



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 215 681

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 26 06 80
(21) PV 4579-80

(11) (B 1)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 49/417
// C 07 C 49/417, 49/457
49/487
// C 07 C 177/00

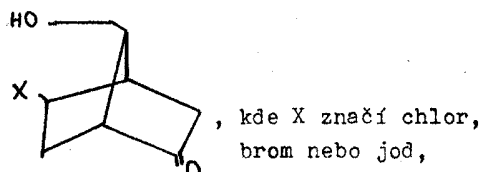
(40) Zveřejněno 30 11 81
(45) Vydáno 15 03 84

(75) PALEČEK JAROSLAV ing.CSc., VESELÝ IVAN ing.CSc., ČERNÝ MILOSLAV ing.,
Autor vynálezu STIBOR IVAN ing.CSc., DĚDEK VÁCLAV prof.ing.CSc., ŽÁK BOHUMIL ing., NERA-
ČAPEK KAREL ing.CSc., JARÝ JIŘÍ doc.ing.CSc., TOVICE
KUBELKA VLADISLAV RNDr.CSc., MOSTECKÝ JIŘÍ prof.ing.DrSc., PRAHA
STANĚK JAN RNDr.CSc., ČAPEK ANTONÍN ing.,

(54) Způsob výroby 5-halogen-7-hydroxymethyl-bicyklo(2,2,1)-heptan-2-onu

Vynález se týká sločeniny obecného

vzorce

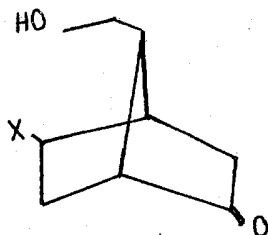


vhodných pro další přípravu prostaglan-
dinu.

Podstata vynálezu spočívá v tom, že se na kyselinu 3-oxo-tricyklo-(2,2,1,0^{2,6})heptan-7-karboxylovou působí alkoholem za přítomnosti katalyzátoru a rozpouštědel, reakční směs se neutralizuje na ketal, který se redukuje na hydroxymethylketal. Následná deketalizace ketonem vede ke vzniku 7-hydroxymethyl-tricyklo(2,2,1,0^{2,6})heptan-2-onu, který se působením halogenvodíkové kyseliny rozštěpí za vzniku 5-halogen-7-hydroxymethyl-bicyklo(2,2,1)heptan-2-onu.

Vynález je využitelný v zemědělství, zejména pro řízenou říji skotu.

Vynález se týká způsobu výroby 5-halogen-7-hydroxymethyl-bicyklo(2,2,1)heptan-2-onu obecného vzorce I,

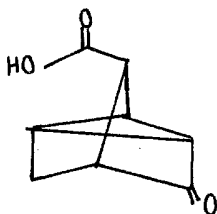


(I)

kde X značí chlor, brom nebo jod.

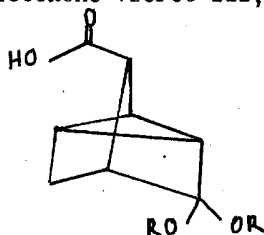
Sloučeniny obecného vzorce I představují při syntéze derivátů prostadienové kyseliny, známých jako prostaglandiny, významné meziproducty, ze kterých je možné jednoduchým způsobem efektivně získat deriváty (3 α , 4 β , 5 α , 6 α) (hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxy-methyl-2H-cyklopenta(b)furan-2-onu, které tvoří základní výchozí látku při syntéze primárních a odvozených typů prostaglandinů. V literatuře uváděné postupy přípravy chlor- a bromderivátu obecného vzorce I jsou značně složité a v některých reakčních stupních poskytují nízké výtěžky [viz například J.Amer.Chem.Soc. 95, 7522 (1973); USA patent č. 3 943 151.]

