



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225011

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 09 03 81
(21) (PV 1724-81)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 307/935
C 07 C 177/00
//A 61 K 31/557

(40) Zveřejněno 28 01 83

(45) Vydáno 15 02 86

(75)
Autor vynálezu

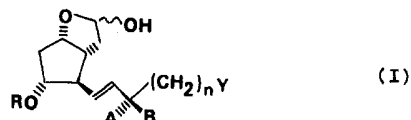
STANĚK JAN ing. CSc., PRAHA, EICHLER PAVEL ing., MĚLNÍK,
ČAPEK ANTONÍN ing., DOLANSKÝ VLADIMÍR ing. CSc., NERATOVICE,
VESELÝ IVAN ing. CSc., KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc.,
PALEČEK JAROSLAV ing. CSc., JEŽEK KAREL dr. CSc., PRAHA,
ČERNÝ MILOSLAV ing., NERATOVICE

(54) Způsob výroby substituovaných hexahydro-2H-cyklopenta/b/-furan-2-olů

Vynález se týká způsobu výroby substituovaných hexahydro-2H-cyklopenta(b)furan-2-olů a řeší otázku čistoty produktu a ekonomické hledisko. Podstata vynálezu spočívá v tom, že se na lakton nebo jeho C-15 epimer působí 1-alkoxybenzylhalogenidem v roztoku aromatického uhlovodíku za přítomnosti terciárního aminu při teplotě -20 až +40 °C v molárním poměru 1/2:1,0 až 1,1. Získá se chráněný lakton, který po redukci komplexním hydridem při teplotě -80 až +20 °C poskytne žádaný produkt.

Výše uvedeným způsobem vyráběné sloučeniny jsou významnými meziprodukty při syntéze prostaglandinu F₂ alfa a jeho analogů. Prostaglandiny jsou biologicky aktivní látky, používané v humánní i veterinární medicíně.

Vynález se týká způsobu výroby substituovaných hexahydro-2H-cyklopenta(b)furan-2-olů obecného vzorce I



kde Y značí alkyl nebo alkenyl s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž alkyl nebo alkenyl popřípadě obsahují 1 až 4 atomy fluoru nebo fenoxyskupinu, popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy halogenu jako je chlor, fluor, nebo trifluormethylovou skupinou nebo alkoxyskupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové skupině,

A je skupina OR nebo vodík

B je vodík, nebo skupina OR, přičemž platí, je-li A skupina OR, je B vodík a je-li A vodík je B skupina OR, kde R značí zbytek $R^2-C_6H_4-CHOR^1$, kde

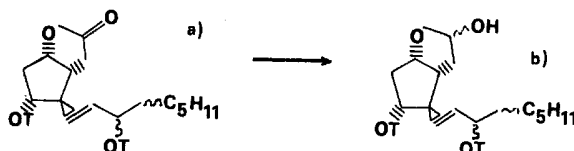
R^1 značí alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R^2 značí vodík nebo alkyl nebo alkoxy obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a

n je 1 až 6.

Sloučeniny tohoto obecného vzorce I jsou významnými meziprodukty při syntéze prostaglandinu $F_{2\alpha}$ a jeho analogů. Prostaglandiny jsou skupina v přírodě se vyskytujících hydroxylovaných nenasycených i nasycených mastných kyselin s vysokou biologickou účinností. V současné humánní i veterinární medicíně reprezentují prakticky nezastupitelnou skupinu se širokým spektrem účinnosti, například regulují endokrinní, nervový, zažívací, dýchací, reprodukční systém. Významných úspěchů bylo dosaženo ve veterinární medicíně při řízení říje u hovězího dobytka a regulaci porodů u prasnic.

V doposud známých způsobech výroby meziproduktů při syntéze prostaglandinu se postupuje tak, že se redukuje odpovídající laktondiol vzorce a na laktoldiol vzorce b modifikovaným komplexním hydridem buď ve formě s volnými hydroxylovými skupinami, nebo chráněnými ve formě etheru, acylderivátů nebo nejčastěji tetrahydropyranosidu, podle schématu.

