



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225034

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 11 02 82
(21) (PV 954-82)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 62/38
(C 07 C 62/38,
62/32)
//C 07 C 177/00

(40) Zveřejněno 25 03 83

(45) Vydáno 15 02 86

(75)
Autor vynálezu

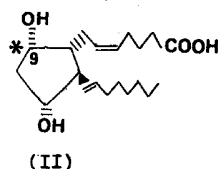
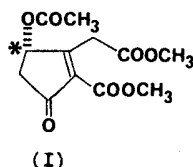
STANĚK JAN RNDr. CSc., JARÝ JIŘÍ doc. ing. CSc., ČAPEK KAREL ing. CSc.,
KUBEK VĚRA RNDr. CSc., PALEČEK JAROSLAV ing. CSc., PRAHA,
STIBOR IVAN ing. CSc., ROZTOKY, VESELÝ IVAN ing. CSc., ROKYCANY,
HERMÁNKOVÁ VĚRA ing., KEFURTOVÁ ZDENA ing., PRAHA, ČAPEK ANTONÍN ing.,
ČERNÝ MILOSLAV ing., NERATOVICE, JEŽEK KAREL dr. CSc.,
DĚDEK VÁCLAV prof. ing. CSc., MOSTECKÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob výroby metylesteru kyseliny /S/-5-acetyloxy-2-methoxykarbonyl-
-3-oxo-1-cyklopenten-1-octové

Vynález se týká způsobu výroby metylesteru kyseliny /S/-5-acetyloxy-2-methoxykarbonyl-
-3-oxo-1-cyklopenten-1-octové vzorce I



popřípadě jeho enantiomeru nebo jejich racemické směsi, které jsou cenným meziproduktem při syntéze opticky aktivních prostaglandinů se stejným prostorovým uspořádáním skupin na jednotlivých asymetrických centrech, jako mají přirozené prostaglandiny. Na rozdíl od ostatních běžně užívaných syntéz prostaglandinů vycházejících z achirálních sloučenin, je přístup užívaný tituluji chirální sloučeniny jednodušší, asymetrický uhlíkový atom se správnou absolutní konfigurací přítomný v molekule se zabuduje jako C-9 do základního skeletu prostaglandinů (viz např. prostaglandin F₂alfa vzorce II ve schématu



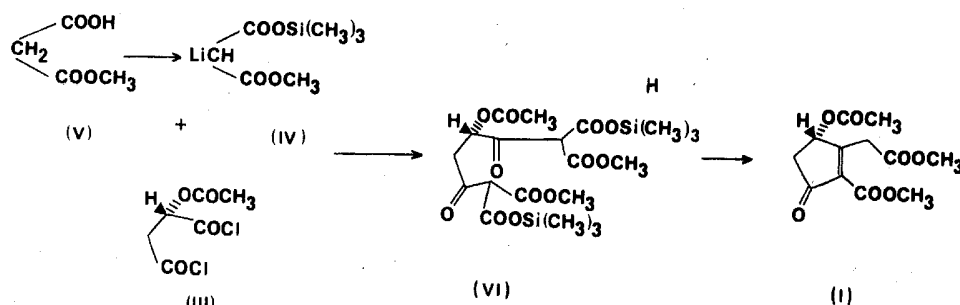
Postup tedy nevyžaduje žádné dělení racematů na opticky aktivní antipody, což je náročná separační operace, při které ztráty produktu jsou minimálně padesátiprocentní.

Dosevední postup výroby uvedené látky vzorce I vycházel z /S/-/-2-acetyloxysukcinylochloridu, který se reakcí s přibližně pěti ekvivalenty soli monomylesteru kyseliny malonové typu $\text{MgBrCH/COOCH}_3/\text{COOMgBr}$ v tetrahydrofuranu následovanou dekarboxylací převedl na metylester kyseliny /S/-3,6-dioxo-4-acetyloxyoktandiandové, který se cyklizoval na titulní sloučeninu (J. Amer. Chem. Soc. 98, /1976/). Tento způsob výroby beta-ketoesteru z chloridu kyseliny, spojený s prodloužením uhlíkatého řetězce chloridu kyseliny vždy o dva uhlíkové atomy, vede sice k požadovanému produktu s výtěžkem až 50 %, má ale své experimentální nevýhody.

