



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

233033

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 03 11 83  
(21) (PV 8118-83)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 49/513  
//C 07 C 177/00

(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 15 08 86

(75)  
Autor vynálezu

PROŠEK ZDENĚK ing., STANĚK JAN ing. CSc., PRAHA,  
VESELÝ IVAN ing. CSc., ROKYCANY, DRAHOŇOVSKÝ JAN RNDr.,  
SMÍD IVAN ing., NERATOVICE, VOTÁVA VLADIMÍR ing.,  
PALEČEK JAROSLAV doc. ing., CSc., KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc.,  
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54) Způsob výroby 7-acyloxymethyltricyklo/2,2,1,0<sup>2,6</sup>/heptan-2-onů

Vynález se týká způsobu výroby 7-acylo-  
xymethyltricyklo-/2,2,1,0<sup>2,6</sup>/heptan-2-onů  
obecného vzorce I, kde R značí alkyl ob-  
sahující 1 až 3 atomy uhlíku, oxidací  
příslušného hydroxyderivátu chlorem za  
přítomnosti heteroaromatické báze v prostře-  
dí halogenového alkanu obsahujícího 1 až  
3 atomy uhlíku při teplotě 10 °C až teplotě  
varu rozpouštědla při molárním poměru reakč-  
ních složek hydroxyesteru obecného vzorce  
II: chloru : heteroaromatické bázi 1 : 1  
až 3 : 2 až 6, načež se po ukončené oxida-  
ci přebytečný chlór odstraní reakcí se  
sekundárním alkoholem obsahujícím 3 až 6  
atomů uhlíku, přebytečná báze a její  
hydrochlorid se odstraní z reakční směsi  
postupným promýváním vodným roztokem anor-  
ganické kyseliny a hydrogenuhlíčitanu sodné-  
ho a organická vrstva se vysuší a po od-  
destilování rozpouštědla se získá produkt  
obecného vzorce I.

Tyto sloučeniny jsou významnými mezipro-  
dukty při výrobě prostaglandinů a jejich  
analogů.

Vynález se týká způsobu výroby 7-acyloxymetyltricyklo/2,2,1,0<sup>2,6</sup>/heptan-2-onů obecného vzorce I, kde R značí alkyl obsahující 1 až 3 atomy uhlíku. Sloučeniny obecného vzorce I jsou významnými meziprodukty při výrobě prostaglandinů a jejich analogů. Prostaglandiny tvoří v současné době skupinu prakticky nezastupitelných farmak v oblasti humánní medicíny, a to při léčení bronchitid, vředových chorob žaludku a dvanácterníku, chorob krevního oběhu, v gynekologii jako abortiva a při komplikovaných porodech. V oblasti veterinární medicíny při řízení říje hospodářských zvířat a indukci porodu u prasnic (viz např.: Chem. Eng. News 1982, Aug. 16, str. 30; v knize Advance in Pharmacological Research and Practice, Prostanoids (Ed.) V. Kecskemeti (Akadémis Kiado, Budapest, 1980; J. S. Bindra, R. Bindra v knize: Prostaglandin Synthesis, Academic Press, New York, 1977).

Doposud se ketoester obecného vzorce I získával oxidací odpovídajícího alkoholu obecného vzorce II, kde R má shora uvedený význam, oxidem chromovým v prostředí zředěné kyseliny sírové a acetonu. Tento postup má při průmyslové výrobě sloučeniny obecného vzorce I některé nevýhody. Za prvé, v kyselém prostředí dochází k částečné kyselé hydrolyze esteru, a tím ke snížení výtěžků žádaného produktu obecného vzorce I. Za druhé, jako oxidační činidlo je oxid chromový relativně drahý, přičemž odpadající chromité soli jsou značně toxické. Z technologického hlediska obtížné oddělení chromitých solí filtrací společně se značnými náklady na čištění odpadních vod činí tento proces jak z technologického, tak i ekonomického hlediska značně nevýhodný.

Na tento známý postup navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu, který nevýhody doposud známého postupu zcela odstraňuje. Podstata způsobu výroby ketoesteru I podle vynálezu spočívá v tom, že se oxidace hydroxylové skupiny v hydroxyesteru obecného vzorce II provádí chlorem za přítomnosti heteroaromatické báze v prostředí halogenového alkanu obsahujícího 1 až 3 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chlóru při teplotě 10 °C až teplotě varu použitého rozpouštědla, s výhodou 20 až 30 °C. Molární poměr reakčních složek látky II : chlór : heteroaromatické bázi je 1 : 1 až 3 : 2 až 6, s výhodou 1 : 1,5 až 2 : 3,0 až 3,5.

