



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

226906

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 307/83

[22] Přihlášeno 19 06 81

[21] [PV 4648-81]

[40] Zveřejněno 28 01 83

[45] Vydáno 15 05 86

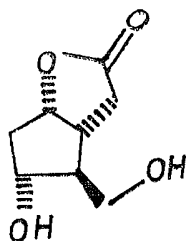
(75)
Autor vynálezu

STANĚK JAN ing. CSc., PRAHA, ŠPAČEK MIROSLAV ing. CSc., DOLANSKÝ
VLADISLAV ing., ČAPEK ANTONÍN ing., NERATOVICE, KUBELKA
VLADISLAV RNDr. CSc., MOSTECKÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc., DĚDEK VÁCLAV
prof. ing. CSc., PALEČEK JAROSLAV ing. CSc., PRAHA, ŽÁK BOHUMIL
ing., NERATOVICE

[54] Způsob výroby (3 α ,4 β ,5 α ,6 α)hexahydro-5-hydroxy-4-
-hydroxymethyl-H-cyklopenta(b)furan-2-onu

1

Vynález se týká způsobu výroby (3 α ,4 β ,5 α ,6 α)hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta(b)furan-2-onu vzorce I,

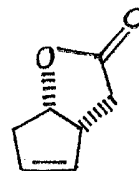


(I)

Tato sloučenina, označovaná v literatuře jako „Coreyho lakton“ je klíčovým a rozhodujícím meziproduktem využívaným při syntéze všech základních typů prostaglandinů a jejich derivátů modifikovaných v obou postranních řetězcích. Sloučenina vzorce I byla připravena řadou postupů, z nichž většina vyžaduje mnoho relativně obtížných syntetických štěpů. V řadě případů je nutné jednotlivé meziprodukty izolovat pomocí chromatografických metod [viz např.: J. S. Bindra, A. Grodski, T. K. Schaaf, E. J. Corey: J. Am. Chem. Soc. **95**, 7522 (1973); K. Inone, I. Sakai: Tetrahedron Lett. 1977, 4063; E. J.

2

Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Hubert: J. Am. Chem. Soc. **91**, 5675 (1969); K. G. Paul, F. Johnson, F. Favara: J. Amer. Chem. Soc. **98**, 1285 (1976); A. Fischli, M. Klaus, H. Mayer, P. Schönholzer, R. Rüzg: Helv. Chim. Acta **58**, 564 (1975); Čs. autorské osvědčení č. 211 527 a 226 905, Maď. pat. spis 173 711]. Určité zjednodušení syntézy látky I přineslo využití relativně dostupného (3,3 α ,6,6 α)tetrahydro-2H-cyklopentan-(b)furan-2-onu [P. A. Grieco a spol. J. Org. Chem. **37**, 2363 (1972)]; vzorce II,

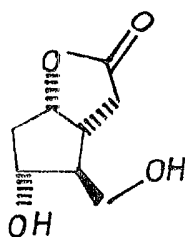


(II)

Ve výše citovaném maďarském patentu se provádí reakce tak, že se na lakton vzorce II působí formaldehydem (Prinsova reakce) v přítomnosti kyseliny trichlor- nebo trifluoroctové za katalýzy silnou anorganickou kyselinou, jako je kyselina sírová nebo fosforečná, za zvýšené teploty v některých pří-

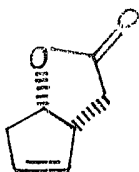
padech v zatavené trubici. Z uvedeného je zřejmé, že tento způsob provedení má řadu nevýhod: Používá agresivních a zdraví škodlivých halogenovaných kyselin, provádí reakce v zatavených nádobách a v neposlední řadě katalýza silnými anorganickými kyselinami. Za těchto podmínek dochází ke zvýšenému rozkladu [karbonizaci] reakčních složek, což ztěžuje izolaci žádaného produktu a tím i jeho výtěžky. Také relativně dlouhá reakční doba snižuje ekonomickou výhodnost uvedeného postupu.

Na tento postup navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu, který uvedené nedostatky odstraňuje. Podstata způsobu výroby (3 α ,4 β ,5 α ,6 α)hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta(b)furan-2-onu vzorce I



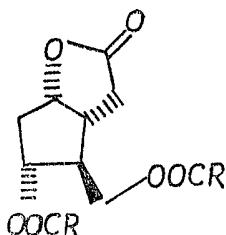
(I)

podle vynálezu spočívá v tom, že se na nasycený γ -lakton vzorce II



(II)

působí v bezvodém prostředí paraformaldehydem v roztoku alifatické karboxylové kyseliny s 1 až 3 atomy uhlíku za katalytického působení bezvodých halogenidů dvojmocných a trojmocných kovů, jako chloridu železitého, hlinitého, zinečnatého, bromidu železitého, fluoridu antimonického a chloridu cíničitého, při teplotě 40 až 120 °C. Tímto postupem se připraví diacyl γ -lakton obecného vzorce III,



(III)

kde R značí vodík nebo alkyl obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku. Po jeho hydrolýze v kyselém nebo alkalickém prostředí, nebo kyselé katalyzovanou transesterifikací nižším alkoholem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku při teplotě 50 až 130 °C se získá žádaný laktondiol vzorce I.