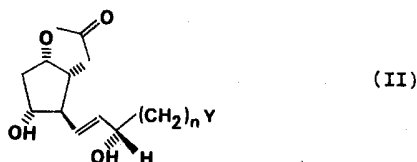


T značí vodík, trialkylsilyl- nebo tetrahydropyranosid).

Uvedené způsoby mají řadu nevýhod. K chránění OH skupiny se používá přebytku činidel, které znečišťují konečný produkt, a proto se musí před dalším reakčním stupněm izolovat a někdy čistit od nežádoucích vedlejších látek. Dále reakce se provádí ve velkém zředění za kontrolovaných podmínek (teplota) a mnohdy vyžaduje dlouhou reakční dobu.

Na tyto známé způsoby navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu, který nevýhody doposud známých postupů odstraňuje.

Podstata způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I spočívá podle vynálezu v tom, že se na sloučeninu obecného vzorce II



kde n a Y mají shora uvedený význam,

nebo její C-15 epimer (prostaglandinové číslování), působí 1-alkoxybenzylhalogenidem obecného vzorce III,

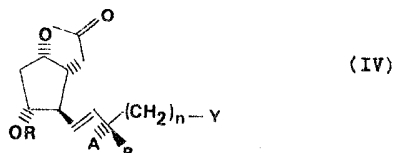


kde

R¹ a R² mají shora uvedený význam a

X značí halogen, s výhodou chlor nebo brom,

v roztoku aromatického uhlovodíku za přítomnosti terciárního aminu při teplotě -20 až +40 °C v molárním poměru 1/2:1,0 až 1,1. Žádaný produkt obecného vzorce IV



kde R, A, B a Y a n mají shora uvedený význam,

vznikne za uvedených podmínek během několika minut v prakticky kvantitativním výtěžku.

Dále se reakční směs promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného nebo draselného,

organická fáze se vysuší bezvodou anorganickou solí a použije se v dalším reakčním stupni

- redukci. Při této redukci komplexním hydridem s výhodou diisobutylaluminiumhydridem nebo

sodium bis-(2-methoxyethoxy)ethoxyaluminiumhydridem se laktonové seskupení v látce obecného vzorce IV převede na laktolové a získá se produkt výše uvedeného vzorce I.

Tuto reakci je možné provádět v rozmezí teplot -80 až +20 °C v molárním poměru složek 1:1 až 2,5.

Způsob chránění hydroxylových skupin podle vynálezu má výhodu v čistotě produktu, ve zkrácení reakční doby, úspoře rozpouštědel a energie na jejich odpaření a dalších reakčních činidel. Tím, že se reakce provádí prakticky jednostupňově, je výhodná i z ekonomického hlediska.

Postup podle vynálezu je ilustrován na několika příkladech provedení.

P ř í k l a d 1

(3a alfa,4beta)(1E, 3S⁺),5alfa,6a alfa)-(±)-4-(4-/3-chlorfenoxyl-3-/1-methoxybenzyloxy/-1-butenyl)-5-(1-methoxybenzyloxy)hexahydro-2H-cyklopenta/b/furan-2-on obecného vzorce IV, kde Y = OC₆H₄-mCl, R = A = C₆H₅CHOCH₃, B = H, n = 1, byl vyroben tímto způsobem:

K roztoku 1,35 g (4 milimoly) laktondiolu obecného vzorce II, kde Y = OC₆H₄-mCl, n = 13, a 1,3 g diisopropylethylaminu ve 100 ml toluenu se za míchání přikape roztok 1,4 g methoxybenzylchloridu v 10 ml toluenu tak, aby teplota reakční směsi nepřestoupila 25 °C. Po 15 minutách míchání byla reakční směs rozložena 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Potom byla organická fáze oddělena, vysušena síranem hořečnatým a po odfiltrování sušidla byla použita k další reakci. Průběh reakce byl sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě a porovnán se standardy.

