



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

210135

(11)

(B1)

/22/ Přihlášeno 11 10 79
/21/ /PV 6916-79/

(51) Int. Cl.³
C 07 C 177/00
C 07 C 62/24

(40) Zveřejněno 30 04 81

(45) Vydáno 15 07 82

(75)

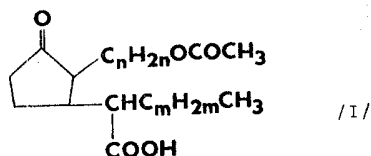
Autor vynálezu

DOLEŽAL STANISLAV ing. CSc. a JARÝ JIŘÍ doc. ing. CSc., PRAHA

(54) 2-[3-Oxo-2-(ω -acetoxyalkyl)cyklopentyl]alkanová kyselina a způsob její výroby

1

Předmětem vynálezu je 2-[3-oxo-2-(ω -acetoxyalkyl)-cyklopentyl]alkanová kyselina obecného vzorce I,



kde n je 2 až 12 a m je 0 až 15, a způsob její výroby. Kyselina vzorce I nebyla dosud v literatuře popsána.

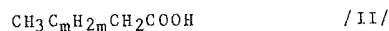
Acetoxkyetokyseliny vzorce I představují svou strukturou obecně homology prostanové kyseliny s acetoxylou skupinou místo karboxylové a s karboxylovou skupinou na uhlíku 13, která je nositelem kyselého charakteru molekuly, který je vlastní derivátům prostanové kyseliny. Na uhlíku 9 mají látky vzorce I kyslík a tvoří tak ketoskupinu, která je charakteristická u přírodních derivátů kyseliny prostanové, u prostaglandinů typu E. Produkty reakce kyselin vzorce II s enonacetátem vzorce III jsou racemické disubstituované deriváty cyklopentanonu, kde substituenty v poloze 2 a 3 ke karbonylu zaujímají navzájem převážně polohu trans, podobně jako u přírodních prostaglandinů. Tyto trans deriváty byly také pomocí preparativní sloupcové chromatografie izolovány a pomocí infračervených a ¹H-NMR spekter identifikovány.

Vynález umožňuje připravit poměrně jednoduchou cestou nové deriváty cyklopentanu, které svou strukturou, připomínající struk-

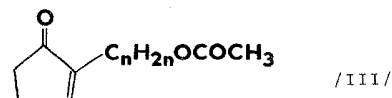
2

туру prostaglandinů, dávají předpoklad zajímavých biologických účinků.

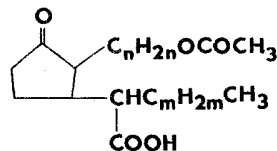
Podstatou způsobu výroby sloučeniny vzorce I podle vynálezu je reakce alifatických monokarboxylových kyselin obecného vzorce II,



kde m je 0 až 15, s 2-(ω -acetoxyalkyl)-2-cyklopenten-1-onem obecného vzorce III,



kde n je 2 až 12, za podmínek radikálové adice, tj. za přítomnosti iniciátoru radikálových reakcí, jako například organických peroxidů, azobisisobutyronitrilu, kysličníků mědi nebo stříbra a ultrafialového záření při teplotě odpovídající funkci použitého iniciátoru v rozmezí 70 až 200 °C v 4 až 20 násobném molárním přebytku použité kyseliny vzorce II po dobu 3 až 24 hodin za tvorby 2-[3-oxo-2-(ω -acetoxyalkyl)cyklopentyl]alkanové kyseliny obecného vzorce I,



kde n je 2 až 12 a m je 0 až 15. Reakce se s výhodou provádí za míchání pod atmosférou inertního plynu po dobu 4 až 10 hodin za přítomnosti diterc.butylperoxidu při teplotě 140 až 170 °C. Izolace produktu se provádí nejdříve oddestilováním přebytných a nezreagovaných výchozích látek, převedením reakčního produktu vzorce I na sodnou sůl a odstraněním neutrálních podílů extrakcí nepolárním rozpouštědlem. Takto získaná surová kyselina vzorce I se čistí chromatografií na sloupci se silikagelem.

I když reakce poskytuje menší výtěžek žadaného produktu /10 až 15 % teorie/, který se dá celkově zvýšit tím, že se nezreagované reakční složky dají po regeneraci použít k další reakci, použitá metoda činí výrobně přístupnými sloučeniny, svou strukturou již dosti komplikované, poměrně jednoduchou cestou. Reakční postup je obecný pro celou řadu homologů a izolace látek je poměrně jednoduchá. U připravených derivátů byla změřena infračervená spektra v chloroformu s použitím KBr kyvety a ^1H -NMR spektra v deuteriochloroformu s tetrametylsilanem jako standardem. Předpokládaná struktura všech připravených derivátů byla prokázána zmizením absorpce pro dvojnou vazbu a objevením absorpce pro hydroxyl karboxylové skupiny v infračervených spektrech a u ^1H -NMR spektra vymizením tripletu pro vinylový proton a objevením karboxylového protonu u produktu vzorce I.

Způsob výroby podle vynálezu je v dalším blíže popsán na několika příkladech provedení.

