



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

249394

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 49/477

(22) Přihlášeno 05 04 85
(21) PV 2541-85

(40) Zveřejněno 14 08 86

(45) Vydáno 15 01 88

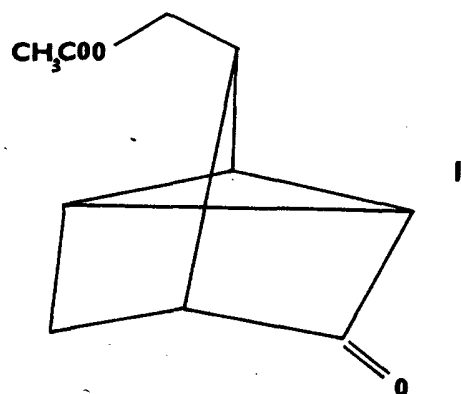
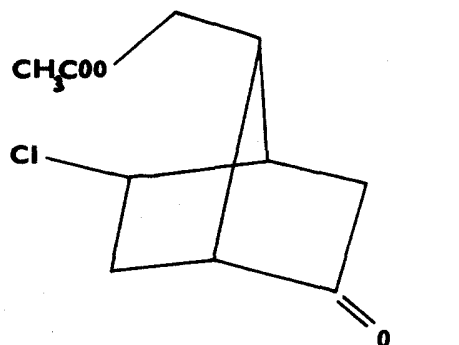
(75)
Autor vynálezu

ŽÁK BOHUMIL ing., NERATOVICE, STANĚK JAN ing. CSc.,
VOTAVA VLADIMÍR ing., MOSTECKÝ JIŘÍ akademik,
PALEČEK JAROSLAV ing. doc. CSc., KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby 7-acetyloxymethyl-5-chlorbicyklo(2,2,1)heptan-2-onu

Způsob výroby 7-acetyloxymethyl-5-chlorbicyklo(2,2,1)heptan-2-onu vzorce I spočívá v tom, že se k surovému olejovitému ketoesteru vzorce II po ochlazení na $-10 \pm 20^\circ\text{C}$ přidá 0,1 až 1 % hmot. krystalického ketoesteru II, ponechá se za občasného promíchání při uvedené teplotě 3 až 5 dnů, vyloučené krystalické srostlice se po částečném rozdrncení odsají, promyjí směsí toluen-hexan v objemovém poměru 1:3 až 5, ochlazené na $-15 \pm 10^\circ\text{C}$, vysušený získaný krystalický ketoester vzorce II se rozpustí v ledové kyselině octové na 40 až 60% hmotnostní roztok a při teplotě $20 \pm 10^\circ\text{C}$ se nasytí 1,05 až 1,5 molárním množstvím bezvodého plynného chlorovodíku vztaženo na 1 mol ketoacetátu vzorce II, načež se reakční směs po 24 až 100 hodinách stání při výše uvedené teplotě zředí 2 až 4násobným objemovým množstvím chladné vody, vyloučené krystaly se odsají, promyjí vodou a po jejich vysušení se získá čistý produkt vzorce I.

Uvedená sloučenina vzorce I je meziproduktem při syntéze prostaglandinů a jejich analogů.



Vynález se týká způsobu výroby 7-acetyloxymethyl-5-chlor-bicyklo(2,2,1)heptan-2-onu vzorce I.

Sloučenina vzorce I představuje významný meziprodukt při syntéze základních typů prostaglandinů a jejich analogů. Prostaglandiny jsou označovány jako tkáňové hormony a vykazují vedle vysoké biologické účinnosti široké spektrum aplikací. Jsou používány v porodnictví a gynekologii, v oblasti kardiovaskulárních onemocnění, při léčení vředové choroby, ve veterinární medicíně pak při synchronizaci říje hospodářských zvířat, indukci porodů u prasnic i v terapii některých onemocnění (viz: V INTERNATIONAL CONFERENCE ON PROSTAGLANDINS, Florence, Italy, May 1982, Chem. Eng. News 1982, Ang. 16, str. 30; S.M.Roberts, F.Scheinmann: Chemistry and Biochemistry and Pharmacological Activity of Prostanoids, 1978; Advances in Pharmacological Research and Practice, Prostanoids, Ed.V.Kecskemeti, Budapest 1980).