Zlepšený způsob výroby látek obecného vzorce I popisuje vynález, jehož podstatou je, že se na kyselinu 3-oxo-tricyklo(2,2,1,0^{2,6})heptan-7-karboxylovou vzorce II



(II)

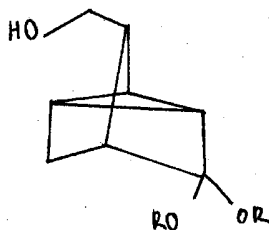
působí alkoholem nebo diolem obsahujícím 1 až 3 atomy uhlíku za katalýzy kyselých reagujících látek v přítomnosti organického rozpouštědla, například benzenu, toluenu a nižších chlorovaných alkanů, a vznikající reakční voda se odštěluje azeotropickou destilací nebo pomocí anorganického sušidla. Po ukončení reakce se reakční roztok zneutřeluje nejlépe hydrogenuhlíkatem sodným a po odpaření rozpouštědel se izoluje ketal kyseliny, popřípadě částečně esterifikované použitým alkoholem, obecného vzorce III,



(III)

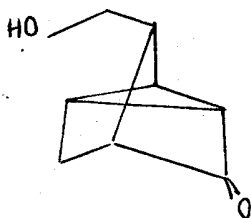
kde R značí alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku nebo společně R + R značí $-\text{CH}_2/\text{n}$ - skupinu, kde $n = 2$ až 3.

V dalším stupni se redukcí ketalu obecného vzorce III komplexním hydridem /molární poměr 1 : 0,75 až 2/ při teplotě 0 až 60 °C získá odpovídající hydroxymethylketal obecného vzorce IV,



(IV)

kde R má shora uvedený význam, načež se za kyselé katalýzy odstraní chránicí skupiny R. Tato deketalizace se provádí nižším ketonem obsahujícím 3 až 6 atomů uhlíku za přítomnosti silné organické kyseliny /např. p-toluensulfonové kyseliny/ nebo iontoměničce v H^+ -cyklu za zvýšené teploty. Z takto připraveného 7-hydroxymethyl-tricyklo/2,2,1,0^{2,6}/heptan-3-onu obecného vzorce V



(V)

se následujícím působením halogenvodíkové kyseliny rozštěpí C-C vazba cyklopropanového seskupení a vznikne ve vysokém výtěžku žádaný krystalický halogenderivat obecného vzorce I, který se snadno čistí krystalizací z vhodného rozpouštědla.

Způsob výroby podle vynálezu přináší technologické zjednodušení výroby látek obecného vzorce I. Výhoda způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že všechny reakční stupně je možné bez potíží provádět v technologickém měřítku za použití levných a snadno dostupných reakčních činidel.

Obě reakce $IV \rightarrow V \rightarrow I$ je možné provést v jednom stupni působením kyseliny halogenvodíkové při teplotě 20 až 120 °C, kdy v jednom stupni dojde k rozštěpení C-C vazby cyklopropanového seskupení a deketalizaci. Z hlediska technického řešení i výtěžků a čistoty produktu je dvoustupňový postup výhodnější.

Vynález není omezen pouze na specifické podmínky uvedené v následujících příkladech provedení, které jsou pouze ilustrativní a nijak neomezuji předmět vynálezu.

Příklad 1

Ethylenketal kyseliny 3-oxo-tricyklo/2,2,1,0^{2,6}/heptan-7-karboxylové /sloučenina obecného vzorce III, kde $R + R = /CH_2/2/$

Ze směsi 23,65 g /155 milimolu/ ketokyseliny /sloučenina vzorce II/, 21,24 g /19,8 ml/ ethylenglykolu, 150 mg kyseliny p-toluensulfonové a 200 ml benzenu byla za použití azeotropického nástavce oddělována reakční voda. Po 12 hodinách zahřívání při teplotě lázně 115 až 120 °C se oddělilo celkem 5,7 ml vody. Po ochlazení byl benzenový roztok promyt 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 10 ml nasyceného roztoku kuchyňské soli a vysušen síranem hořečnatým, rozpouštědla odpařena na rotační vakúové odparce. Bylo získáno 34,15 g olejovitého produktu, jehož struktura je v soulase s interpretací hmotového, infračerveného a protonového NMR spektra.