P ř í k l a d 2

/3a alfa,4beta(1E,3S⁺),5alfa, 6a alfa/-(±)-4-/4-(3-chlorfenoxyl-3-(1-methoxybenzyloxy))-1-butenyl-5-(1-methoxybenzyloxy)hexahydro-2H-cyklopenta/b/furan-2-ol obecného vzorce I, kde Y = OC₆H₄-mCl, R = A = C₆H₅CHOCH₃, B = H, n = 1, byl vyroben tímto způsobem:

K roztoku laktonu z příkladu 1 bylo při teplotě -75 až -80 °C přidáno během 10 minut 10 ml 1,5 M roztoku diisobutylaluminiumhydridu v toluenu. Potom byla reakční směs míchaná při této teplotě ještě 30 minut, rozložena 15 ml methylalkoholu a po vytemperování na teplotu místnosti byla nalita do roztoku 200 ml chloridu sodného. Organická fáze byla oddělena, vysušena síranem hořečnatým a rozpouštědla odpařena na rotační vakuové odparce. Bylo získáno 2,1 g olejovitého produktu, jehož struktura byla potvrzena pomocí hmotové spektrometrie a NMR spektrometrie.

Příklad 3

/3a alfa,4beta,(1E,3S),5alfa,6a alfa/-($\pm$)-4-/7,7-difluor-3-(1-methoxy-p-methoxybenzyl-oxo)-8-methyl-5-oxa-1,8-nonadienyl/-5-(1-methoxy-p-methoxymethoxy)hexahydro-2H-cyklopenta-/b/furan-2-on obecného vzorce IV, kde $Y = OCH_2CF_2C/CH_3/CH_2$, $R = A = CH_3OC_6H_4CHOCH_3$, $B = H$, $n = 1$, byl vyroben tímto způsobem:

K roztoku 347 mg laktonu obecného vzorce II, kde $Y = OCH_2CF_2C/CH_3/CH_2$, $n = 1$ a 310 mg diisopropylethylaminu v 25 ml toluenu bylo za intenzivního míchání přidáno 325 mg p-methoxy-1-methoxybenzylchloridu v 4 ml toluenu při teplotě 20 až 25 °C. Po 10 minutách míchání, kdy byla podle pozorování chromatografií na tenké vrstvě reakce ukončena, bylo přidáno 17 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, organická fáze oddělena a vysušena síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědel ve vakuu bylo získáno 97 % světle žlutého olejovitého produktu, jehož struktura byla prokázána pomocí spektrálních metod. Bez dalšího čištění byl použit k následující reakci.

Příklad 4

/3a alfa,4beta(1E,3S $^+$),5alfa,6a alfa/-($\pm$)-4-/7,7-difluor-3-(1-methoxy-p-methoxybenzyl-oxo)-8-methyl-5-oxa-1,8-nonadienyl/-5-(1-methoxy-p-methoxybenzyloxy)hexahydro-2H-cyklopenta-/b/furan-2-ol obecného vzorce I, kde $Y = OCH_2CF_2C(CH_3)CH_2$, $R = A = CH_3OC_6H_4CHOCH_3$, $n = 1$, $B = H$, byl vyroben tímto způsobem:

K roztoku laktonu (600 mg v 22 ml toluenu) bylo za míchání při teplotě -75 až 80 °C přidáno během 10 minut 2,5 ml 1,5 M roztoku diisobutylaluminiumhydridu v toluenu. Po 15 minutách míchání při této teplotě byla reakční směs zpracována jako v příkladu 2. Bylo získáno 602 mg olejovitého produktu, jehož struktura byla potvrzena pomocí hmotové a NMR spektrometrie.

Příklad 5

/3a alfa,4beta(1E,3S),5alfa,6a alfa/-($\pm$)-4-/3-/1-propoxybenzyloxy/-1-1-oktenyl/5/1-propoxybenzyloxy/hexahydro-2H-cyklopenta/b/furan-2-on obecného vzorce IV, kde $Y = CH_3$, $n = 4$, $R = C_3H_7OCHC_6H_5$ byl vyroben tímto způsobem:

K roztoku laktondiolu (732 mg) obecného vzorce II ($Y \neq CH_3$, $n = 4$) a 820 mg diisopropylethylaminu v 25 ml toluenu bylo při teplotě 25 ± 5 °C přidáno 950 mg 1-propoxybenzylchloridu ve 4 ml téhož rozpouštědla. Po analogickém zpracování jako v příkladu 3 bylo získáno 985 mg světle žlutého olejovitého produktu, který byl bez dalšího čištění použit v dalším reakčním stupni (viz příklad 6). Struktura produktu byla potvrzena pomocí hmotového spektra.

