



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217 347

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 25 09 80
(21) PV 6485-80

(51) Int. Cl.³ C 07 C 307/93
(C 07 C 307/93, 307/935)
C 07 C 177/00

(40) Zveřejněno 26 03 82
(45) Vydáno 01 08 85

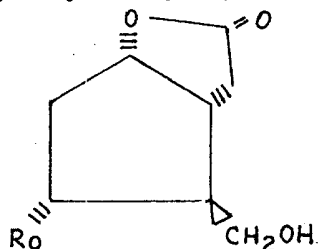
(75)
Autor vynálezu

ČAPEK KAREL ing.CSc., STANĚK JAN RNDr.CSc.,
PALEČEK JAROSLAV ing.CSc., VESELÝ IVAN ing.CSc.,
STIBOR IVAN ing.CSc., KUBEIKA VLADISLAV RNDr.CSc.,
DĚDEK VÁCLAV prof.ing.CSc., JARÝ JIŘÍ doc.ing.CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ prof.ing.DrSc., JEŽEK KAREL dr.CSc., PRAHA,
ČAPEK ANTONÍN ing., ČERNÝ MILOSLAV ing., NERATOVICE

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

Vynález se týká způsobu výroby derivátů (3a α , 4 β , 5 α , 6a α) (hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu). Podstata vynálezu spočívá v tom, že na (3a α , 4 β , 5 α , 6a α) hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-on působí trifenyhalogenmethan v organickém rozpouštědle za přítomnosti báze nebo přímo v heteroaromatickém aminu. Vzniklý trifenylmethylether se převede reakcí s odpovídajícími halogenidy nebo isokyanáty na aloučeninu, která v kyselém prostředí poskytne žádaný derivát. Na výchozí látku se může s výhodou 1,1 až 1,5 ekvivalenty trifenyhalogenmethanu v organických rozpouštědlech za přítomnosti báze nebo přímo v heteroaromatickém aminu, s výhodou piridinu, při teplotě -20 až -60 °C a produkt se izoluje krystalizací. Chránění sekundární hydroxylové skupiny se provede přebytkem činidla při teplotě 10 až 60 °C v zásaditém prostředí. Selektivní odštěpení trifenylmethylové skupiny se provádí pomocí iontoměníčů v H⁽⁺⁾ cyklu.

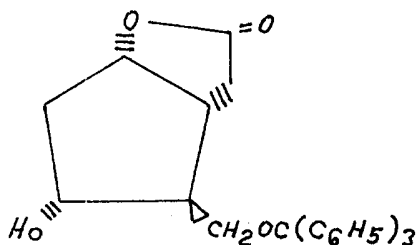
Vynález se týká způsobu výroby derivátů (3a α , 4 β , 5 α , 6a α) hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta b furan-2-onu obecného vzorce I



(I)

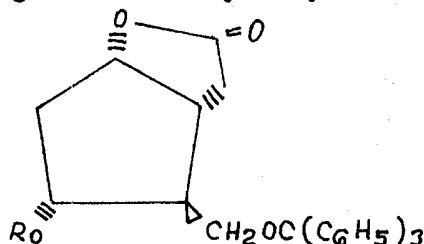
kde R je R¹CO skupina, kde R¹ značí alkyl a 1 až 16 atomů uhlíku, popřípadě dále substituovaných 1 až 6 skupinami hydroxylovými nebo 4-R²-C₆H₄-CO skupina, kde R² je vodík nebo fenyl, nebo 4-R²-C₆H₄NHCO- skupina, kde R² má shora uvedený význam nebo (R⁴)₃Si skupina, kde R⁴ je alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy. Tyto deriváty jsou významnými meziprodukty při syntézách biologicky účinných látek prostaglandinového a prostacyklinového typu.

