



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

240 862

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 03 05 84
(21) PV 3281-84

(51) Int. Cl.³

C 07 C 62/24,
C 07 B 57/00,
C 07 C 177/00

(40) Zveřejněno 16 07 85

(45) Vydáno 01 01 88

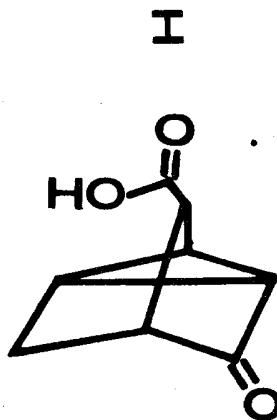
(75)
Autor vynálezu

STANĚK JAN ing.CSc., PRAHA; LEDVINOVÁ MARIE RNDr.;
VESELÝ IVAN ing., NERATOVICE; VOTAVA VLADIMÍR ing., PRAHA;
JEŽEK KAREL dr.CSc.; MOSTECKÝ JIŘÍ akademik;
PALEČEK JAROSLAV doc.ing.CSc.; KUBELKA VLADISLAV RNDr., PRAHA

(54)

Způsob výroby kyseliny /+/-3-oxoticyklo/2,2,1-0^{2,6}/heptan-7-karboxylové

Způsob výroby kyseliny /+/-3-oxoticyklo/2,2,1,0^{2,6}/heptan-7-karboxylové štěpením soli /+/-ketokyseliny L-/-/- α methylbenzylaminem pomocí frakční krystalizace a následným uvolněním /+/-ketokyseliny spočívá v tom, že se k roztoku směsi /+/-ketokyseliny v organickém rozpouštědle přidá roztok L-/-/- α methylbenzylaminu v témže rozpouštědle při teplotě 15 až 50 °C v molárním poměru složek 1 : 0,4 až 0,8 a po ochlazení na 5 až 15 °C se vyloučená sůl obohacená na /+/-isomer ketokyseliny vzorce I odsaje a rekrystalizací ze stejného rozpouštědla se získaná opticky čistá sůl /+/-ketokyseliny vzorce I rozpustí ve vodně alkoholickém roztoku, zalkalizuje hydroxidem alkalického kovu na pH 10 až 13, uvolněný amin se extrahuje do organického rozpouštědla, načechá se pH roztoku upraví pomocí zředěné minerální kyseliny na pH 2 až 4 a opticky čistá /+/-ketokyselina vzorce I se získá z roztoku extrakcí. Tato kyselina je významným meziproduktem při výrobě přírodních prostaglandinů A, B, C, E, F₂ alfa včetně jejich opticky aktivních analogů a prostacyklinů.



240 862

Vynález se týká způsobu výroby kyseliny \pm -3-oxocyclo[2,2,1,0^{2,6}]heptan-7-karboxylové vzorce I. Tato kyselina je významným meziproduktem při výrobě přírodních prostaglandinů A,B,C,E, F₂ alfa včetně jejich opticky aktivních analogů a prostacyklinu. Prostaglandiny a prostacykliny jsou tkáňové hormony ovlivňující biologicky významné procesy v živém organismu. V současné době jsou využívány hlavně v humánní medicíně v porodnictví a gynekologii, dětské kardiologii, nefrologii, při léčení hypertenze, vředové choroby žaludku a dvanácterníku a v dalších oblastech.

Doposud se kyselina \pm -3-oxocyclo[2,2,1,0^{2,6}]heptan-7-karboxylová získává štěpením racemické směsi kyseliny vzorce I pomocí L-/-/- α -methylbenzylaminu /viz např. **US patenty č.** 3 992 438; 3 943 151, J.Amer.Chem.Soc. 95, 7522/1973/; J.Med.Chem. 23, 1072 /1980/; Kexue Tongbao 27, 39 /1982/; Tetrahedron Lett. 34, 3527 /1983//. Postup štěpení, který je popsán ve výše uvedených odkazech zahrnuje přípravu solí směsi \pm /kyseliny vzorce I s L-/-/- α -methylbenzylaminem, které potom podrobí frakční krystalizaci, přičemž se méně rozpustná sůl oddělí od druhé, více rozpustné enantiomerní soli. V těchto popsáných postupech se používá směs \pm /kyseliny a aminu v molárním poměru 1:1. Výtěžky soli žádaného \pm / isomeru po 2 až 3 rekrystalizacích dosahují cca 75 %, přičemž experimentální podmínky jako použité rozpouštědlo, způsob krystalizace, včetně postupu uvolnění \pm -ketokyseliny vzorce I nejsou dostatečně popsány.

