

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

223404
(11) (B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 28 04 80
(21) (PV 2977-80)

(40) Zveřejněno 28 01 83

(45) Vydáno 15 03 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 307/93
//C 07 C 177/00

(75)

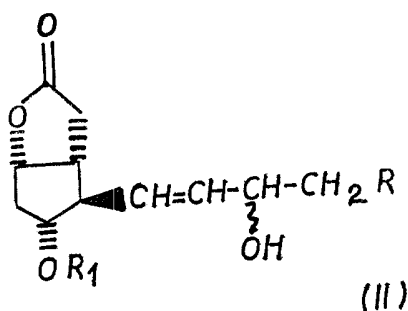
Autor vynálezu

STANĚK JAN ing. CSc., PRAHA, ČAPEK ANTONÍN ing., ŠPAČEK
MIROSLAV ing., LEDVINOVÁ MARIE RNDr., NERATOVICE, VOTAVA
VLADIMÍR ing., STIBOR IVAN ing. CSc., ČAPEK KAREL ing. CSc.,
PALEČEK JAROSLAV ing. CSc., JEŽEK KAREL dr. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby meziproduktů pro přípravu derivátů prostadienové kyseliny

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby důležitého meziproduktu pro přípravu biologicky aktivních derivátů prostadienové kyseliny, jako „enolu“ obecného vzorce II



kde R je zbytek

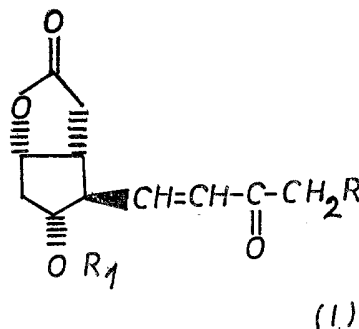


přičemž X je halogen a n je celé číslo 0 až 3, R₁ je skupina —CO—R₂, kde R₂ je fenyl substituovaný fenylem, nebo fenylkarbamoyl.

Deriváty prostaglandinu patří mezi látky, které se již komerčně vyrábějí a mají významný význam ve veterinárním lékařství. Jed-

2

nou z technologicky nejnadějnějších cest je tzv. Coreyho syntéza vyvinutá v roce 1969 [E. J. Corey, Ann N. Y. Acad. Sci., 180, 24 (1971)], spočívající v zavedení obou postranních řetězců prostaglandinu na tzv. Coreyho lakton ve dvou následujících Wittigových reakcích. Je známo, že pro zavedení tzv. ω-řetězce do molekuly je využívána převážně Horner Emmonsova modifikace Wittigovy reakce [J. Bindra, R. Bindra, Prostaglandin Synthesis str. 201, Academic Press Inc. 1977]. Vzniklá látka, tzv. „enon“ obecného vzorce I

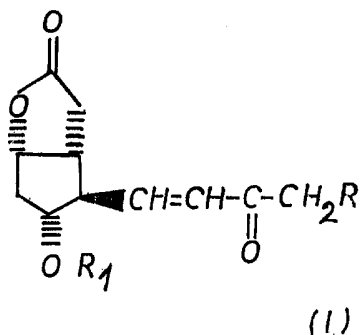


kde symboly R a R₁ mají výše uvedený význam, má tedy na budoucím patnáctém ato-

mu uhlíku derivátu prostadienové kyseliny ketoskupinu.

Hlavní problém další syntézy spočívá v redukci ketonické skupiny na alkoholovou. Redukce se běžně provádí natriumborohydridem, borohydridem zinečnatým [E. J. Corey a kol., J. Am. Chem. Soc., 90, 3247 (1968) a F. Kienzle a kol., J. Org. Chem., 38, 3440 (1973)], u derivátu $F_{2\alpha}$ byla popsána i Meerwin Ponndorfova redukce [J. Bowler, K. B. Mallion, Santh. Comm., 4, 211 (1974)]. Nejvýznamnější se však stala stereospecifická redukce „enonu“ speciálními hydridy, kterou popsal Corey pro deriváty $F_{2\alpha}$ [E. J. Corey a kol., J. Am. Chem. Soc., 94, 8646 (1972)]. Redukce probíhá při teplotách kolem 153,2 K a stereospecifita je až 90 % ve prospěch Sepimeru. Tato metoda je však omezeně použitelná pro látky typu 16-fenoxy-17,18,19,20-tetranor $PGF_{2\alpha}$, které tvoří velmi významnou skupinu derivátů prostadienové kyseliny a jsou již komerčně vyráběny (Fluprostenol, Cloprostenol). Selektivní redukce je zde znemožňována malou rozpustností látek při nízkých teplotách (pod 183 K). Při vyšších teplotách (173,2 K) probíhá již redukce neselektivně a není proto vzhledem k vysokým cenám speciálních hydridů (například Selectride, tj. diisobutyl-lithiumborohydrid) ekonomicky výhodná.