Doposud se uvedená sloučenina vzorce I připravuje štěpením snadno dostupného ketoacetátu vzorce II (čs. AO 227 225), působením značného přebytku kyseliny chlorovodíkové v prostředí organického rozpouštědla a alkanové kyseliny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, při teplotě reakční směsi 40 až 150 °C, načež se rozpouštědla odpaří, destilační zbytek extrahuje do organického rozpouštědla, zbaví zbytků kyseliny promytím hydrdenuhličitanem sodným a po odpaření se získaný produkt použije v dalším reakčním stupni, popřípadě se ještě překrystalizuje.

Nevýhodou tohoto postupu je značná spotřeba rozpouštědel, halogenovodíkové kyseliny, energie a vysoká pracnost. Je tudíž z ekonomického hlediska málo výhodný.

Další způsob chráněný US patent. spisem 3 943 151 při štěpení cyklického systému acetátu II 10 až 100násobným hmotnostním přebytkem konc. halogenovodíkové kyseliny při teplotě 100 až 150 °C, kde dochází současně k hydrolýze acetátu a vzniká 7-hydroxymethyl-5-chlorbicyklo-(2,2,1)heptan-2-on. K získání produktu vzorce I je nutné provést následnou esterifikaci. Tento způsob provedení je jednak z technického hlediska, použití vysoké teploty, přebytku konc. halogenovodíkové kyseliny, která se musí po ukončené reakci odpařit, poměrně složité izolaci produktu, tak i z ekonomického hlediska značně nevýhodný.

Na tyto známé postupy navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu.

Podstata způsobu výroby podle vynálezu spočívá v tom, že se před další operací k surovému olejovitému ketoesteru vzorce II, po ochlazení na -10 ± 20 °C, přidá 0,1 až 1 % hmot. krystalického ketoesteru II, ponechá se za občasného promíchání při uvedené teplotě 3 až 5 dnů, vyloučené krystalové srostlice (shluky) se po částečném rozdrobení odsají, promyjí směsí toluen-hexan (1:3 až 5) ochlazené na -15 ± 10 °C a vysuší.

Z matečných louhů se po odpaření rozpouštědel získá výše uvedenou operací další krystalický produkt. Krystalický ketoester vzorce II se rozpustí v ledové kyselině octové na 40 až 60% hmotnostní roztok a při teplotě 20 ± 10 °C nasytí 1,05 až 1,5 molárním množstvím bezvodého plynného chlorovodíku vztaženo na 1 mol ketoacetátu vzorce II. Po 24 až 100 hodinách stání při výše uvedené teplotě se k reakční směsi přidá aktivní uhlí a po odfiltrování nerozpustných podílů se zředí 2 až 4násobným objemovým množstvím ledové vody. Po 2 až 10 hodinách stání se vyloučené krystaly odsají, promyjí ledovou vodou a po jejich vysušení se získá čistý (99 až 99,7 % podle plynové chromatografické analýzy) chlorketoacetát vzorce I ve výtěžku nad 96 %.

Způsob podle vynálezu přináší řadu výhod:

- a) podstatně se snižuje množství rozpouštědel,
- b) umožňuje provádět reakci ve větších kvantech a snižuje se pracnost celé operace,
- c) snižuje se množství odpadních vod,
- d) získaný produkt je vysoce čistý a před dalším zpracováním nevyžaduje dalšího dočišťování.

Z uvedeného je zřejmá jeho technologická i ekonomická výhodnost.