Příklad 2

Ethylenketal 7-hydroxymethyl-tricyklo/2,2,1,0^{2,6}/heptan-3-onu /sloučenina obecného vzorce IV, kde $R + R = /CH_2/2/$

K suspenzi 7 g hybridu lithnohlinitého ve 400 ml etheru bylo přidáno 34,15 g ethylenketalu vzorce III /viz příklad 1/, rozpuštěného ve 100 ml etheru, během 0,5 hodiny. Po 2 hodinách zahřívání k varu byla reakční směs ochlazená a rozložena 28 ml 4% louhu sodného, vyloučené

anorganické soli byly odsáty, dekantovány 100 ml horkého etheru a ze spojených etherických extraktů byla po vysušení síranem hořečnatým rozpouštědla oddestilována. Bylo získáno 22,6 g olejovitého produktu, který byl podle plynové chromatografie jednotný a jehož struktura byla v soulase s interpretací spektrálních dat.

Příklad 3

7-Hydroxymethyl-tricyklo/2,2,1,0^{2,6}/heptan-3-on /složenina vzorce V/

Směs 6,42 g ethylenketalu 7-hydroxymethyl-tricyklo /2,2,1,0^{2,6}/heptan-3-onu /IV, R + R = =CH₂/2/, 6 ml Dowexu 50 WX 2, 8 ml vody a 50 ml acetonu byla míchána za mírného refluxu 10 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí chromatografie na tenké vrstve silicagelu /eluens 4% methanolu v chloroformu/. Po ukončené deketalizaci byl iontoměnič odfiltrován, promyt acetonem, acetonový roztok odpařen na rotační vakuové odparce k suchu, ke zbytku přidáno 50 ml chloroformu, vodná fáze oddělena a po vysušení chloroformového roztoku síranem hořečnatým byl chloroform oddestilován ve vakuu. Bylo získáno 4,5 g /93,3 %/ olejovitého produktu. Struktura produktu byla potvrzena pomocí spektrálních dat.

Příklad 4

7-Hydroxymethyl-5-chlor-bicyklo/2,2,1/heptan-2-on /složenina obecného vzorce I, kde X = Cl/

Postup A :

K roztoku 19,1 ethylenketalu vzorce V /viz příklad 2/ v 530 ml methanolu byl za varu reakční směsí uváděn 2,5 hodiny plynný chlorovodík. Potom byl methanol oddestilován ve vakuu, k destilačnímu zbytku bylo přidáno 60 ml konc. kyseliny chlorovodíkové a opět zahříváno 2 hodiny k varu. Po oddestilování kyseliny chlorovodíkové byl olejovitý destilační zbytek rozpuštěn v 50 ml chloroformu, vodná fáze oddělena a chloroformová promyta nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Po vysušení chloroformového roztoku síranem hořečnatým byla rozpouštědla oddestilována a krystalizací z benzenu bylo z destilačního zbytku získáno 8,2 g produktu t.t. 81 až 82 °C, jehož struktura byla v soulase s interpretací hmotového spektra.

Postup B :

K 502 mg 7-hydroxymethyl-tricyklo/2,2,1,0^{2,6}/heptan-3-onu vzorce V bylo přidáno 6 ml kyseliny chlorovodíkové a 1 ml kyseliny octové a reakční směs zahřívána 10 hodin na teplotu 70 až 80 °C. Potom byla reakční směs odpařena ve vakuové rotační odparce a produkt extrahován chloroformem, chloroformové extrakty promyty nasyceným roztokem kuchyňské soli, vysušeny síranem hořečnatým a rozpouštědla odpařena. Krystalizací zbytku z benzenu bylo izolováno 562 mg produktu t.t. 81 až 82 °C.

