



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

223403
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 28 04 80
(21) [PV 2976-80]

(40) Zveřejněno 28 01 83

(45) Vydáno 15 03 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D:307/93
//C.07 C:177/00

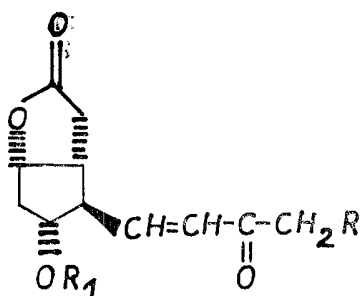
(75)
Autor vynálezu

ČAPEK ANTONÍN ing., NERATOVICE, STANĚK JAN ing. CSc., PRAHA,
ŠPAČEK MIROSLAV ing., DOLANSKÝ VLADIMÍR ing. CSc., NERATOVICE,
VOTAVA VLADIMÍR ing., STIBOR IVAN ing. CSc., ČAPEK KAREL ing.
CSc., PALEČEK JAROSLAV ing. CSc., JEŽEK KAREL dr. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby meziproduktů pro přípravu derivátů prostadienové kyseliny

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby důležitých meziproduktů pro přípravu biologicky aktivních derivátů prostadienové kyseliny, jako „enonů“ obecného vzorce II



(II)

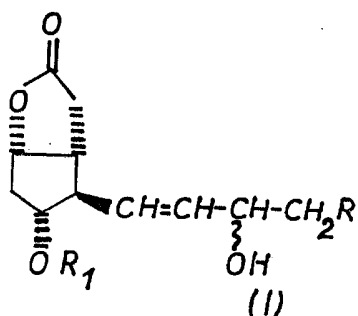
kde R představuje zbytek



2

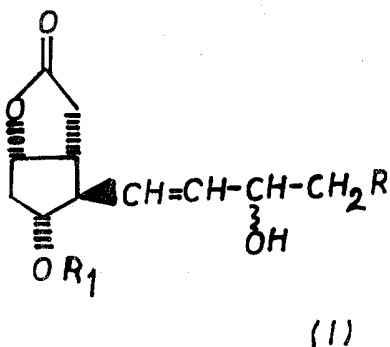
v němž X je halogen a n celé číslo 0 až 3,
R₁ je skupina —CO—R₂, kde R₂ je fenyl substituovaný fenylem, nebo fenylkarbamoyl.

V syntézách derivátů prostaglandinu využívajících tzv. Coreyho cesty [E. J. Corey Ann N. Y. Acad. Sci., 180, 24 [1971]] je jedním z klíčových momentů redukce „enonu“ vzniklého při zavedení ω-řetězce do molekuly Horner-Emmonsovou modifikací Wittigovy reakce. Ketonická skupina „enonu“ je na budoucím patnáctém atomu uhlíku derivátu prostadienové kyseliny. Při další redukci, například borohydridem sodným nebo zinečnatým vzniká směs [1:1] epimeru 15 S a 15 R, jak bylo popsáno při syntéze PGF_{2α} [E. J. Corey a kol., J. Am. Chem. Soc., 90, 3247 [1968] a F. Kienzle a kol., J. Org. Chem., 38, 3440 [1973]]. I když některé látky lze redukovat selektivně při nízkých teplotách speciálními hydridy [E. J. Corey a kol., J. Am. Chem. Soc., 94, 8646 [1972]], jako je například Selectride (diisobutylthiomborohydrid), je problém využití 15 R epimeru tzv. „enolu“ obecného vzorce I



kde symboly R a R₁ mají výše uvedený význam, nadále velmi aktuální, neboť představuje možnost téměř zdvojnásobit výtěžek, což je lákavé zejména u látek, které jdou obtížně redukovat selektivně (například „enony“ obecného vzorce II), nebo má-li redukce malou selektivitu. Směs 15 S a 15 R epimerů „enolu“ lze rozdělit chromatograficky na žádaný 15 S a nežádoucí 15 R epimer.

