

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 190 802

A bejelentés napja: (22) 82. 06. 28.

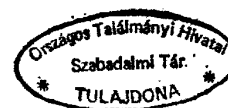
(21) 2080/82

A bejelentés elsőbbsége: (33) (32) (31)
US: 81. 07. 01. (279 492)

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 11. 23.

Megjelent: (45) 1988. VIII. 31.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 C 59/82



Feltaláló(k): (72)

MANCHAND Percy, vegyész, Montclair, N. J., US

Szabadalmaz: (73)

F. Hoffmann-La Roche et Co., AG., Bazel, CH

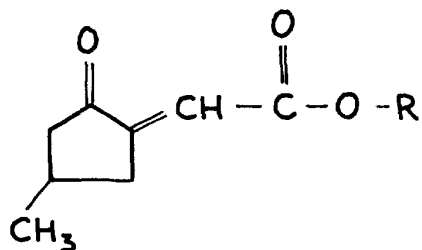
(54)

ELJÁRÁS CIKLOPENTENON-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

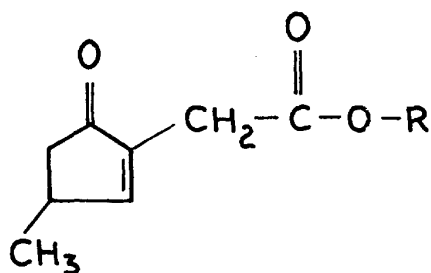
(57) KIVONAT

Az új (VI) általános képletű ciklopentenon-származékok (mely képletben R jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport) prosztaglandinok előállításánál felhasználható közbelső

termékek, amelyek úgy állíthatók elő, hogy az (V) általános képletű vegyületeket átmeneti fémekkel, azok oxidjaival vagy sóival vagy bázisokkal kezeljük, és így a kettőskötés a gyűrűbe helyeződik át.



(V)



(VI)

Találmányunk tárgya eljárás az (V) általános képletű vegyületeknek a (VI) általános képletű vegyületekké történő átalakítására – a képletben R jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az új (VI) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet egy átmeneti fémmel, annak sójával vagy oxidjával vagy valamely bázissal, mint katalizátorral kezelünk.

A leírásban használt „kis szénatomszámú alkilcsoport” kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú, 1–7 szénatomos alkilcsoportok értendők (pl. metil-, etil-, propil-, butilcsoport stb.). Az alkilcsoport előnyösen metil-, etil- vagy n-butyl-csoport lehet.

Az (V) és (VI) általános képletű vegyületek prosztaglandinok (pl. 4 052 446 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) előállításánál felhasználható értékes közbelső termékek.

A (VI) általános képletű vegyületek a (VIII) képletű vegyületté alakíthatók; utóbbi vegyület gyógyászatiilag aktív prosztaglandinok előállításánál felhasználható ismert közbelső termék (lásd 4 052 446 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A 4 154 963 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárás szerint a (VIII) képletű vegyületet egy rezorcín-származékból kiindulva állítják elő. Ez a szintézis-út azonban számos problémával jár. A propenilcsoportnak az említett rezorcín-származékokra történő addicionálása során ugyanis nem tiszta termék, hanem a kívánt vegyületnek az O-alkilezett termékkel képezett keveréke keletkezik. További hátrány, hogy a propenilcsoport oxidációja gyakorlati szempontból elfogadhatatlanul alacsony kitermeléssel játszódik le.

A találmányunk szerinti eljárást az A-reakciósémán foglaljuk össze. A reakciósémán az 1(–6) reakciólépések és az (I)–(VIII) általános képletű közbelső termékek szerepelnek. A fenti eljárásnál az aszimmetriás szénatomot tartalmazó valamennyi vegyület racemát alakjában állítható elő. Az eljárás előnyös foganatosítási módja szerint a racemátokat rezolválással az előnyös tulajdonságokkal rendelkező optikailag aktív antipódokra választjuk szét. A racemátok rezolválását az eljárás különböző szakaszaiban a savak vagy észterek rezolválására önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. A (VIII) képletű savat kívánt esetben pl. a 4 154 963 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon rezolválhatjuk.