P ř í k l a d 1

Směs 4,5 g /0,02 mol/ 2-/6-acetoxihexyl/-2-cyklopenten-1-onu, 26 g /0,2 mol/ kyseliny enantové a 0,44 g /3 mol/ diterc.butylperoxidu byla přikapána za míchání během 5 hodin k 26 g /0,2 mol/ kyseliny enantové při 165 až 170 °C pod argonovou atmosférou. V zahřívání bylo pokračováno další 2 hodiny, načež byla za sníženého tlaku oddestilována přebytná kyselina enantová a nezreagovaný výchozí cyklopentenon /druhá látka při 135 až 140 °C/70 Pa/. Zbytek byl rozpuštěn v 120 ml etéru a roztok protřepán 3krát po 30 ml 10% roztoku uhlíčitánu sodného. Vodně alkalický výtřep byl 2krát extrahován 50 ml etéru, okyselen 10% kyselinou chlorovodíkovou a produkt vylisován do etéru. Po promytí etérického roztoku vodou a vysušení bezvodým síranem hořečnatým byl etér oddestilován. Zbytek o hmotnosti 2,75 gramů byl chromatografován na 80 g silikagelu Ch /zrnění jako v ostatních příkladech 100/160, μm /. Sloupec byl promýván směsí chloroform-benzen. Při poměru 1:1 byla odbírána frakce s čistým produktem. Jako ve všech ostatních příkladech byl izolován jako polárnější látka trans-derivát po oddělení frakcí se stopami výchozího cyklopentanonu a malého podílu cis-produktu. Čistota produktu byla sledována jako v ostatních případech chromatografií na tenké vrstvě silikagelu G /podle Stahla/ s detekcí postřikem 1% roztoku síranu ceričitého v 10% kyselině sírové a zahřátím. Produkt byl po odstranění rozpouštědla sušen 10 hodin při 40 °C a tlaku 27 Pa. Bylo získáno 1,27 g /17,8 %/ trans-2-[3-oxo-2-/6-acetoxihexyl/-cyklopentyl] heptanové kyseliny. Pro $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_5$ /mol. hmotnost 354,5/ bylo vypočteno: 67,76 % C, 9,67 % H; nalezeno: 67,94 % C, 9,42 % H. Infračervené spektrum /chloroform, tak jako v dalších příkladech/: 1 370, 1 460, 1 710, 1 730, 1 749, 3 000 cm^{-1} , ^1H -NMR spektrum /v δ -hodnotách/: 0,75-1,05 /-CH₃/; 1,05-1,84 /-CH₂-/; 2,07 /CH₃CO-/;

3,93-4,17 /-CH₂O-/; 9,10 /střední hodnota/ /-COOH/.

P ř í k l a d 2

K 71,3 g /0,45 mol/ kyseliny pelargonové, zahřáté na 165 až 170 °C, byla za míchání během 6 hodin přikapána směs 11,2 g /0,05 mol/ 2-/6-acetoxihexyl/-2-cyklopenten-1-onu, 37,5 g /0,3 mol/ kyseliny pelargonové a 1 g /7 mmol/ diterc.butylperoxidu pod dusíkovou atmosférou. Po dalších 2 hodinách zahřívání na uvedenou teplotu byla za sníženého tlaku oddestilována přebytná kyselina pelargonová a nezreagovaný cyklopentenon a zbytek zpracován způsobem popsaným v příkladu 1; bylo izolováno 3,4 g surového produktu /obsahujícího kromě stop výchozího cyklopentenonu vyšší telomery radikálové reakce/, ze kterého bylo chromatografií na 90 g silikagelu, při použití směsi rozpouštědel chloroform-benzen v poměru 4:1, izolováno 1,75 g /9,2 %/ trans-2-[3-oxo-2-/6-acetoxihexyl/cyklopentyl] nonanové kyseliny. Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_5$ /mol. hmotnost 382,5/ bylo vypočteno: 69,07 % C, 10,01 % H; nalezeno: 68,58 % C, 9,73 % H. Infračervené spektrum: 1 370, 1 465, 1 710, 1 730, 1 740, 3 000 cm^{-1} ; ^1H -NMR spektrum /v δ -hodnotách/: 0,87-1,15 /-CH₃/; 1,15-1,95 /-CH₂-/; 2,18 /CH₃CO-/; 4,01-4,29 /-CH₂O-/; 9,10 /střední hodnota/ /COOH/.

P ř í k l a d 3

Do 10,4 g /0,14 mol/ vroucí kyseliny propionové byla přikapána směs 3,6 g /0,012 mol/ 2-/11-acetoxundecyl/-2-cyklopenten-1-onu, 7,3 g /0,1 mol/ kyseliny propionové a 0,6 g /6 mmol/ diterc.butylperoxidu po dobu 5 hodin za míchání pod argonovou atmosférou. Po oddestilování kyseliny propionové při 80 až 84 °C/10,6 kPa byl zbytek rozpuštěn v 100 ml etéru a zpracován obdobným způsobem jako v příkladu 1. Zbytek 1,1 g surového produktu byl podroben chromatografii na 50 g silikagelu. S použitím chloroformu jako eluentu bylo izolováno 0,43 g /9,6 %/ trans-2-[3-oxo-2-/11-acetoxundecyl/cyklopentyl] propanové kyseliny. Pro $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_5$ /mol. hmotnost 354,5/ bylo vypočteno: 67,76 % C, 9,67 % H; nalezeno: 67,39 % C, 9,51 % H. Infračervené spektrum: 1 365, 1 460, 1 710, 1 735, 3 000 cm^{-1} ; ^1H -NMR spektrum /v δ -hodnotách/: 1,17 /CH₃/; 1,19-1,45 /CH₂/; 2,04 /CH₃CO-/; 1,78-2,71 /CH₂/; 3,96-4,14 /-CH₂O-/.