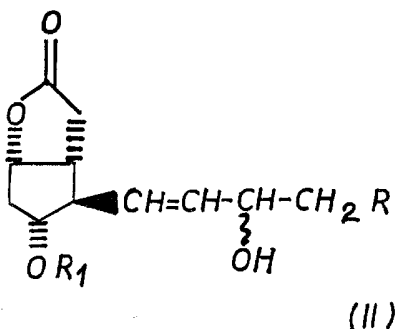
Výše uvedené nedostatky odstraňuje postup podle vynálezu, který spočívá v tom, že pro redukci „enonu“ obecného vzorce I



kde R je zbytek



přičemž X je halogen a n celé číslo 0 až 3, R_1 je skupina $-\text{CO}-R_2$, kde R_2 je fenyl substituovaný fenylem, nebo fenylkarbamoyl, na „enol“ obecného vzorce II



kde symboly R a R_1 mají výše uvedený význam, se velmi výhodně použije modifikace Meerwin Ponndorfovy redukce ve směsi aromatických uhlovodíků (s výhodou benzen, toluen) s isopropylalkoholem za katalýzy jednoho až deseti molů, s výhodou jeden až dva moly, trialkoxyaluminátu (alkoxy je C_2 až C_4) při teplotách 293,2 až 423,2 K, s výhodou při teplotě varu reakční směsi. Dále je výhodné kontinuálně odstraňovat vznikající keton rektifikací.

Tato reakce sice není stereospecifická z hlediska redukce ketoskupiny „enonu“, ale je na rozdíl od redukce hydridy naprosto selektivní z hlediska možné redukce laktónového kruhu. Je snadno proveditelná v technologickém měřítku s použitím běžných aparatur a surovin. Vyhýbá se použití drahých speciálních hydridů a rovněž je jednodušší i zpracováním reakční směsi (není nutno odstraňovat sloučeniny bóru atd.). Zároveň se významně zkrátí i celková doba přípravy, a to asi dvakrát.

Příklad provedení

7,2 g „enonu“ výše uvedeného obecného vzorce I, kde R je m-chlorfenoxy a R_1 je p-fenylbenzoyl, bylo rozpuštěno ve směsi 150 ml benzenu a 150 ml isopropylalkoholu. Po přidání 7,1 g isopropylaluminátu byla reakční směs uvedena do varu a vznikající aceton byl oddělován rektifikací. Po jedné hodině byla reakce skončena a rozpouštědla odpařena ve vakuu. Odparek byl rozpuštěn ve 200 ml chloroformu a anorganické podíly vytřepány 0,5 N kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva byla neutralizována roztokem hydrogenkarbonátu sodného a po vysušení síranem hořečnatým byla rozpouštědla vakuově odpařena. Bylo získáno 7,0 g „enolu“ výše uvedeného obecného vzorce II, tj. 97% výtěžek. Identita produktu byla potvrzena

— chromatografií na tenké vrstvě, hodnota R_F na silikagelu při eluci 3% metanolem v chloroformu byla 0,47,

— a hmotovou spektrometrií,

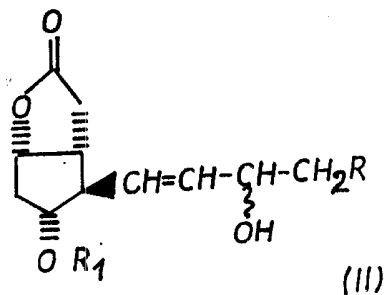
elementární složení:

teorie: 69,3 % C, 5,23 % H, 6,19 % Cl,

nalezeno: 69,1 % C, 5,31 % H, 6,11 % Cl.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby meziproduktů pro přípravu derivátů prostadienové kyseliny, jako „enolů“ obecného vzorce II

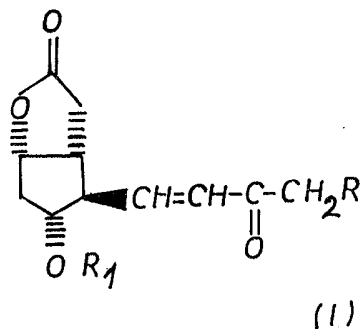


kde R je zbytek



přičemž X je halogen a n celé číslo 0 až 3, R₁ je skupina —CO—R₂, kde R₂ je fenyl substituovaný fenylem, nebo fenylkarbamo-

yl, vyznačený tím, že se na „enony“ obecného vzorce I



kde symboly R a R₁ mají výše uvedený význam, působí trialkoxyhliníkem, přičemž alkoxykupina obsahuje 2 až 4 atomy uhlíku, ve směsi aromatického rozpouštědla, například benzenu, a nízkovroucího alifatického alkoholu, například isopropylalkoholu, v molárním poměru 1 : 1, při teplotách 293,2 až 423,2 K, s výhodou při teplotě varu reakční směsi, z které se případně odstraňuje vznikající keton rektifikací.