

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

272 527

(21) PV 8573-88.Z
(22) Přihlášeno 22 12 88

(40) Zveřejněno 14 05 90
(45) Vydáno 29 10 91

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁵

C 07 C 49/293,
C 07 B 57/00

(75) Autor vynálezu

TICHÝ MILOŠ ing. CSc., ZÁVADA JIŘÍ RNDr. CSc.,
DVORÁK DALIMIL ing. CSc., HOLÝ PETR ing. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, VOTAVA VLADIMÍR ing.,
PRAHA, DOLANSKÝ VLADIMÍR ing. CSc.,
VESELÝ IVAN ing. CSc., PROSEK ZDENEK ing.,
NERATOVICE

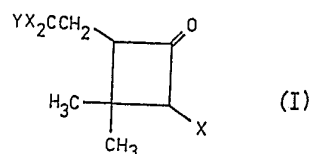
(54)

Způsob přípravy opticky aktivních
cis-cyklobutanů

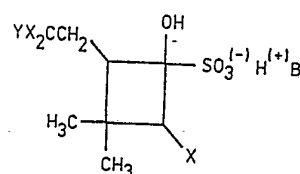
(57) Způsob přípravy opticky aktivního
cyklobutanonu obecného vzorce I, kde X
znamená atom halogenu a Y atom halogenu
nebo trifluormetylovou skupinu, kdy se k
roztoku racemické soli cyklobutansulfono-
vé kyseliny obecného vzorce III, v němž X
a Y mají stejný význam jako u vzorce I a
M⁺ znamená alkalický kation, v inertním
rozpouštědle postupně přidá 0,3 až 0,7
molárního ekvivalentu soli opticky aktiv-
ní báze obecného vzorce IV,

A⁻, H⁺B (IV),

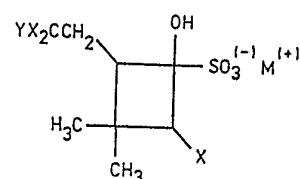
v němž A⁻ znamená anion opticky inaktivní
anorganické nebo organické kyseliny a H⁺B
znamená protonizovanou formu organické
opticky aktivní báze, jež přednostně rea-
guje s jedním enantiomerem racemické soli
obecného vzorce III za tvorby jednoho
diastereoisomeru soli cyklobutansulfonové
kyseliny obecného vzorce II, v němž X a Y
mají dříve uvedený význam a H⁺B má význam
dříve uvedený u obecného vzorce IV, jenž
se z roztoku vyloučí ve formě krystalů a
filtrací, dekantací nebo odstředěním se
oddělí od druhého enantiomeru látky obec-
ného vzorce III, jenž zůstal rozpouštěn
v roztoku, chemicky nezměněn, načež se
rozdělené soli obecného vzorce II a III
případně přečistí o sobě známými postupy
a hydrolýzou rozloží na opticky aktivní
antipody cis-cyklobutanonu obecného vzor-
ce I, s významem X a Y dříve vyznačeným.



(I)



(II)



(III)

Vynález se týká způsobu přípravy opticky aktivních cis-cyklobutanonů obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom halogenu a Y znamená atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu. Uvedené ketony jsou užitečné pro přípravu derivátů cyklopropankarboxylových kyselin s význačnou insekticidní účinností.

Z dosavadního stavu techniky je známo, že opticky aktivní cyklobutanony tohoto typu lze připravit z odpovídajících racemických cyklobutanonů reakcí se siřičitanem opticky aktivní báze za vzniku diastereoisomerní směsi solí cyklobutansulfonové kyseliny obecného vzorce II, ve kterém X a Y mají význam dříve uvedený a H^+B znamená organickou opticky aktivní bázi v protonizované formě, následované frakční krystalizací diastereoisomerní směsi solí vzorce II a potom rozkladem rozdělených diastereoisomerů obecného vzorce II na opticky aktivní cyklobutanony obecného vzorce I viz například Greuter H., Dingwall J., Martin P. a Belus D., *Helv. Chim. Acta* 64, 2812, 1981. Dosavadní způsob přípravy opticky aktivních cyklobutanonů je pracný a zdlouhavý.

Uvedené nedostatky podstatně snižuje způsob přípravy opticky aktivních cyklobutanonů obecného vzorce I, kde X znamená atom halogenu a Y atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu, podle vynálezu. Jeho podstata spočívá v stereoselektivní srážecí reakci vyvolané v roztoku racemické alkalické soli sulfonové kyseliny obecného vzorce III, ve kterém X a Y mají význam dříve uvedený a $M^{(+)}$ znamená alkalický kation, přidáním soli opticky aktivní organické báze obecného vzorce IV



(IV),

ve kterém $A^{(-)}$ znamená anion opticky inaktivní anorganické nebo organické kyseliny s výhodou vybrané ze skupiny zahrnující halogenvodíkovou, sírovou nebo nižší mastnou kyselinu a $BH^{(+)}$ má význam dříve uvedený u obecného vzorce II, v celkovém množství nepřesahujícím 0,7 molárního ekvivalentu výchozí racemické soli obecného vzorce III, kde X a Y mají dříve uvedený význam.