Na tyto známé postupy navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu, který přináší zjednodušení a zvýšení výtěžku \pm -ketokyseliny vzorce I.

Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se na \pm -ketokyselinu vzorce I připravenou podle postupu ~~následujících~~ do známého stavu techniky (viz například AOč202 478) působí L-/-/ α -methylbenzylaminem v roztoku organického rozpouštědla, jako esterů organických kyselin obsahujících 2 až 6 atomů uhlíku, nebo cyklických etherů, jako dioxan, tetrahydrofuran nebo aromatických uhlovodíků, například benzenu, toluenu. L-/-/ α -methylbenzylaminu se používá 0,4 až 0,8 molu, s výhodou 0,5 až 0,6 molu, vztaženo na 1 mol \pm -ketokyseliny vzorce I. Zbývající množství L-/-/ α -methylbenzylaminu do 1 molu je možné nahradit levnějším basickým činidlem, jako triethylaminem, tributylaminem, triethanolaminem. Podle vynálezu se postupuje tak, že se k roztoku \pm -kyseliny vzorce I ve výše uvedeném rozpouštědle za míchání při teplotě 15 až 50 °C, s výhodou 20 až 30 °C pomalu přidá roztok L-/-/ α -methylbenzylaminu a po ukončeném přidávání a ochlazení na 5 až 15 °C se vyloučené krystaly soli obohacené na \pm -isomer kyseliny vzorce I odsají. Po 1 až 2 následujících krystalizacích z tohoto rozpouštědla se získá opticky čistá sůl \pm -ketokyseliny vzorce I s L-/-/ α -methylbenzylaminem ve výtěžku 85 až 90 %, teploty tání 153 až 155 °C a $[\alpha]_D^{25} = + 57$ až 59° /c-1,0 M v methanolu/. Z této opticky čisté soli se \pm -kyselina vzorce I uvolní tak, že se její vodně alkoholický roztok obsahující 10 až 40 % obj. methanolu, ethanolu nebo propanolu, zalkalisuje silnou bází, s výhodou hydroxidem sodným nebo draselným na pH 10 až 13 a uvolněný L-/-/ α -methylbenzylamin se extrahuje organickým rozpouštědlem, s výhodou etherem, benzenem, 1,2-dichlorethanem. Takto získaný amin je možné po přečištění použít při dalším štěpení směsi \pm -ketokyseliny. V následujícím postupu se vodně alkoholický roztok alkalické soli \pm -ketokyseliny vzorce I okyselí zředěnou minerální kyselinou, například chlorovodíkovou nebo sírovou na pH 2 až 4, načež se produkt extrahuje organickým rozpouštědlem, např. etherem, benzenem nebo halogenovaným uhlovodíkem obsahujícím 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru, například chloroformem. Organické extrakty se vysuší a po odpaření rozpouštědel se ze získaného odparku po překrystalizování získá 85 až 90 % \pm -ketokyseliny vzorce I, t.t. 135 až 138 °C, $[\alpha]_D^{25} = + 72$ až 74° /c=1,0 M methanol/.

Výhodou uvedeného způsobu podle vynálezu je nižší spotřeba drahého L-/-/- α -methylfenylaminu, jehož spotřeba se dále snižuje jeho snadnou regenerací. Společně s jednoduchým provedením je zřejmá i jeho ekonomická výhodnost.

Způsob podle vynálezu je uveden na několika příkladech provedení, která jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezuji rozsah předmětu vynálezu.

Příklad 1

K roztoku 100 g /0,66 molu/ / \pm /-ketokyseliny vzorce I rozpuštěné v 2,5 l octanu ethylnatého bylo za míchání přidáno po kapkách 38,8 g /0,32 molu/ L-/-/- α -methylbenzylaminu rozpuštěného v 90 ml téhož rozpouštědla při teplotě 20 až 25 °C. Po přidání aminu byla reakční směs ochlazená na 10 °C a vyloučené krystaly obohacené na sůl +/-isomeru byly odsáty a vysušeny. Bylo získáno 78 g /86,8 %/ produktu s hodnotou $[\alpha]_D^{25} = + 10,2^\circ$ /c=0,9 M methanol/. Po následujících dvou krystalizacích z téhož rozpouštědla bylo získáno 55,8 g opticky čisté soli +/-isomeru ketokyseliny vzorce I, t.t. 153 až 155 °C a $[\alpha]_D^{25} = + 57^\circ$ /c=0,9 M methanol/. Literatura /J.Amer.Chem.Soc. 95, 7522 /1973// uvádí t.t. 154 až 155 °C a $[\alpha]_D^{25} = + 59^\circ$ /c=1,0 M methanol/.