Výše uvedené nedostatky odstraňuje postup podle vynálezu, který spočívá v tom, že 15 R epimer „enolu“ obecného vzorce I



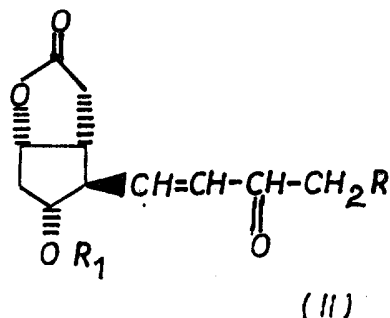
kde R představuje zbytek



přičemž

X je halogen a n je celé číslo 0 až 3,
R₁ je skupina —CO—R₂, kde R₂ je fenyl

substituovaný fenylem, nebo fenylkarbamoyl, se výhodně oxiduje tzv. Jonesovým činidlem v acetonu nebo jiném nízkovroucím ketonu při teplotách 223,2 až 273,2 K, s výhodou při 253 až 263 K. Oxidační reakcí vzniká „enon“ obecného vzorce II



kde symboly R a R₁ mají výše uvedený význam, který se podrobí další redukci na směs „enolů“.

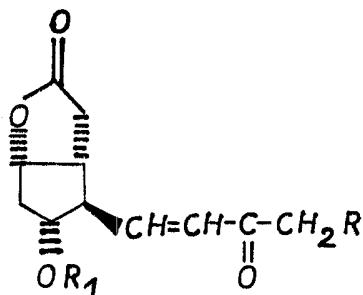
Tímto postupem se tedy využívá i veškerý 15 R epimer „enolu“, což zvýší celkový výtěžek syntézy dvojnásobně.

Příklad provedení

Do roztoku 3 g „enolu“ výše uvedeného obecného vzorce I, kde R je m-chlorfenoxyl a R₁ je p-fenylbenzoyl, ve 140 ml acetonu ochlazeného na 253,2 K bylo po kapkách přidáno 2,5 ml Jonesova činidla (0,58 g kysličníku chromového a 0,6 ml kyseliny sírové, doplněno 2,5 ml vodou) a po přidání mícháno 30 minut. Reakce byla zastavena přidáním 0,2 ml isopropylalkoholu, dále bylo přidáno 50 ml chloroformu a chromité soli odstraněny vytřepáním nasyceným roztokem NaCl. Organická vrstva byla vysušena síranem hořečnatým a rozpouštědlo vakuově odpařeno. Surový produkt (výtěžek 97 %) byl vyčištěn krystalizací ze směsi dichlormetanu a etheru. Bylo získáno 2,76 g (92 %) „enonu“ výše uvedeného obecného vzorce II s teplotou tání 422,2 až 424,2 K. Identita látky byla potvrzena hmotovou spektrometrií.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby meziproductů pro přípravu derivátů prostadienové kyseliny, jako „enonů“ obecného vzorce II

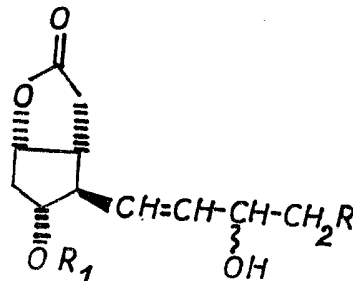


(II)

kde R představuje zbytek



příčemž X je halogen a n celé číslo 0 až 3, R1 je skupina $-\text{CO}-\text{R}_2$, kde R2 je fenyl substituovaný fenylem, nebo fenylkarbamoyl, vyznačený tím, že na 15 R epimer „enolu“ obecného vzorce I



(I)

kde symboly R a R1 mají výše uvedený význam, se působí Jonesovým činidlem v acetonu při teplotách 223,2 až 273,2 K, s výhodou při 253,2 až 263,2 K.