Podstatou objevené reakce je přednostní transformace jednoho enantiomeru racemické soli obecného vzorce III na jeden diastereoisomer soli obecného vzorce II, který se vysráží z roztoku ve formě krystalů, zatímco druhý enantiomer soli obecného vzorce III zůstane převážně v roztoku, chemicky nezměněn a oddělí se filtrací, dekantací nebo odstředěním. Získaný krystalický diastereoisomer soli obecného vzorce III se potom případně dočistí běžnými, o sobě známými postupy, například krystalizací nebo chromatografií. Hydrolyzou takto získaných opticky aktivních sulfonových solí obecného vzorce II a III se připraví oba opticky aktivní cis-cyklobutanony obecného vzorce I, s opačnou absolutní konfigurací.

Reakce racemické alkalické soli obecného vzorce III s opticky aktivní solí obecného vzorce IV se provádí v inertním polárním rozpustidle, účelně vybraném ze skupiny hydroxylických rozpustidel, etherů, amidů, nitrilů, sulfoxidů a vody, v rozmezí teplot $-10^\circ C$ až $+70^\circ C$.

Jako opticky aktivní sole obecného vzorce IV se v reakci používají sole opticky inaktivní anorganické nebo organické kyseliny s opticky aktivní organickou bází, vybranou ze skupiny substituovaných aminů. Jako příklady vhodných opticky aktivních bází lze uvést některé alkaloidy s opticky aktivními centry, například $/-/-$ -efedrin, $/+/-$ -efedrin, $/+/-$ -pseudoefedrin, $/-/-$ -N-methylefedrin, brucin, některé estery opticky aktivních aminokyselin, například t-butylester L-fenylalaninu, benzylester L-valinu, dále některé syntetické aminy, například S- $/-/-$ -1-fenylethylamin, R- $/+/-$ -1-fenylethylamin, $/+/-$ -1-nafylethylamin, $/+/-$ -threo-/p-nitrofenyl-/2-N,N-dimethylaminopropan-1,3-diol a R- $/-/-$ -2-amino-1-butanol.

Stereoselektivitu srážecí reakce podle vynálezu lze ovládat mimo jiné volbou soli opticky aktivní báze obecného vzorce IV, volbou rozpustidla, reakční teplotou. S výhodou se používá očkovaní roztoku přídatkem krystalů požadovaného diastereoisomeru vzorce II.

Dělení reakční směsi se provádí o sobě známými postupy. Vyloučený pevný diastereoisomer soli obecného vzorce II, popřípadě s koprecipitovanými solemi, se oddělí od rozpuštěné soli obecného vzorce III například filtrací, dekantací nebo odstředěním a popřípadě se dále čistí krystalizací, chromatografií a podobně. Rozpuštěná sůl obecného vzorce III se může izolovat kupříkladu zahuštěním roztoku a popřípadě dále čistit krystalizací nebo srážecí reakcí s vhodnou solí opticky aktivní báze obecného vzorce IV.

Rozklad opticky aktivních solí do vzorce II se provádí o sobě známými postupy, popsanými kupříkladu dříve v uvedené práci švýcarských autorů. Rozklad opticky aktivních solí obecného vzorce III se provádí analogicky. Nežádoucí enantiomer cis-cyklobutanonu obecného vzorce I, který se přitom získá, lze snadnou převést zpět na výchozí racemickou sůl obecného vzorce III o sobě známými postupy.

Výhodou nového postupu je snadná dostupnost výchozí racemické alkalické soli obecného vzorce III. Další výhoda spočívá v tom, že pracnou a zdlouhavou frakční krystalizací diastereoisomerní směsi solí obecného vzorce II nahrazuje rychlejší a účinnější srážecím postupem. Okolnost, že v novém postupu se opticky aktivní báze používá v množství nepřesahujícím 0,7 molárního ekvivalentu štěpené soli obecného vzorce III představuje v porovnání s dosavadním postupem také výhodu.