Az A-reakcióséma 1. lépése szerint az (I) képletű 3-metil-ciklopentenont egy (II) általános képletű glioxiláttal vagy egy (II) általános képletű glioxilát felszabadítására képes vegyülettel reagáltatunk. A fenti reakcióban aldol-kondenzáció révén egy (III) általános képletű vegyület keletkezik. Glioxilátként előnyösen metil-glioxilátot, etil-glioxilátot vagy n-butyl-glioxilátot vagy glioxilát felszabadítására képes vegyületet – pl. a fent említett glioxilátok polimerjeit – alkalmazhatjuk. A kiindulási anyagok molaránya nem döntő jelentőségű tényező; a glioxilátot azonban előnyösen kis sztöchiometrikus fölöslegben alkalmazhatjuk.

A 3-metil-ciklopentenon és az etil-glioxilát reakcióját előnyösen megfelelő katalizátort tartalmazó oldószerben végezhetjük el. Reakcióközegként bármely megfelelő szokásos inert oldószer felhasználható, pl. toluol, tetrahidrofuran, dimetil-formamid, dimetil-szulfid vagy dimetoxi-etán – előnyösen toluolt alkalmazhatunk. Az oldószer mennyisége nem döntő jelentőségű tényező; előnyösen olyan oldószert alkalmazhatunk, amelyben az összes reakció-komponens oldódik.

Katalizátorként bármely szerves heterociklikus amin-bázist felhasználhatunk, pl. morfolint, piperidint, pirrolidint, piridint vagy prolint, előnyösen morfolint alkalmazhatunk. A katalizátort előnyösen kis koncentrációban alkalmazzuk, így pl. a 3-metil-ciklopentenonra vonatkoztatva 0,001–10%, előnyösen 0,05–5%, különösen előnyösen 3% mennyiségben.

Az 1. lépésnél a hőmérséklet és a nyomás nem döntő jelentőségű tényező. Előnyösen inert gáz alatt, atmoszferikus nyomáson, 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten dolgozhatunk. Előnyösen járhatunk el, és magas kitermelést érhetünk el oly módon, hogy a polimer glioxilát-formából a reakcióelegy forráspontján szabadítjuk fel a monomer glioxilátot. Inert gázként a jelen lépésnél és a további lépéseknél bármely szokásos inert gázt felhasználhatunk (pl. nitrogént vagy argont).

A (III) általános képletű kondenzációs terméket és a további reakciólépéseknél keletkező termékeket kívánt esetben önmagukban ismert módszerekkel (pl. desztilláció, oszlop- vagy papírkromatográfia, nagynyomású folyadékkromatográfia vagy gél-szűrés) izolálhatjuk.

A 2. lépést izolált (III) általános képletű vegyülettel vagy – előnyösen – az 1. lépés reakcióelegyének bepárlásakor nyert maradékkal végezhetjük el. A 2. lépés során a (III) általános képletű vegyület gyűrűjében levő kettőskötést önmagában ismert módon – pl. hidrogénező katalizátor, mint pl. palládium/szén jelenlétében – hidrogenezzük.

A 3. lépésben a (IV) általános képletű vegyületet megfelelő dehidrogénező szerrel történő dehidrogénezéssel egy (V) általános képletű vegyületté alakítjuk. A reakciót önmagában ismert módon végezhetjük el, pl. p-toluol-szulfonsav-monohidrát toluollal vagy foszfor-pentoxid és alumínium-oxid (semleges) toluollal képezett oldatának hozzáadásával. Más ismert dehidrogénező szereket is alkalmazhatunk pl. ferri-kloridot, szilikagélre felvitt ferri-kloridot, bór-trifluoridot, dietil-étert, magnézium-oxidot, magnézium-oxidot és molekulaszitát, foszfor-pentoxidot, szilikagélre felvitt foszfor-pentoxidot, vízmentes foszfor-pentoxidot és alumínium-oxidot, nátrium-karbonátot, ecetsavanhidrid-ecetsav-elegyet, alumínium-oxidot, metán-szulfokloridot piridinben, nátrium-acetátot, metán-szulfoklorid és trietanolamin elegyét, valamint per-klórsavat. A dehidrogénező szereket az ilyen típusú reakcióknál szokásos körülmények között alkalmazhatjuk.

A 4. reakciólépés során egy (V) általános képletű vegyületet egy (VI) általános képletű vegyületté izomerizálunk. Az izomerizálást inert szerves oldó-

szerben és valamely átmeneti fém sója vagy oxidja, mint katalizátor jelenlétében végezhetjük el. Előnyösen magasabb hőmérsékleten – különösen a reakcióelegy forráspontján – dolgozhatunk. Reakcióközegként kis szénatomszámú alkanolokat, előnyösen egyenes- vagy elágazóláncú 1–7 szénatomos alkanolokat (pl. metanolt, etanolt, butanolt vagy propanolt, különösen előnyösen etanolt) alkalmazhatunk.

