v prostředí chlorovaného uhlovodíku obsahujícího 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru při teplotě varu reakční směsi, načež se po ukončení reakce chladná směs promyje zředěnou minerální kyselinou, vodou, rozpouštědla odpaří a ze zbytku se po přečištění získá produkt obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako chlorovaný uhlovodík použije dichlormethan, 1,2-dichlorethan nebo trichlorethylen.

3. Způsob podle bodů 1 až 2 vyznačený tím, že se jako keton použije 2-butanon, cyklopentanon nebo cyklohexanon v 50 až 150-molárním přebytku vzhledem k hydroxyderivátu obecného vzorce II.

4. Způsob podle bodů 1 až 3 vyznačený tím, že se jako kyselina použije 1M kyselina chlorovodíková nebo sírová.

5. Způsob podle bodů 1 až 4 vyznačený tím, že se přečištění surového produktu provede frakční elucí.