Způsob přípravy opticky aktivních cis-cyklobutanonů obecného vzorce I je blíže osvětlen v následujících příkladech, které však rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

Příklad 1

Sodná sůl racemické 2-chlor-4-(2',2',2'-trichlorethyl)-1-hydroxy-3,3-dimethylcyklobutan-1-sulfonové kyseliny (14,4 g; 39,3 mmol) a hydrochlorid /-/-1-fenylethylaminu (3,08 g; 19,6 mmol) byly rozpuštěny v horkém 50% nedenaturovaném ethanolu (100 ml). Po zchlazení byly krystaly odsáty, promyty studeným 50% ethanolom (4 ml), etherem a sušeny. Získaná sůl (6,05 g) odpovídala ketonu o optické rotaci $[\alpha]_{356}^{+75,0^{\circ}}$ (c 0,8; CCl_4). Dvě krystalizace z 25 ml 50% ethanolu poskytly 4,5 g (49 % teorie) čisté soli, z níž uvolněný keton měl $[\alpha]_{365}^{+112,9^{\circ}}$ (c 0,8; CCl_4). Literatura (Helv. Chim. Acta 64, 2819, 1981) uvádí $[\alpha]_{365}^{+105,5^{\circ}}$.

Příklad 2

Sodná sůl racemické 2-chlor-4-(2',2',2'-trichlorethyl)-1-hydroxy-3,3-dimethylcyklobutan-1-sulfonové kyseliny (6,7 g; 18,3 mmol) a hydrochlorid /-/-efedrinu (1,82 g; 9,0 mmol) byly rozpuštěny v 25 ml horkého 50% nedenaturovaného ethanolu. Vypadlé krystaly (4,15 g) odpovídající ketonu o $[\alpha]_{365}^{-59,6^{\circ}}$ byly dvakrát překrystalovány z 15 ml 50% ethanolu, výtěžek 1,9 g (41 % teorie) soli, z níž uvolněný keton měl $[\alpha]_{365}^{-106,3^{\circ}}$ (c 0,8; CCl_4).

Příklad 3

Draselná sůl racemické 2-chlor-4-(3',3',3'-trifluor-2'-chlorpropyl)-1-hydroxy-3,3-dimethylcyklobutan-1-sulfonové kyseliny (4,2 g; 10 mmol) ve 25 ml 60% ethanolu byla za tepla smíchána s 1,2 g (5,9 mmol) hydrochloridu /-/-efedrinu v 5 ml 60% ethanolu. Po naočkování a pomalém ochlazení na 20 °C byla vyloučená sůl odsáta, promyta 1 ml 60% ethanolu a vysušena, váha 1,6 g (58 % teorie).

Příklad 4

Vyloučená opticky aktivní sůl z příkladu 3 byla za míchání zahřívána 1 h v 10 ml ethanolu a 2 ml konc. kyseliny solné (1 : 1). Po částečném odpaření byla reakční směs roztrpána mezi pentan a vodu, organická fáze promyta vodou, vysušena a odpařena. Výtěžek krystalického ketonu byl 0,74 g (86 %); (50 % počítáno na výchozí draselnou sůl z příkladu 3); $[\alpha]_{365} -90,9^{\circ}$ (c 0,5; CCl_4).

Příklad 5

Roztok 26,2 g (0,1 mol) 2-/2',2',2'-trichlorethyl/-3,3-dimethyl-4-chlor-1-cyklobutanonu ve 35 ml ethanolu byl přidán k intensivně míchanému roztoku 13,0 g (0,068 mol) pyrosiřičitanu sodného ve 35 ml vody. Po 4 h míchání při 45°C byla směs ochlazena na 15°C , vyloučený produkt byl ostře odsát, vysušen a překrystalován z 50% ethanolu při 60°C . Výtěžek 36,6 g (99 % teorie); taje za postupného rozkladu bez ostrého bodu tání. Pro $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{NaO}_4\text{S}$ (368,0) vypočteno 26,11 % C; 3,01 % H; 38,53 % Cl; 8,71 % S; nalezeno 26,97 % C; 3,39 % H; 38,35 % Cl; 8,49 % S.

Příklad 6

5,3 g (50 mmol) +/-2-chlor-3,3-dimethyl-4-/2',2',2'-trichlorethyl/-cyklobutan-1-onu s otáčivostí $[\alpha]_{365}^{20} = +59^{\circ}$ (CCl_4) bylo za míchání magnetickým míchadlem zahříváno v tavenině se 1,5 g (5 mmol) tetrabutylammonium chloridu 4 h při teplotě 120°C . Po ochlazení byla reakční směs roztrpána mezi diethylether a vodu. Organická vrstva byla promyta vodou, vysušena síranem sodným a odpařena k suchu. Bylo získáno 5,2 g racemického cyklobutanonu, který podle vpc představuje směs cis a trans-isomerů v poměru 92 : 8.