Az (V) általános képletű vegyületben levő kettős-kötés izomerizálásánál katalizátorként az átmeneti fém, annak sója vagy oxidja helyett valamely szervetlen vagy szerves bázist is alkalmazhatunk. Így pl. az izomerizálást oly módon is elvégezhetjük, hogy katalizátorként és oldószerként valamely szerves amint – pl. piridint – alkalmazunk vagy valamely alkil-amin (pl. dimetil-amino-piridin) jelenlétében oldószeres közegben (pl. toluolban vagy hexánban) dolgozunk. A reakcióhőmérséklet előnyösen 50–130 °C.

Katalizátorként a 4. reakciólépésben minden átmeneti fémeket tiszta formában vagy hidratált vagy vízmentes sója (hidrát vagy vízmentes só) alakjában felhasználhatunk, így pl. ródiüm-triklorid-trihidrátt, palládium-dikloridot, ródiümot, palládiumot, palládium-diklorid és $(C_6H_5CN)_2$ elegyét, grafitra felvitt ródiümot vagy cink-oxidot stb. Átmeneti fémkatalizátorként előnyösen ródiüm-triklorid-trihidrátt alkalmazhatunk. A katalizátort az oldószerre vonatkoztatva előnyösen 5–20% mennyiségben adjuk hozzá. Meglepő módon azt találtuk, hogy a katalizátor a nem-kivánatos izomerek képződését visszaszorítja és a reakcióidőt megrövidíti. A találmányunk szerinti eljárás segítségével az oldószerre vonatkoztatva 5% vagy ennél több katalizátor alkalmazása mellett a (VI) általános képletű vegyületet más izomerek számottevő keletkezése nélkül nyerjük. Ennél kevesebb katalizátor jelenlétében hosszabb reakcióidőre van szükség (3–4 nap), és ez esetben a (VI) általános képletű vegyületet más rokon izomerekkel képezett elegye alakjában kapjuk.

A 4. reakciólépés előnyös fogatosítási módja szerint katalizátorként valamely szerves amint alkalmazunk, mert a szerves aminok olcsóbbak az átmeneti fémeknél.

Az 5. reakciólépés során egy (VI) általános képletű vegyületet valamely bázis jelenlétében nitrometánnal reagáltatunk és ily módon (VII) általános képletű vegyülethez jutunk. Bázisként bármely megfelelő bázist felhasználhatunk, előnyösen kis szénatomszámú alkoholátokat, különösen előnyösen kis szénatomszámú alkálifém-alkoholátokat és aminokat, különösen tercier és kvaterner aminokat és piridint. Igen előnyös bázisnak bizonyult a benzil-trimetil-ammónium-hidroxid. A hőmérséklet és a nyomás nem döntő jelentőségű tényező, előnyösen inert gáz alatt (pl. nitrogén-atmoszférában) magasabb hőmérsékleten (pl. 65–70 °C-on) dolgozhatunk.

A (VIII) képletű 2 α -karboxi-metil-3 β -nitro-metil-4 α -metil-ciklopentan-1-on ismert vegyület (lásd pl. 4 154 963 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). Ezt a vegyületet a 6. lépés szerint egy (VII) általános képletű vegyület hidrolí-

zisével állítjuk elő. Ebben a lépésben kiindulási anyagként egy izolált (VII) általános képletű vegyületet vagy – előnyösen – az 5. lépés után bepárlással kapott reakcióelegyet alkalmazhatjuk.

A (VII) általános képletű vegyület hidrolízisét önmagukban ismert módszerekkel hajthatjuk végre. A hidrolízishez híg vizes ásványi savakat (pl. kénsavat) vagy híg alkálifém-hidroxid-oldatot alkalmazhatunk. Előnyösen alkalmazhatunk híg nátrium-hidroxidos hidrolízist. A hőmérséklet és a nyomás nem döntő jelentőségű tényező; előnyösen atmoszferikus nyomáson, nitrogén-atmoszférában, enyhe melegítés közben – pl. mintegy 40 °C-ig terjedő hőmérsékleten – dolgozhatunk. A (VIII) képletű vegyületet szokásos extrakciós és szűrési módszerekkel nyerhetjük ki.