Tento nový způsob výroby používá snadno dostupné a levné a z hygienicko-bezpečnostního hlediska bezpečné látky.

Při použití uvedených reakčních podmínek neprobíhá rozklad reakčních složek a značně se zvyšuje reakční rychlost. Tímto způsobem připravený diacyl γ -lakton obecného vzorce III se snadno izoluje z reakční směsi ve vysokém výtěžku 93 až 97 % v čisté formě, takže je možné použít ho bez čištění do dalšího reakčního stupně. Hydrolýzou provedenou za běžných a obecně známých podmínek, nebo s výhodou kyselé katalyzovanou transesterifikací nižším alifatickým alkoholem obsahujícím 1 až 3 atomy uhlíku se z diacyl γ -laktonu obecného vzorce III získá ve výtěžku nad 90 % žádaný „Coreyho alkohol“ obecného vzorce I.

Vynález je dokumentován následujícími příklady.

Příklad 1

K suspenzi 1,3 g paraformaldehydu a 0,5 g chloridu hlinitého ve 20 ml konc. kyseliny mravenčí byla za intenzivního míchání při teplotě místnosti přikapáno 1 g γ -laktonu vzorce II. Potom reakční směs byla zahřívána na teplotu 70 až 80 °C během 3 hodin a nakonec při této teplotě míchána ještě 10 hodin (průběh reakce byl kontrolován pomocí chromatografie na tenké vrstvě). Po odpaření kyseliny mravenčí na rotační vakuové odparce byl destilační zbytek rozpuštěn v 10 ml dichlorethanu, dichlormethanový roztok promyt 2 ml 2% roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysušen síranem hořečnatým a rozpouštědla odpařena. Bylo získáno 1,75 g (95 %) olejovitého bisformiátu obecného vzorce III, jehož hmotnostní spektrum je molekulární ion s hodnotou m/z 228 a dále významné fragmenty m/z 184 ($M^+ - CO_2$), m/z 154, 108, 82 a 43. V infračerveném spektru byly nalezeny charakteristické pásy formylvého seskupení 1738 cm^{-1} ν (C=O) v esteru a 1192 cm^{-1} ν (C—O) ve formiátu.

Příklad 2

Směs 1,0 g bisformiátu vzorce III byla rozpuštěna v 10 ml absolutisovaného methanolu a po přidání 0,2 g silné kyselého katexu na bázi sulfonovaného styrenového polymeru (Dowex 50) v $H^{(+)}$ cyklu byla reakční směs zahřívána k varu 2 hodiny. Konec reakce byl určen pomocí chromatografie na tenké vrstvě — eluční systém chloroform-methanol 9 : 1. Po ochlazení byl iontoměnič odfiltrován, rozpouštědla odpařena

ve vakuu a zbytek 0,7 g (92,3 %) byl produkt vzorce I. Totožnost produktu byla prokázána pomocí hmotnostního spektra se standardním preparátem s ionty m/z 173 ($M + 1$)⁺, m/z 124 ($M-18$), m/z 126 ($M-18-CO$) s metastabilním píkem m/z 103,1, odpovídající štěpení iontu ($M-18$)⁺-CO.

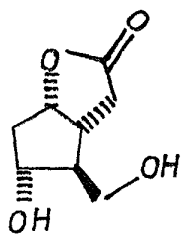
Příklad 3

K suspenzi 4 g paraformaldehydu, 0,9 g chloridu železitého ve 35 ml ledové kyseli-

ny octové bylo za intenzivního míchání přidáno 3,2 g γ -laktону vzorce II. Po analogickém zpracování reakční směsi bylo získáno 5,58 g olejovitého bisacetátu obecného vzorce III ($R = CH_3$), jehož struktura byla potvrzena hmotnostním spektrem — molekulární ion s hodnotou m/z 256 a fragmenty ($M-CH_3CO$). V infračerveném spektru byly nalezeny charakteristické pásy 1736 cm^{-1} , co odpovídá ν ($C=O$) v esteru a 1242 cm^{-1} , odpovídá ν ($C-O$) v acetátu.

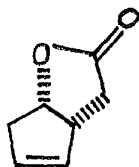
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby (3 α ,4 β ,5 α ,6 α)hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta(b)furan-2-onu vzorce I.



(I)

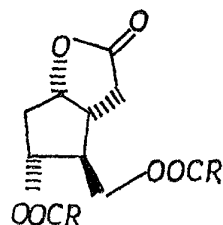
vyznačený tím, že se na nenasycený γ -laktón vzorce II



(II)

působí v bezvodém prostředí paraformaldehydem v roztoku alifatické kyseliny, obsa-

hující 1 až 3 atomy uhlíku za katalýzy halogenidů dvoj- a trojmocných kovů, například chloridu železitého, hlinitého, zinečnatého, cínčitého, bromidu železitého, nebo fluoridu antimonitického, při teplotě 40 až 120 °C za vzniku diacyl γ -laktónu obecného vzorce III,



(III)

kde R značí vodík nebo alkyl obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, který se hydrolyzuje v kyselém nebo alkalickém prostředí nebo transesterifikuje za použití kyselého katalyzátoru nižším alkoholem s 1 až 4 atomy uhlíku při teplotě 50 až 130 °C.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se při transesterifikaci použije jako kyselý katalyzátor iontoměnič v $H^{(+)}$ cyklu.