Na přípravu soli monomylesteru kyseliny malonové je zapotřebí minimálně 2 ekvivalenty Grignardova činidla, např. etylmagnesiumbromidu, na reakci jednoho molu /S/-/-2-acetyloxysukcinylochloridu je ho tedy zapotřebí minimálně 10 molů, z čehož polovina se použije na přechodné blokování karboxylové skupiny. S ohledem na omezenou rozpustnost hořečnatých solí je nutné pracovat s velkými objemy tetrahydrofuranu, rozpouštědla, které při provádění Grignardových reakcí tohoto typu má značné nevýhody. Stárnutí tetrahydrofuranu vede v první fázi k látkám aldehydicke povahy, které nejen že odebírají část činidel z reakce, ale poskytují navíc produkty, jejichž dělení od titulní látky je velice obtížné. Tento faktor je patrný u tetrahydrofuranu uchovávaného pod dusíkem za nepřítomnosti světla již několik hodin po destilaci, tetrahydrofuran uchovávaný déle než přibližně dva dny nelze již pro tuto reakci použít. Je tedy nutné reagovat v tetrahydrofuranu okamžitě po destilaci, což je při velkých množstvích experimentálně náročné.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob výroby podle vynálezu, spočívající v tom, že se na /S/-/-2-acetyloxysukcinylochlorid vzorce III nebo jeho enantiomer, popřípadě jejich racemickou směs působí 4 až 6 ekvivalenty lithné soli metyltrimetylsilylesteru kyseliny malonové vzorce IV, snadno dostupné z monomylesteru kyseliny malonové vzorce V reakcí s trimetylsilylochlorem a s n-butyllithiem (Org. Prep. Proced. Int. 10, 221 /1978/). Vzniklý acylmalonan vzorce VI působením vody snadno odštěpuje trimetylsilylovou chránicí skupinu za současné dekarboxylace a působením alkálií při pH 7 až 10 se získá přímo krystalický metylester kyseliny /S/-5-acetyloxy-2-metoxycarbonyl-3-oxo-1-cyklopenten-1-octové vzorce I ve výtěžku vyšším než 60 %. Reakce se provádí ve směsi éteru a dimetoxetanu, což je ve srovnání s dřívějším postupem využívajícím tetrahydrofuran podstatně výhodnější, navíc spotřeba rozpouštědel je nižší. Podstatně nižší je také spotřeba činidel nutných na přípravu aniontu derivátu kyseliny malonové.

Výše uvedené reakce při postupu podle vynálezu znázorňuje schéma:



Reakci lze provádět stejně dobře i s enantiomerním dichloridem acetylované kyseliny jablečné, tedy s (R/-/+/-2-acetyloxysukcinylochlořidem nebo s odpovídajícím racemátem. V tom případě je produktem /R/-5-acetyloxy-2-metoxykربول-3-oxo-1-cyklopenten-1-octan metylnetý, nebo opticky inaktivní, racemický derivát.

Jednoduchost a výhodnost postupu je patrná z následujícího příkladu provedení.

Roztok 94,5 g monomylesteru kyseliny malonové vzorce V byl rozpuštěn v 500 ml suchého éteru, přidáno bylo 64,5 ml suchého pyridinu a 96 g trimetylchlorsilanu. Po tříhodinové stání při teplotě místnosti byly krystaly hydrochloridu odfiltrovány, promyty 250 ml suchého éteru, filtrát ochlazen v atmosféře dusíku na -78°C . V průběhu 20 min bylo při této teplotě přikapáno 450 ml 1 M n-butyllithia v hexanu a směs byla za míchání ponechána při -78°C dalších 20 minut. V průběhu půl hodiny byl za této teploty přikapán roztok 19 g /S/-/-2-acetoxysukcinylochlořidu v 500 ml dimetoxyetanu, teplota ponechána vystoupit na $+20^{\circ}\text{C}$ a směs odstavena přes noc.