A kapott racemátokat önmagukban ismert rezolválási módszerekkel bonthatjuk az optikailag aktív antipódokra. A racém savakat optikailag aktív bázisokkal reagáltatva diasztereomer sók keverékét kapjuk, melyeket kristályosítással választhatunk szét.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

62,9 g α -hidroxi-4-metil-2-oxo-pentán-ecetsav-etilészter, 940 ml toluol és 3 g p-toluol-szulfonsav-monohidrátt elegyét 2 órán át 80 °C-on keverjük, majd további 2 órán át 85 °C-on a víz azeotrop eltávolítása közben melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, egymásután 250 ml nátrium-klorid-oldattal és 250 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 62 g sötét barnászörös olaj marad vissza, melynek ledesztillálása után világossárga olajat nyerünk, fp.: 68–88 °C/0,05 Hgmm. A kapott termék a 4-metil-2-oxo-ciklopentilidén-ecetsav-etilészter.

2. példa

154,8 g α -hidroxi-4-metil-3-oxo-ciklopentán-ecetsav-butilészter, 2,3 liter toluol és 12,9 g p-toluol-szulfonsav-monohidrátt elegyét nitrogén-atmoszférában 6,5 órán át 75–78 °C-on keverjük. A reakcióelegyet 15 °C-ra hűtjük, három liter részletekben vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Vörös olaj alakjában 153 g 4-metil-3-oxo-ciklopentilidén-ecetsav-tercier butilésztert kapunk. Fp.: 82–84 °C/0,05 Hgmm.

3. példa

40,1 g 4-metil-2-oxo-ciklopentilidén-ecetsav-butilészter, 500 ml 90%-os vizes etanol és 2 g ródiüm-triklorid-trihidrátt elegyét 14 órán át nitrogén-atmoszférában visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal elegyítjük, az elegyet 15 percen át keverjük,

majd dietil-éter 200 ml-es részleteivel extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet 100 g alumínium-oxiddal (I) szuszpendáljuk. Az alumínium-oxidot leszűrjük és 400 ml éterrel mossuk. A szűrletet a mosófolyadékokkal egyesítjük és bepároljuk. Szintelen olaj alakjában 31 g (77%) 3-metil-5-oxo-1-ciklopentén-1-ecetsav-etilésztert kapunk. Fp.: 90 °C/0,05 Hgmm. A termék viszonylag instabil és ezért nitrogén alatt fagyasztott állapotban tárolandó.

4. példa

103,8 g 4-metil-2-oxo-ciklopentilidén-ecetsav-butilészter, 1,25 liter 30%-os vizes etanol és 5,19 g ródiium-triklorid-trihidrát elegyét keverés közben nitrogén-atmoszférában 24 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet 40 °C-ra hűtjük és bepároljuk. A visszamaradó viszkózus vörös olajat 1 liter 20%-os nátrium-klorid oldattal elegyítjük és az oldatot 3 × 600 ml toluóllal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, 500 ml-re bepároljuk és 200 g semleges alumínium-oxiddal (I) feliszapoljuk. Az alumínium-oxidot leszűrjük és 3 × 250 ml toluóllal mossuk. A szűrletet a mosófolyadékkal egyesítjük és bepároljuk. Világossárga olaj alakjában 68 g (83%) 3-metil-5-oxo-1-ciklopentén-1-ecetsav-etilésztert kapunk. Fp.: 97 °C/0,05 Hgmm. A termék viszonylag instabil és ezért nitrogén alatt fagyasztott állapotban tárolandó.

5. példa

1. 10 g, az első példa szerint előállított vegyület 100 ml piridinnel képezett oldatát argon-atmoszférában 96 °C-on 23,5 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban 45 °C-on eltávolítjuk. 10 g 3-metil-5-oxo-1-ciklopentén-1-ecetsav-etilésztert kapunk. A termék tisztasága 96% (nagy nyomású folyadékkromatográfiás meghatározás szerint).

2. 1 g, az 1. példa szerint előállított vegyület és 100 mg 4-dimetilamino-piridin 15 ml toluóllal képezett oldatát 20 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 15 ml 1 n sósavval, majd vízzel kétszer mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 960 mg 3-metil-5-oxo-1-ciklopentén-1-ecetsav-etilésztert kapunk.