Způsob podle vynálezu ze snadno dostupného (3a α , 4 β , 5 α , 6a α) -hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta[b]-furan-2-onu vzorce Ia, který odpovídá výše uvedenému vzorci I, kde R=H. Podle vynálezu se na tuto látku působí trifenyhalogenmethanem v organickém rozpouštědle za přítomnosti báze nebo přímo v heteroaromatickém aminu, například pyridinu a jeho alkylderivátech. Při této reakci vstupuje objemná skupina trifenylmethylová výhradně na primární hydroxylovou skupinu na uhlíkovém atomu 4 a tak vzniká ve vysokém výtěžku dobře izolovatelný, krystalický (3a α , 4 β , 5 α , 6a α) hexahydro-5-hydroxy-4-trifenylloxymethyl-2H-cyklopenta[b]-furan-2-on vzorce II



(II).

Látka vzorce II se potom převede obecně známými postupy, jako je například reakce s odpovídajícím acylhalogenidem nebo arylisokyanátem na sloučeninu obecného vzorce III



(III),

kde R má shora uvedený význam. V následujícím reakčním stupni se z látky vzorce III selektivně odštěpí v kyselém prostředí skupina trifenylmethylová. Při této reakci lze použít vedle anorganických a organických kyselin také iontoměníčů v H⁽⁺⁾ cyklu.

Uvedeným sledem reakcí je možno připravit jednoduchými postupy ze snadno dostupného (3a α , 4 β , 5 α , 6a α) -hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta[b]-furan-2-onu (obecný vzorec Ia) řadu látek obecného vzorce I, kde R má shora uvedený význam, které jsou pro další syntézy derivátů prostaglandinového nebo prostacyklinového typu nejvýhodnější jak z hlediska výtěžku, tak i z hlediska sterického průběhu reakcí.

Sloučenina vzorce Ia se připraví jednoduchou alkalickou hydrolýzou (3a α , 4 β , 5 α , 6a α)-hexahydro-5-) 1,1'-bifenyl-4-karbonyl (oxy-4-)1,1'-bifenylkarbonyl) oxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu, který se získává jako vedlejší produkt při syntéze meziproduktů prostaglandinu podle známého postupu.

Vynález a jeho účinky jsou uvedeny na konkrétních příkladech provedení, které jsou pouze ilustrativní a nijakým způsobem neomezuji rozsah předmětu vynálezu.

Příklad 1

(3a α , 4 β , 5 α , 6a α)hexahydro-5-hydroxy-4-trifenyloxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-on (sloučenina vzorce II)

K roztoku 1,00 g (5,8 mmol) výchozí látky vzorce Ia, v 15 ml pyridinu bylo přidáno 1,78 g (6,39 mmol, tj. 1,1 ekv.) trifenylchlormethanu a reakční směs ponechána při teplotě místnosti 24 hod. Po této době podle chromatografie na tenké vrstvě silikagelu (systém chloroformmethanol 100:2) z reakční směsi vymizel výchozí materiál. K reakční směsi bylo přidáno několik kapek vody a po 2 hod. stání 150 ml chloroformu. Chloroformový roztok byl postupně vytřepáván studenou 10 % kyselinou sírovou (do kyselé reakce vodné vrstvy), vodou, 1 % roztokem hydrogenuhličitanu sodného a opět vodou. Po vysušení síranem hořečnatým a odpaření rozpouštědla byl získán krystalický odparek, jehož překrystalováním ze směsi ethanol-petrolether bylo získáno 1,99 g (4,81 mmol, tj. 83 %) látky vzorce II s teplotou tání 135 °C. Pro $C_{27}H_{26}O_4$ (414,5) vypočteno : 78,24 % C, 6,32 % H, nalezeno : 77,99 % C, 6,41 % H, v IČ spektru (chloroform) byl přítomen pás při 3,627 cm^{-1} (sekundární OH skupina), v hmotovém spektru málo intenzivní molekulární ion při m/e 414, dále ionty při m/e 337/ M^+ -77), při 243 (M^+ -77-77-17) atd.

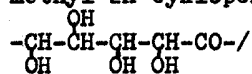
Příklad 2

(3a α , 4 β , 5 α , 6a α)hexahydro-5-(1,1'-bifenyl-4-karboxyl)-oxy-4-trifenyloxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-on (sloučenina obecného vzorce III, kde $R=4-C_6H_4-CO-$).