P ř í k l a d 4

Za míchání bylo k 114,2 g /0,5 mol/ kyseliny myristové přidáno při 160 °C v 5 stejných podílech objemových 8,4 g /0,05 mol/ 2-/2-acetoxetyl/-2-cyklopenten-1-onu a 1,46 g /0,1 mol/ diterc.butylperoxidu v 1hodinových intervalech pod dusíkovou atmosférou. Po 5 hodinách byla reakční směs dále zahřívána 2 hodiny při zmíněné teplotě a pak oddestilován nejdříve nezreagovaný cyklopentenon při 85 až 90 °C/27 Pa, pak přebytná kyselina myristová při 150 až 152 °C/40 Pa. Zbytek byl rozpuštěn v 150 ml etéru a zpracován způsobem popsaným v příkladu 1. Po přečištění přes sodnou sůl bylo 6,4 g zbytku chromatografováno na 200 g silikagelu s použitím směsi benzen-chloroform 1:9. Izolováno bylo 1,8 g /9 %/ trans-2-[3-oxo-2-/2-acetoxetyl/cyklopentyl] tetradekanové kyseliny. Pro $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_5$ /mol. hmotnost 396,6/ bylo vypočteno: 69,66 % C, 10,17 % H; nalezeno: 69,28 % C, 9,81 % H. Infračervené spektrum: 1 370, 1 460, 1 710, 1 735, 3 000 cm^{-1} ; ^1H -NMR spektrum /v δ -hod-

notách/: 0,70-1,04 /-CH₃/; 1,04-1,50 /-CH₂-/; 2,02 /CH₃CO-/; 3,94-4,28 /-CH₂O-/; 9,56 /COOH/.

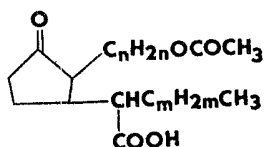
P ř í k l a d 5

Roztok 11,8 g /0,07 mol/ 2-/2-acetoxyetyl/-2-cyklopenten-1-onu a 0,5 g benzofenonu v 81,3 g /0,7 mol/ kyseliny kapronové byl ozařován 24 hodin ponornou ultrafialovou lampou /125 W/ za chlazení vodou a probublávání argonem. Po oddestilování přebytečné kyseliny kapronové a nezreagovaného cyklopentenonu za sníženého tlaku byl zby-

tek rozpuštěn v 80 ml éteru a produkt přečištěn převedením na sodnou sůl způsobem popsaným v příkladu 1. Zbylo 1,4 g látky, která byla chromatografována na 50 g silikagelu s použitím směsi chloroform-benzen 1:1. Bylo izolováno 0,9 g /5 %/ trans-2-[3-oxo-2-/2-acetoxyetyl/cyklopentyl] hexanové kyseliny. Pro C₁₅H₂₄O₅ /mol. hmotnost 284,3/ bylo vypočteno: 63,36 % C, 8,51 % H; nalezeno: 62,98 % C, 8,70 % H. Infračervené spektrum: 1 365, 1 455, 1 710, 1 730, 3 000 cm⁻¹; ¹H-NMR spektrum /v -hodnotách/: 0,72-1,10 /-CH₃/; 1,10-1,65 /-CH₂-/; 2,07 /CH₃CO-/; 3,96-4,24 /-CH₂O-/; 9,30 /-COOH/.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

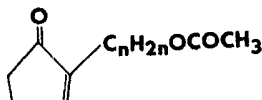
1. 2-[3-oxo-2-/2-acetoxyalkyl/cyklopentyl] alkanová kyselina obecného vzorce I,



/I/

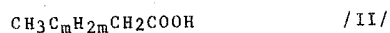
kde n je 2 až 12 a m je 0 až 15.

2. Způsob výroby 2-[3-oxo-2-/2-acetoxyalkyl/cyklopentyl] alkanové kyseliny obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se na 2-/2-acetoxyalkyl/-2-cyklopentan-1-on obecného vzorce III,



/III/

kde n je 2 až 12, působí alkanovou kyselinou obecného vzorce II,



kde m je 0 až 15, ve 4 až 20 násobném molárním přebytku za přítomnosti iniciátoru radikálových reakcí při teplotě v rozmezí 70 až 200 °C.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se jako iniciátoru použije zdroje uvolňujícího radikály, například organických peroxidů, azobisisobutyronitrilu, kyslíčků mědi nebo stříbra nebo ultrafialového záření.