Příklad 2

30 g soli +/-ketokyseliny vzorce I z příkladu 1 bylo rozpuštěno v 450 ml 20% vodného roztoku ethanolu a potom zalkalizováno cca 10% roztoku louhu sodného na pH 11. Extrakcí roztoku etherem byl získán po vysušení extraktů a odpaření zpět L-/-/- α -methylbenzylamin. Vodně alkoholický roztok byl potom okyselen zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /1:1/ na pH 2 a žádaný produkt extrahován pomocí etheru. Po vysušení etherického extraktu a odpaření rozpouštědel bylo získáno 15 g /89,8 %/ produktu, který po překrystalizování z ethylacetátu poskytl opticky čistý +/-isomer ketokyseliny vzorce I s t.t. 136 až 138 °C a $[\alpha]_D^{25} = + 72,8^\circ$ /c=0,95 M methanol/. Literatura uvádí t.t. 137 až 138 °C a $[\alpha]_D^{25} = + 79^\circ$ /c=1,0 M methanol/.

Příklad 3

Ve 150 ml 20% vodného propanolu bylo rozpuštěno 10 g +/-ketokyseliny vzorce I z příkladu 1 a potom zalkalisováno cca 10% vodným roztokem hydroxidu sodného na pH 11. Získaný roztok byl extrahován 3x 50 ml benzenu, spojené frakce byly odpařeny a izolován zpět L-/-/-methylbenzylamin. Vodný roztok byl okyselen cca 10% kyselinou sírovou na pH 1,5 až 2 a extrahován 4x 50 ml chloroformu. Spojené chloroformové roztoky byly vysušeny bezvodým síranem hořečnatým a po oddestilování rozpouštědel bylo získáno 5,8 g surového produktu, který po zpracování jako v příkladu 2 poskytl produkt t.t. 136 až 138 °C, $n_D^{25} = + 72,5^\circ$ /c=0,97 M methanol/.

Příklad 4

20 g soli +/-ketokyseliny vzorce I z příkladu 1 bylo rozpuštěno ve 300 ml cca 20% ethanolu bylo zalkalisováno cca 10% roztokem hydroxidu sodného na pH 10,5 až 11 a uvolněný amin byl extrahován 3x 150 ml 1,2-dichlorethanu. Ze spojených extraktů bylo po odpaření rozpouštědel získáno zpět 8,4 g L-/-/-methylbenzylaminu. Vodně alkoholický roztok po analogickém zpracování jako v příkladu 2 poskytl 10,5 g produktu t.t. 135 až 138 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

240 862

1. Způsob výroby kyseliny α -oxocyclohexan-2,2,1,0^{2,6}-heptan-7-karboxylové vzorce I štěpením solí α -ketokyseliny vzorce I s L-phenylethylaminem pomocí frakční krystalizace a následném uvolnění α -ketokyseliny vzorce I, vyznačující se tím, že k roztoku směsi α -ketokyseliny vzorce I v organickém rozpouštědle se přidá roztok L-phenylethylaminu v témže rozpouštědle při teplotě 15 až 50 °C v molárním poměru složek 1:0,4 až 0,8 a po ochlazení na 5 až 15 °C se vyloučená sůl obohacená na α -isomer ketokyseliny vzorce I odsaje a rekrystalizací ze stejného rozpouštědla se získaná opticky čistá sůl α -ketokyseliny vzorce I rozpustí ve vodně alkoholickém roztoku s obsahem 10 až 40 % obj. alkoholu a počtem atomů uhlíku 1 až 3, zalkalísuje hydroxidem alkalického kovu na pH 10 až 13, uvolněný amin se extrahuje do organického rozpouštědla, načež se pH roztoku upraví minerální kyselinou na pH 2 až 4 a opticky čistá α -ketokyselina vzorce I se získá z roztoku extrakcí.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako organické rozpouštědlo při přípravě solí použijí estery organických kyselin obsahujících 2 až 6 atomů uhlíku.
3. Způsob podle bodu 1 a 2, vyznačený tím, že se při přípravě soli použije 0,5 až 0,6 molu L-phenylethylaminu na 1 mol směsi α -ketokyseliny vzorce I.
4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se při extrakci aminu použije jako rozpouštědlo ethery, obsahující 4 až 8 atomů uhlíku, benzen, toluen nebo chlorované alkany obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru.
5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se při extrakci α -ketokyseliny vzorce I použije jako rozpouštědlo ethery obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, benzen, toluen a chlorované uhlovodíky.

1 výkres