Jako heteroaromatické báze se s výhodou používá pyridin, chinolin a jeho alkylhomology. Průběh oxidace je možné sledovat pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu. Po ukončení oxidace (2 až 15 hodin) se nevyužitý chlór odstraní reakcí s přebytečným množstvím sekundárního alkoholu obsahujícím 3 až 6 atomů uhlíku, s výhodou 2-propanol nebo 2-butanol. Následujícím promytím reakční směsi vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a kuchyňské soli, se odstraní z reakční směsi přebytečná báze a její hydrochlorid. Organická vrstva se vysuší anorganickým sušidlem, jako MgSO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědla se oddestilují na rotační vakuové odparce. Takto získaný ketoester obecného vzorce I je dostatečně čistý (obsah 94 až 98 %) k dalším syntetickým stupňům. Destilací za sníženého tlaku je možné ze surového produktu získat analyticky čistý ketoester obecného vzorce I.

Způsob podle vynálezu je velmi jednoduchý, používá levných a snadno dostupných tuzemských činidel. Dále je velmi snadná izolace a vysoká čistota produktu s výtěžky nad 90 %. Minimální množství odpadajících zplodin činí tento způsob vysoce ekonomicky výhodný.

Vynález a jeho účinky jsou blíže znázorněny v následujících příkladech provedení, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

#### P ř í k l a d 1

##### 3-acetyloxymetyltricyklo/2,2,1,0<sup>2,6</sup>/heptan-3-on

10 g (55,0 mmol) acylhydroxyderivátu obecného vzorce II (R = CH<sub>3</sub>) bylo rozpuštěno v 80 ml 1,2-dichlorethanu a přidáno 17,7 g (223,9 mmol) pyridinu. Při teplotě 25 až 28 °C

a při míchání bylo přikapáno 161,6 ml (82 mmol, 0,51 M) roztoku chlóru, v 1,2-dichlorethanu během 20 minut. Reakční směs byla ponechána 10 hodin při teplotě místnosti, potom byl přebytek chlóru odstraněn přidáním 20 ml. isopropylalkoholu. Reakční směs byla dále zpracována protřepáním se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1 : 3 obj.), nasyceným roztokem hydrogenuhličitánu sodného a chloridem sodným. Organický podíl byl vysušen síranem hořečnatým a rozpouštědlo oddestilováno. Bylo získáno 9,3 g ketoesteru vzorce I ( $R = CH_3$ ) čistoty 94,5 % (stanoveno pomocí plynové chromatografie), jehož spektrální charakteristiky jsou identické se standardem.

#### Příklad 2

##### 7-Propionyloxymetyltricyklo/2,2,1,0<sup>2,6</sup>/heptan-2-on

K roztoku 21,5 g hydroxyderivátu obecného vzorce II ( $R = C_2H_5$ ) ve 150 ml dichlormetanu a 36 g chinolinu bylo při teplotě 25 až 30 °C za intenzivního míchání přidáno 324,2 ml dichlormetanového roztoku chlóru (koncentrace 0,52 M) během 15 minut. Po analogickém zpracování reakční směsi jako v příkladu 1 (rozklad byl proveden 28 ml 2-butanolu) bylo získáno 18,75 g produktu, který obsahoval podle vysokotlaké kapalinové chromatografické analýzy 95,2 % ketoesteru obecného vzorce I, kde  $R = C_2H_5$ . Spektrální charakteristiky (hmotnostní a infračervená spektra) jsou v soulase s navrženou strukturou.

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 7-acyloxymetyltricyklo/2,2,1,0<sup>2,6</sup>/heptan-2-onů obecného vzorce I, kde R značí alkyl obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, oxidací hydroxyderivátu obecného vzorce II, kde R má shora uvedený význam, vyznačený tím, že se jako oxidační činidlo použije chlór za přítomnosti heteroaromatické báze v prostředí halogenovaného alkanu obsahujícího 1 až 3 atomy uhlíku při teplotě 10 °C až teplotě varu rozpouštědla při molárním poměru reakčních složek hydroxyesteru obecného vzorce II : chlóru : heteroaromatické bázi 1 : 1 až 3 : 2 až 6, s výhodou 1 : 1,5 až 2 : 3,0 až 3,5, načež se po ukončené oxidaci přebytečný chlór odstraní reakcí se sekundárním alkoholem obsahujícím 3 až 6 atomů uhlíku, přebytečná báze a její hydrochlorid se odstraní z reakční směsi postupným promýváním vodným roztokem anorganické kyseliny a hydrogenuhličitánu sodného a organická vrstva se vysuší a po oddestilování rozpouštědla se získá produkt obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako heteroaromatická báze použije pyridin, chinolin a jejich alkylderiváty.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako halogenované alkanu použijí alkanu obsahující 2 až 4 atomy chlóru, jako tetrachlormetan, chloroform, dichlormetan nebo 1,2-dichlorethan.

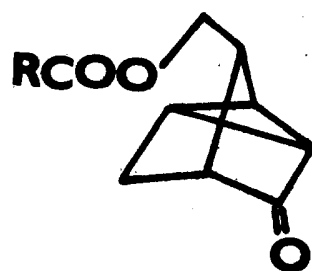
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se oxidace provádí při teplotě 20 až 30 °C.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako alkohol použije 2-propanol, 2-butanol nebo cyklohexanol.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako anorganická kyselina použije kyselina chlorovodíková, bromovodíková nebo sírová.

233033

**I**



**II**