K roztoku 500 mg (1,21 mmol) trifenylderivátu vzorce II v 5 ml bezvodného pyridinu bylo přidáno 338 mg (1,56 mmol) chloridu kyseliny p-fenylbenzoové a reakční směs ponechána 24 hod. při teplotě místnosti. Potom byla rozložena několika kapkami vody a po 1 hod. stání zředěna 50 ml chloroformu. Chloroformový roztok byl postupně vytřepáván studenou 10 % kyselinou sírovou, vodou, 1% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a opět vodou, vysušen síranem hořečnatým a odpařen do sucha. Krystalický odparek byl zbaven kyseliny p-fenylbenzoové (rezultující z nadbytku chloridu) filtrací jeho chloroformového roztoku přes sloupeček 5 g kyslíčnicku hlinitého. Po odpaření chloroformu bylo získáno 600 mg (1,01 mmol), 83 % derivátu obecného vzorce III, kde $R=4-C_6H_5-C_6H_4-CO-$, který byl k analýze krystalován ze směsi dichlormethan-petrolether, měl teplotu tání 193 až 195 °C. Pro $C_{40}H_{34}O_5$ (594,7) vypočteno : 80,78 % C, 5,76 % H, nalezeno: 80,56 % C, 6,01 % H; v IČ spektru této látky nebyla přítomna OH skupina, intenzivní absorpční pásy byly při 1 770 cm^{-1} /-C=O pětičlenného laktonu/, při 1 720 cm^{-1} /-C=O skupina seskupení $4-C_6H_4-C_6H_5-CO-$ / a při 1 610 a 1 490 cm^{-1} /aromatické jádro/.

Příklad 3

/3a α , 4 β , 5 α , 6a α / hexahydro-5-/2;3;4;5;6- penta-O-acetyl-D-glukonoyloxy/-4-trifenyloxy-methyl-2H-cyklopenta-[b]furan-2-on/ sloučenina obecného vzorce III, kde R = HOCH₂-



K roztoku 500 mg /1,21 mmol/ tritylderivátu vzorce II ve 20 ml bezvodého 1,2-dichlor-ethanu bylo přidáno 620 mg /1,46 mmol, tj. 1,2 ekv./chloridu kyseliny 2,3,4,5,6-penta-O-acetyl-D-glukonové a potom po kapkách čerstvě destilovaný trimethylamin do trvale alkalické reakční směsi; již během přidávání trimethylaminu se začal vylučovat krystalický hydrochlorid trimethylaminu. Po 24 hod. byla reakční směs protřepána 2 x 15 ml vody a po vysušení síranem hořečnatým byl dichlormethanový roztok odpařen na sirup, který byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu (eluční roztok směs benzen-ethanol 100:2). Bylo získáno 680 mg chromatograficky čistého produktu ve formě bezbarvého sirupu. V jeho NMR spektru bylo přítomno 15 protonů CH₃CO-skupiny v oblasti kolem 2,05 a 15 protonů na aromatickém jádře v oblasti 7,2 až 8,1 δ / δ v ppm, vnitřní standard tetranethylsilan/.

Příklad 4

/3a α , 4 β , 5 α , 6a α / hexahydro-5-fenylkarbamoyloxy-4-trifenyloxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-on/sloučenina obecného vzorce III, kde R = C₆H₅NHCO-/

K roztoku 500 mg /1,21 mmol/ látky v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu bylo přidáno 173 mg /1,45 mmol/, tj. 1,2 ekv. fenylisokyanátu a několika kapěk triethylaminu; reakční směs byla ponechána stát přes noc, potom byla odpařena dosucha, zbytek rozpuštěn v chloroformu a chloroformový roztok protřepán vodou. Po vysušení síranem hořečnatým a odpaření chloroformu byl získán produkt obecného vzorce III, kde R = C₆H₅NHCO- ve formě sirupu, který stáním při teplotě místnosti ztuhl.