Az alábbi 6–9. példában az 1. és 2. példa szerint kiindulási anyagként felhasznált etil-, illetve butilészter előállítását mutatjuk be.

6. példa

48 g frissen desztillált 3-metil-2-ciklopentén-1-on, 66,4 g frissen desztillált etil-glioxilát, 1,31 g morfolin és 650 ml toluol elegyét 21 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A kapott nyersterméket a 8. példa szerinti hidrogénezéshez közvetlenül felhasználhatjuk. A kapott nyers-

termék α -hidroxi-(4-metil-2-oxo-3-ciklopentén-1-il)-ecetsav-etilésztert tartalmaz, amely a nyerstermékből desztillációs úton izolálható. A viszkózus olaj forráspontja 150 °C/10 Hgmm.

7. példa

96,1 g frissen desztillált 3-metil-2-ciklopentén-1-on, 169 g frissen desztillált n-butil-glioxilát, 1,3 liter toluol és 2,61 g morfolin elegyét 24 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. 263 g nyers racém α -hidroxi-4-metil-2-oxo-3-ciklopentén-1-ecetsav-butilésztert kapunk. A viszkózus világossárga, 130 °C/0,05 Hgmm forráspontú olajat a 9. példában közvetlenül felhasználhatjuk.

8. példa

99,1 g nyers α -hidroxi-(4-metil-2-oxo-3-ciklopentén-1-il)-ecetsav-etilésztert 882 ml toluolban 9,91 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten 175–350 kPa nyomáson hidrogénezünk. A hidrogén-felvétel befejeződése után a katalizátort leszűrjük, a szűrletet oldószertmentesítjük és a visszamaradó viszkózus borostyánszínű olajat (101 g) ledesztilláljuk. A kapott α -hidroxi-4-metil-2-oxo-ciklopentén-ecetsav-etilészter forráspontja 111 °C/0,05 Hgmm.

9. példa

226 g α -hidroxi-4-metil-2-oxo-3-ciklopentén-1-ecetsav-butilésztert 2 liter toluolban 22,6 g palládium-szén katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten és 175–350 kPa nyomáson hidrogénezünk. A katalizátort leszűrjük, és az oldószert eltávolítjuk. 251 g vörösesbarna viszkózus olaj marad vissza, melynek ledesztillálása után 110–117 °C/0,05 Hgmm forráspontú racém α -hidroxi-4-metil-2-oxo-ciklopentén-ecetsav-butilésztert kapunk.

Az alábbi 10. és 11. példában a (VI) általános képletű vegyületeknek a (VIII) képletű vegyületté történő átalakítását ismertetjük.

10. példa

30,4 g 3-metil-5-oxo-1-ciklopentén-1-ecetsav-etilészter, 122 ml nitro-metán és 11,7 g Triton B elegyét nitrogén-atmoszférában 2 órán át 65–70 °C-on keverjük. A reakcióelegyet 10 °C-ra hűtjük, majd 23 ml hideg (10 °C-os) 4 n kénsav hozzáadása után további 30 percen át keverjük. Az elegyet 115 ml telített nátrium-klorid-oldatba öntjük és 230 ml éterrel extraháljuk. Az extraktumot nátrium-klorid-oldattal semlegesre mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 43 g nyers 3-metil-2-(nitro-metil)-5-oxo-ciklopentén-ecetsav-etilésztert kapunk, amelyet 355 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal nitrogén-atmoszférában 40 °C-on 30 percen át keverünk. A reakcióelegyet

szobahőmérsékletre hűtjük és 150 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A vizes fázist 10 °C-ra hűtjük, 365 ml hideg (10 °C-os) 1 n sósavval megsavanyítjuk, 3 × 200 ml etilacetáttal extraháljuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Ezután 10 g aktív-szenet adunk hozzá, az elegyet néhány percen át keverjük, majd diatomaföldön átszűrjük. A szűrletet vákuumban 30 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten bepároljuk. Világossárga kristályok alakjában 37,4 g 4α-metil-3β-nitro-metil-2α-karboxi-metil-ciklopentanont kapunk. A kapott terméket 90 ml forró etilacetát-hexán elegyből átkristályosítva 23 g 113–114 °C-on olvadó terméket kapunk, kitermelés: 64%.