Příklad 7

Bylo postupováno podle příkladu 3 s tím rozdílem, že namísto hydrochloridu +/-e-fedrinu bylo použito 5,9 mmol acetátu +/-efedrinu. Výtěžek opticky aktivní soli byl 1,6 g (58 % teorie).

Příklad 8

Bylo postupováno podle příkladu 1 s použitím síranu +/-1-fenylethylaminu namísto odpovídajícího hydrochloridu. Bylo získáno 6,0 g požadované opticky aktivní soli.

Příklad 9

Bylo postupováno podle příkladu 3 s tím rozdílem, že v reakci bylo namísto vodného ethanolu použito vodného acetonitrilu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1.

Způsob přípravy opticky aktivních cis-cyklobutanonů obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom chloru a Y znamená atom chloru nebo trifluormethylovou skupinu, vyznačující se tím, že se k roztoku racemické soli cyklobutansulfonové kyseliny obecného vzorce III, ve kterém X a Y mají stejný význam jako u vzorce I a M^+ znamená alkalický kation, v inertním rozpouštědle postupně přidá 0,3 až 0,7 molárního ekvivalentu soli opticky aktivní báze obecného vzorce IV



(IV),

ve kterém A^- znamená anion opticky inaktivní anorganické nebo organické kyseliny s výhodou vybrané ze skupiny zahrnující halogenvodíkovou, sírovou nebo nižší mastnou kyselinu

a H^+B znamená protonizovanou formu organické optické aktivní báze s výhodou vybrané ze skupiny aminů, která přednostně reaguje s jedním enantiomerem racemické soli obecného vzorce III za tvorby jednoho diastereoisomeru soli cyklobutansulfonové kyseliny obecného vzorce II, ve kterém X a Y mají dříve uvedený význam a H^+B má význam dříve uvedený u obecného vzorce IV, který se z roztoku vyloučí ve formě krystalů a filtrací, dekantací nebo odstředěním se oddělí od druhého enantiomeru látky obecného vzorce III, který zůstal rozpuštěný v roztoku, chemicky nezměněn, potom se rozdělené soli obecného vzorce II a III popřípadě přečistí o sobě známými postupy a hydrolýzou rozloží na opticky aktivní antipody cis-cyklobutanonu obecného vzorce I, s významem X a Y dříve vyznačeným.

2.

Způsob přípravy podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako sůl opticky aktivní báze obecného vzorce IV použije hydrochlorid S-/-/-1-fenylethylaminu, R-/+/-1-fenylethylaminu, /-/-efedrinu nebo /+/-efedrinu.

3.

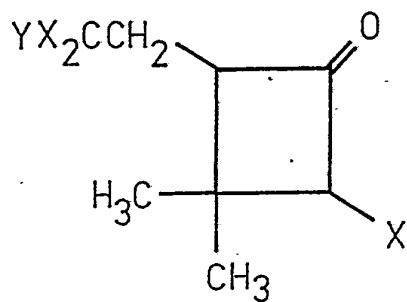
Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije vodný ethanol nebo vodný acetonitril.

4.

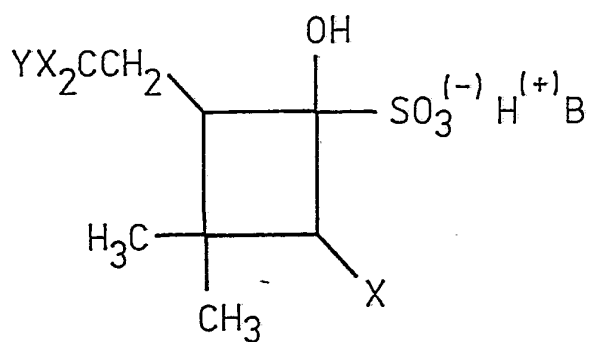
Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se reakční směs očkuje krystaly žádaného diastereoisomeru soli cyklobutansulfonové kyseliny obecného vzorce II.

1 výkres

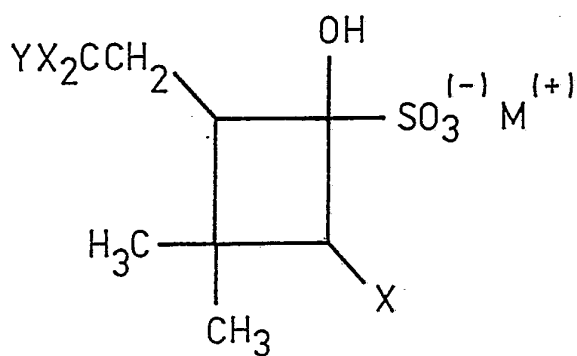
CS 272527 B1



(I)



(II)



(III)