Způsob podle vynálezu je ilustrován na několika příkladech provedení, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

P ř í k l a d 1

K 2 200 g surového olejovitého ketoesteru vzorce II s obsahem 83 % produktu podle plynové chromatografické analýzy bylo po ochlazení na -25°C přidáno 10 g krystalického ketoesteru vzorce II a po promíchání ponechána směs při teplotě -15 až -10°C (občasné promíchání) 4 dny. Vyloučené shluky krystalů byly po rozdrcení odsáty na skleněném filtru (frita S1), promyty 2x 500 ml směsí toluen-hexan (1:4) vychlazené na -15 až -10°C a po vysušení při teplotě 20 až 30°C ve vakuové sušárně bylo získáno 1 502 g krystalického produktu vzorce II. Po odpaření matečných loughů bylo získáno 603 g olejovitého zbytku, který podle plynové chromatografické analýzy obsahoval 50 % ketoesteru vzorce II.

Po opakované, výše uvedené krystalizaci bylo získáno dalších 175 g produktu. Zbývajícím produkt z matečných loughů je možné izolovat pomocí sloupcové chromatografie. Krystalizací bylo získáno celkem 1 675 g ketoesteru vzorce II, který obsahuje podle plynové chromatografické analýzy 97 % produktu.

P ř í k l a d 2

Roztok 1 500 g krystalického ketoesteru vzorce II z příkladu 1 v 1 400 ml ledové kyseliny octové byl nasycen při teplotě 15 až 20°C 350 g bezvodého plynného chlorovodíku. Po třech dnech stání při teplotě výše uvedené bylo ke směsi přidáno 30 g aktivního uhlí a po 10 až 20 minutách byly nerozpustné podíly odfiltrovány a promyty 2x 100 ml ledové kyseliny octové. Ke spojeným filtrátům bylo přidáno postupně 3 000 ml vody a 250 g octanu sodného rozpuštěného ve 2 000 ml vody. Po ochlazení byly po 10 hodinách vyloučené krystaly odsáty, promyty 2x 1 000 ml vody. Po vysušení bylo získáno 1 700 g chlorketoacetátu vzorce I, teploty tání 68 až 70°C , který je podle plynové chromatografické analýzy 99,5%.

P ř í k l a d 3

Roztok 1 000 g krystalického ketoesteru vzorce II z příkladu 1 v 1 100 ml ledové kyseliny octové byl nasycen 275 g bezvodého plynného chlorovodíku a po 4 dnech stání při teplotě 20 až 22°C byla reakční směs zpracována jako v příkladu 2. Bylo získáno 1 085 g chlorketoacetátu vzorce I, teploty tání $67,5$ až 70°C .

P Ř E D M Ě T V Y N Ā L E Z U

1. Způsob výroby 7-acetyloxymethyl-5-chlorbicyklo(2,2,1)-heptan-2-onu vzorce I z tri-cyklického ketoacetátu vzorce II působením chlorovodíku v prostředí kyseliny octové, vyznačený tím, že se k surovému olejovitému ketoesteru vzorce II po ochlazení na -10 ± 20 °C, přidá 0,1 až 1 % hmot. krystalického ketoesteru II, ponechá se za občasného promíchání při uvedené teplotě 3 až 5 dnů, vyloučené krystalické srostlice se po částečném rozdrcení odsají, promyjí směsí toluen-hexan v objemovém poměru 1:3 až 5, ochlazené na -15 ± 10 °C, vysušený získaný krystalický ketoester vzorce II se rozpustí v ledové kyselině octové na 40 až 60% hmotnostní roztok a při teplotě 20 ± 10 °C se nasytí 1,05 až 1,5 molárním množstvím bezvodého plynného chlorovodíku vztaheno na 1 mol ketoacetátu vzorce II, načež se reakční směs po 24 až 100 hodinách stání při uvedené teplotě zředí 2 až 4násobným objemovým množstvím chladné vody, vyloučené krystaly se odsají, promyjí vodou a po jejich vysušení se získá čistý produkt vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se reakční směs před zředěním vodou odbarví pomocí adsorbentu, jako aktivního uhlí.

1 výkres