Příklad 5

/3a α , 4 β , 5 α , 6a α / hexahydro-5-/1-bifenyl-4-karbonyl/oxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-on/ sloučenina obecného vzorce I, kde R = 4-C₆H₅-C₆H₄-CO-/

K roztoku 400 mg /0,672 mmol/ látky obecného vzorce III kde R = 4-C₆H₅-C₆H₄-CO/ v 10 ml acetonu byl přidán 1 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a reakční směs ponechána stát přes noc při teplotě místnosti; druhý den byla zahřívána 4 hod. 40 °C, kdy podle chromatografie na tenké vrstvě silikagelu/systém chloroform-ethanol 100:1/ vymizel veškerý výchozí materiál. Reakční směs byla potom zneutralizována pevným hydrogenuhličitanem sodným, odpařena do sucha a odparek zfiltrován v benzenovém roztoku přes sloupeček z 10 g silikagelu. Sloupec silikagelu byl promyt ještě 50 ml benzenem, do něhož přešel trifenylmethanol, na sloupci zachycený produkt byl vymyt směsí benzen-ethanol 100:5. Bylo získáno 217 mg 0,616 mmol, 92 % /esteru obecného vzorce I, kde R = 4-C₆H₅-C₆H₄-CO-, jehož teplota tání, IČ a hmotová spektra byla totožná se spektrem autentického materiálu.

Příklad 6

/3a α , 4 β , 5 α , 6a α / hexahydro-5-fenylkarbamoyloxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-on /sloučenina obecného vzorce I, kde R = C₆H₅NHCO-/

Roztok 300 mg /0,56 mmol/ karbamoylderivátu obecného vzorce III, kde $R=C_6H_5NHCO$ v 15 ml acetonu a 1 ml vody byl míchán při 30 °C a 1 ml Dowexu 50 WX/H⁺/ 4 hodiny. Potom byl iontoměníč odfiltrován, promyt acetonem a spojené filtráty odpařeny do sucha. Odparek byl zpracován stejně, jak je popsáno v příkladu 5, tj. filtrací přes sloupec silikagelu. Amorfni produkt obecného vzorce I, kde $R=C_6H_5NHCO$ -, získaný v 83% výtěžku, se shodoval /R_F hodnota, IČ, NMR, hmotová spektra/ s autentickým preparátem.

Příklad 7

/3a α , 4 β , 5 α , 6a α /hexahydro-5-/1,1'-bifenylkarbamoyl/oxy-4-trifenyloxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-on/ sloučenina obecného vzorce III, kde $R=C_6H_5C_6H_4NHCO$ / K roztoku 1 000 mg /2,42 mmolu/ sloučeniny vzorce II v 35 ml bezvodého tetrahydrofuranu bylo přidáno za míchání 587 mg /3 mmoly/ p-fenylfenylisokyanátu a 0,1 g 1-azabicyklo /2,2,2/oktanu. Po 12 hodinách míchání při teplotě 25 ± 5 °C byla reakční směs ponechána přes noc v klidu a zpracována jako v příkladu 4. Bylo získáno 1 432 mg produktu obecného vzorce III, kde $R=C_6H_5C_6H_4NHCO$ - s teplotou tání 76 až 78 °C. Hmotová spektra jsou v souladu s navrženou strukturou.

Příklad 8

/3a α , 4 β , 5 α , 6a α /hexahydro-5-1,1'-bifenylkarbamoyl/-oxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-on/ sloučenina obecného vzorce I, kde $R=C_6H_5C_6H_4NHCO$ -/ k 1 200 mg látky obecného vzorce III, kde $R=C_6H_5C_6H_4NHCO$, v 60 ml acetonu, 5 ml vody a 5 ml Dowexu 50 WX /H⁺/ bylo mícháno 4 hodiny při teplotě 30 ± 5 °C. Po odfiltrování iontoměníče byla reakční směs zpracována jako v příkladu 6. Byl získán olejovitý produkt obecného vzorce I, kde $R=C_6H_5C_6H_4NHCO$, který krystalicky ztuhl. Spektrální data jsou v souladu s navrženou strukturou.