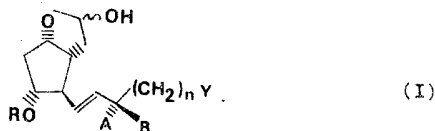
Příklad 6

/3a alfa,4beta(1E,3S),5alfa,6a alfa/-($\pm$)-4-3-/1-propoxybenzyloxy/-1-oktenyl/-5-/1-propoxybenzyloxy/hexahydro-2H-cyklopenta/b/furan-2-on obecného vzorce I, kde $Y = CH_3$, $n = 4$, $R = C_3H_7OCHC_6H_5$ byl vyroben tímto postupem:

K roztoku laktonu 980 mg z příkladu 5 v 35 ml toluenu bylo za míchání při teplotě -75 až -80 °C (atmosféra argonu) přidáno během 15 minut 2,3 ml 1,5 M roztoku diisobutylaluminiumhydridu v toluenu. Po 15 minutách míchání při této teplotě byla reakční směs zpracována jako v příkladu 2 a bylo izolováno 978 mg olejovitého produktu, jehož struktura byla v souladu s interpretací hmotového a ^1H NMR spektra.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby substituovaných hexahydro-2H-cyklopenta/b/furan-2-olů obecného vzorce I



kde Y značí alkyl nebo alkenyl s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž alkyl nebo alkenyl popřípadě obsahují 1 až 4 atomy fluoru nebo fenoxyskupinu, popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy halogenu, jako je chlor, fluor, nebo trifluormethylskupinou, nebo alkoxyskupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku v řetězci,

A je skupina OR nebo vodík,

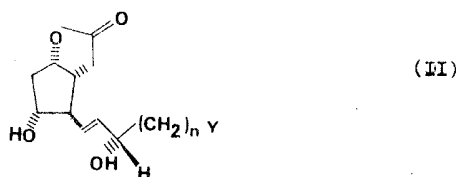
B je vodík nebo skupina OR, přičemž platí, je-li A skupina OR, je B vodík a je-li A vodík, je B skupina OR, kde R značí zbytek $\text{R}^2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHOR}^1$, kde

R^1 značí alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R^2 značí vodík nebo alkyl nebo alkoxy obsahující 1 až 2 atomy uhlíku v řetězci a

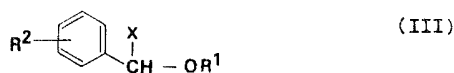
n je 1 až 6

vyznačující se tím, že se lakton obecného vzorce II



kde n, Y mají shora uvedený význam,

nebo jeho C-15 epimer působí 1-alkoxybenzyhalogenidem obecného vzorce III

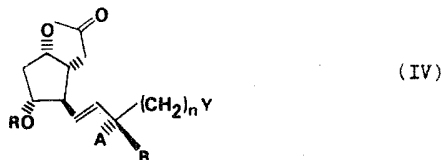


kde

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam a

X značí halogen, s výhodou chlor nebo brom,

v roztoku aromatického uhlovodíku za přítomnosti terciárního amínu při teplotě -20 až +40 °C v molárním poměru 1/2:1,0 až 1,1 a získá se chráněný lakton obecného vzorce IV



kde A, B, R, n, Y mají shora uvedený význam,

který po redukci komplexním hydridem při teplotě -80 až +20 °C poskytne produkt výše uvedeného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako aromatického uhlovodíku použije toluenu nebo xylenu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako terciární amin použije diisopropylethylamin, triethylamin nebo pyridin.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako komplexní hydrid použije diisobutylaluminiumhydrid nebo natrium bis-2-methoxyethoxyethoxyaluminiumhydrid.