Příklad 5

5-Brom-7-hydroxymethyl-bicyklo/2,2,1/heptan-2-on /složenina obecného vzorce I, kde X = Br/

K 435 mg ketoalkoholu vzorce V bylo přidáno 4 ml kyseliny bromovodíkové a 1,5 ml kyseliny octové. Reakční směs byla ponechána při teplotě místnosti 3 hodiny a potom zahřívána 1,5 hodiny k varu. Po zahuštění reakční směsi na malý objem byly organické podíly extrahovány do chloroformu. Chloroformový roztok byl promyt 2% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, nasyceným roztokem kuchyňské soli a vysušen síranem hořečnatým. Po odpaření chloroformu bylo z destilačního zbytku krystalizací z benzenu získáno 557 mg /81 %/ bílých krystalů produktu t.t. 87 až

89 °C. Spektrální charakteristiky byly v soulase s navrženou strukturou.

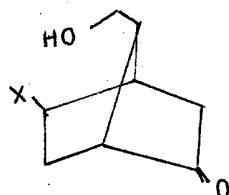
Příklad 6

7-Hydroxymethyl-5-jod-bicyklo/2,2,1/heptan-2-on /sločenina obecného vzorce I, kde X = I/

Směs 599 mg 7-hydroxymethyl-tricyklo/2,2,1,0^{2,6}/heptan-3-onu vzorce V a 8 ml kyseliny jodovodíkové byla po 4 hodinách míchání při teplotě místnosti zahřívána 1 až 2 hodiny k varu. Po zahuštění reakční směsi na rotační vakuové odparce byla reakční směs zpracována obvyklým postupem jako v příkladu 5. Bylo získáno 785 mg krystalického produktu t.t. 116 až 118 °C. Hmotové a ¹H NMR spektrum byly v soulase s navrženou strukturou.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

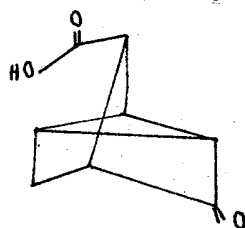
1. Způsob výroby 5-halogen-7-hydroxymethyl-bicyklo/2,2,1/-heptan-2-onu obecného vzorce I,



(I)

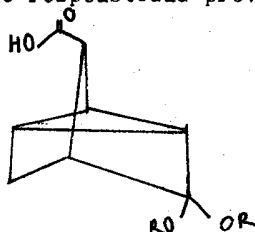
kde X značí chlor, brom, jod,

vyznačující se tím, že se kyselina 3-oxo-tricyklo/2,2,1,0^{2,6}/heptan-7-karboxylová vzorce II,



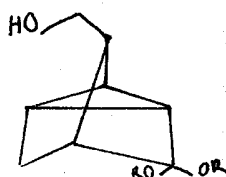
(II)

působením alkoholu nebo diolu obsahujícího 1 až 3 atomy uhlíku za katalýzy kyselých reagujících látek v přítomnosti organického rozpouštědla převede na ketal obecného vzorce III,



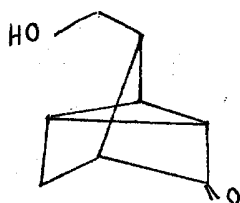
(III)

kde R značí alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku nebo společně R + R značí $-\text{CH}_2/\text{n}$ -skupinu, kde n = 2 až 3, načež se po redukci komplexním hydridem při teplotě 0 až 60 °C získaný alkohol obecného vzorce IV,



(IV)

kde R má výše uvedený význam, deketalizuje v prostředí ketonu obsahujícího 3 až 6 atomů uhlíku za katalýzy kyselých reagujících činidel a rezultující 7-hydroxymethyl-tricyklo/2,2,1,0^{2,6}/heptan-3-on vzorce V,



(V)

účinkem halogenvodíkové kyseliny při teplotě 20 až 120 °C poskytne žádaný produkt obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako alkohol používá methanol a jako diol ethylenglykol.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako kyselá reagující činidlo používá kyselina p-toluensulfonová nebo fosforoxytrichlorid nebo iontoměnič v H^+ -cyklu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako komplexní hydrid používá lithiualuminiumhydrid, natriumaluminiumhydrid, natriumborohydrid nebo natriumdihydro-bis-/2-methoxyethoxy/aluminát v molárním poměru ketal vzorce III: komplexní hydrid 1 : 0,75 až 2.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako halogenvodíková kyselina používá kyselina chlorovodíková, bromovodíková nebo jodovodíková.