Příklad 9

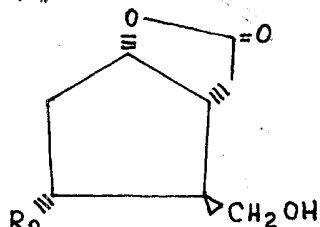
/3a α , 4 β , 5 α , 6a α /hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-on (sloučenina vzorce Ia)

Směs 2 g

/3a α , 4 β , 5 α , 6a α /hexahydro-5-1,1'-bifenylkarbamoyl/oxy-4-/1,1'-bifenylkarbamoyl/oxy-methyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-on, 10 ml 1,2 dichlorethanu, 100 ml methanolu a 2 g uhličitanu draselného byla při teplotě místnosti míchána 8 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Po ukončení reakce byla reakční směs zneutralizována zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /1:1/, vyloučené anorganické soli odsáty a promyty chloroformem. Spojené podíly byly odpařeny do sucha a zfiltrány na sloupci silikagelu, z něhož se nejdříve vymyje p-fenylbenzoan methylnatý a potom směsí chloroform-ethanolu /10:1/ čistý produkt vzorce Ia ve výtěžku 92 až 95 %. Hmotové a NMR spektrum jsou v souladu s navrženou strukturou.

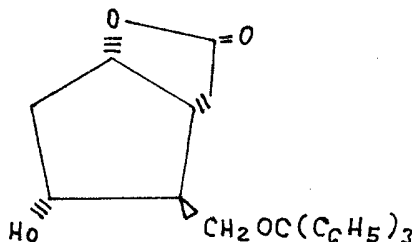
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů /3a α , 4 β , 5 α , 6a α /hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-onu obecného vzorce I

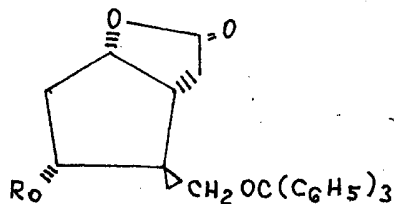


/I/

kde R značí skupinu R^1CO , kde R^1 je alkyl s 1 až 16 atomy uhlíku, případně dále substituovaných 1 až 6 skupinami hydroxylovými, $4-R^2-C_6H_4NHCO$ skupinu kde R^2 má shora uvedený význam nebo $R^4/3Si$ skupinu, kde R^4 je alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, jako mezi-produktů pro výrobu prostaglandinu, vyznačený tím, že se na /3a α , 4 β , 5 α 6a α / hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta[b]furan-2-on vzorce Ia, který odpovídá výše uvedenému obecnému vzorci I, kde $R=H$, působí trifenylhalogenmethanem v organickém rozpouštědle za přítomnosti báze nebo přímo v heteroaromatickém aminu, načež se vzniklý trifenylmethylether vzorce II



převeďte reakcí s organickými halogenidy nebo isokyanáty obsahujícími zbytky s významy pro výše uvedený substituent R na sloučeninu obecného vzorce III



/III/

kde R má shora uvedený význam, z které se v kyselém prostředí selektivně odštěpí skupina trifenylmethylová za vzniku výše uvedeného produktu obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se na výchozí látku vzorce Ia působí 1,1 až 1,5 ekvivalenty trifenylhalogenmethanu v organických rozpouštědlech za přítomnosti báze nebo přímo v heteroaromatickém aminu, s výhodou pyridinu, při teplotě -20 až 60 °C.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se chránění sekundární hydroxylové skupiny ve sloučenině vzorce II provádí přebytkem příslušného činidla při teplotě 10 až 60 °C v zásaditém prostředí.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že selektivní odštěpení trifenylmethylové skupiny ze sloučeniny vzorce III provádí pomocí iontoměníčů v $H^{+}/$ cyklu.