11. példa

4,3 g 4α-metil-3β-nitro-metil-2α-karboxi-metil-ciklopentanon és 60 ml metilén-klorid oldatához nitrogén-atmoszférában 7 g sztrichnint adunk. Az elegyet keverve 10 perc után homogén oldat képződik. Az elegyet további 2 órán át nitrogén-atmoszférában keverjük, majd vákuumban 30 °C-nál alacsonyabb fürdő-hőmérsékleten bepároljuk. A gumiszerű maradékot (amely 5–10 ml metilén-kloridot tartalmaz) 60 ml acetonnal elegyítjük és a visszamaradó metilén-kloridot vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot szobahőmérsékleten 30 percen át erőteljesen keverjük, és a nem-kívánt (+) savantipód sóját leszűrjük, 2 × 30 ml acetonnal mossuk, a szűrletet a mosófolyadékokkal egyesítjük és vákuumban 30 °C alatti hőmérsékleten bepároljuk. 5,3 g gumiszerű maradékot kapunk, amelyet 100 ml etilacetátban oldunk. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük és 4 × 100 ml hideg (15 °C) sósavval mossuk. A vizes mosófolyadékokat 100 ml etilacetáttal visszaextraháljuk és az egyesített extraktu-

mokat 2 × 100 ml vízzel semlegesre mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban 30 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten bepároljuk. A visszamaradó olajat 5 ml etilacetátban oldjuk és az oldatot 5 ml hexánnal elegyítjük. Az oldatot – 10 °C-on egy éjjelen át állni hagyjuk, a kristályosan kiváló racém savat (470 mg) leszűrjük. A szűrletet vákuumban 30 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten bepároljuk, és a visszamaradó olajat nagyvákuumban (0,1 Hgmm/25 °C) egy éjjelen át állni hagyjuk. 1,7 g (79,5%) [1R-(1α-2β-3α)]-2-(nitro-metil)-3-metil-5-oxo-1-ciklopentán-ecetsavat kapunk. A kapott nyersterméket közvetlenül felhasználjuk a 3,3AR,4,5,6,6AS-hexahidro-4S-nitro-metil-5R-metil-2H-ciklopenta[b]furan-2-on-hoz vezető redukcióhoz és laktonizáláshoz.

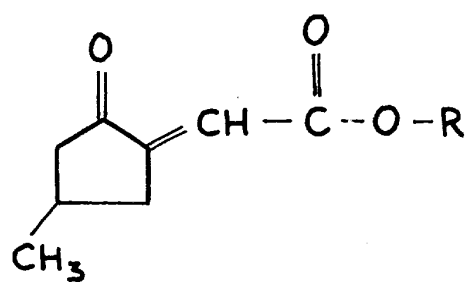
A fentiekben leírt nyers savat hexánból kristályosítva 56–58 °C-on olvadó [1R-(1α-2β-3α)]-2-(nitro-metil)-3-metil-5-oxo-1-ciklopentán-ecetsavat kapunk.

Szabadalmi igénypontok

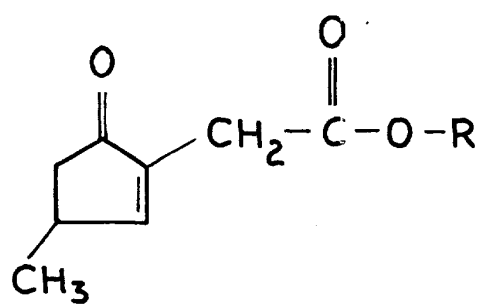
1. Eljárás (VI) általános képletű vegyületek előállítására (mely képletben R jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport), *azzal jellemezve*, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet (mely képletben R jelentése a fent megadott) valamely átmeneti fém-mel, annak sójával vagy oxidjával vagy valamely bázissal, mint katalizátorral kezelünk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy katalizátorként valamely szerves bázist alkalmazunk.

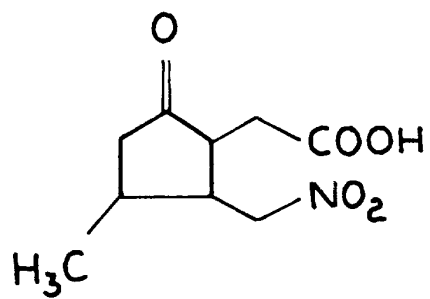
3. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy szerves bázisként piridint vagy dimetilamino-piridint alkalmazunk.



(V)



(VI)



(VIII)

A-reakciósema