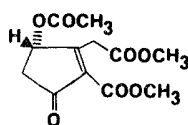
K žlutému roztoku bylo přidáno 150 ml vody a směs míchána 20 minut, rozpouštědla byla odpařena ve vakuu a zbytek rozpuštěn ve směsi 100 ml vody a 500 ml éteru. Po oddělení byla vodná vrstva vytřepána ještě 2x 500 ml éteru, spojené organické podíly vytřepány 100 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové, vodou a opatrně protřepány vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (27 g v 400 ml vody).

Organický podíl po protřepání s 50 ml nesyčeného vodného roztoku chloridu sodného byl vysušen síranem hořečnatým a odpařen na sirup (19 g), který byl okamžitě rozpuštěn v 150 ml éteru a nalit do intenzívně míchaného roztoku 8 g uhličitanu sodného v 250 ml vody, pH 8 až 8,5. Po hodině byly vrstvy odděleny, éterický roztok vytřepán 50 ml vody a spojené vodné filtráty okyseleny 2 N kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 až 3. Produkt byl z vodného prostředí vytřepán 3x 400 ml benzenu, benzenový podíl zneutralizován pevným hydrogenuhličitanem sodným a vysušen síranem hořečnatým. Po odpaření bylo získáno 16 g sirupu, který prokrystalizuje. Podle $^1\text{H-NMR}$ spektra obsahuje 85 % titulní sloučeniny. Malé množství méně čistého enonu (čistota přibližně 40 %, 2 g) bylo získáno vytřepáním zbylého vodného roztoku do éteru nebo chloroformu (3 x 200 ml) s následujícím analogickým zpracováním. Ze surového produktu (celkový výtěžek metylesteru kyseliny /S/-5-acetyloxy-2-metoxykربول-3-oxo-1-cyklopenten-1-octové je 60 %, počítáno na dichlorid acetylované kyseliny jablečné) krystaly byly odsáty, promyty éterem a překrystalizovány z chloroformu za nízké teploty; $[\alpha]_D^{20} = -12^{\circ}$ ($c=1,1$, chloroform), $[\alpha]_D^{20} = +34^{\circ}$ ($c=1,1$, pyridin); $^1\text{H-NMR}$ data (CDCl_3): 2,12 (3H, s, CH_3CO), 2,40 (1H, dd, $J_{a,b}=18\text{ Hz}$, $J_{a,c}=3\text{ Hz}$, H_a), 3,03 (1H, dd, $J_{a,b}=18\text{ Hz}$, $J_{b,c}=7\text{ Hz}$, H_b), 3,65 (1H, d, $J=17\text{ Hz}$, H-CH), 3,98 (1H, d, $J=17\text{ Hz}$, H-CH), 3,72 (3H, s, CH_3O), 3,85 (3H, s, CH_3O), 5,90 (1H, dd, $J_{a,c}=3\text{ Hz}$, $J_{b,c}=7\text{ Hz}$, OCH_c).

Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_7$ (270,2) vypočteno: 53,34 % C, 5,22 % H, nalezeno: 53,15 % C, 5,28 % H.

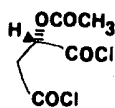
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby metylesteru kyseliny /S/-5-acetyloxy-2-metoxykربول-3-oxo-1-cyklopenten-1-octové vzorce I,



(I),

jeho enantiomeru, popřípadě jejich racemické směsi z /S/-/-2-acetyloxysukcinylnchloridu vzorce III



(III),

popřípadě jeho enantiomeru nebo jejich racemické směsi, vyznačující se tím, že se uvedené látky nechají reagovat se 4 až 6 ekvivalenty lithné soli metyltrimetylsilylesteru kyseliny malonové při teplotě od -80°C do $+30^{\circ}\text{C}$, na vzniklou reakční směs se působí vodou a po odštěpení trimetylsilylové skupiny se produkt obsažený v reakční směsi cyklizuje při pH 7 až 10.