



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

239797

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 35/37//

C 07 C 177/00

/22/ Přihlášeno 08 08 84

/21/ PV 6037-84

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 15 04 87

(75)

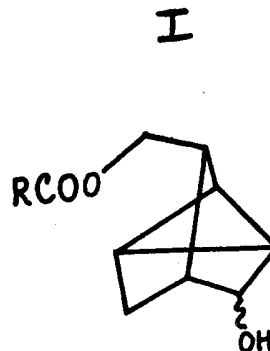
Autor vynálezu

ŽÁK BOHUMIL ing.; VESELÝ IVAN ing. CSc.; DOLANSKÝ VLADIMÍR ing. CSc.;
ČERNÝ MILOSLAV ing., NERATOVICE; PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.;
KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc.; MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54) Způsob čištění 7-acyloxymethyltricyklo/2,2,1,0^{2,6}/heptan-3-olů

Způsob čištění 7-acyloxymethyltricyklo-
/2,2,1,0^{2,6}/heptan-3-olů obecného vzorce I,
kde R značí alkyl obsahující 1 až 2 atomy
uhlíku, obsahujícího vedle žádaného mono-
acylderivátu obecného vzorce I výchozí diol
vzorce II a bisacylderivát obecného vzorce
III, kde R má shora uvedený význam, spočí-
vá v tom, že surový produkt se homogenizuje
ve vodě v hmotnostním poměru 1:2 až 4 při
teplotě 85 až 95 °C, vyloučený olejovitý
podíl A se oddělí a vodná fáze se postupně
extrahuje alkanem obsahujícím 5 až 10 atomů
uhlíku, získá se podíl B, halogenovaným
uhlovodíkem obsahujícím 1 až 2 atomy uhlíku
a 2 až 4 atomy chloru se získá podíl C, na-
čež se vodná fáze opět smísí s podílem A
v hmot. poměru 1:4 až 8 a extrakční proces
se opakuje 2 až 4krát až obsah monoacyl-
derivátu obecného vzorce I klesne v tomto
podílu pod 10 %, pak se z vodné fáze extrak-
cí C₃ až C₆ alkylalkanoátem získá výchozí
diol vzorce II, ze zbytku podílu A a spoje-
ných podílů B se po odpaření rozpouštědel
isoluje bisacylderivát obecného vzorce III
a po odpaření rozpouštědel ze spojených
podílů C se získá ve vysoké čistotě a vý-
těžku žádaný monoacylderivát obecného vzor-
ce I.

Uvedené sloučeniny jsou meziprodukty
při výrobě prostaglandinů.



Vynález se týká způsobu čištění 7-acyloxymethyltricyklo/2,2,1,0^{2,6}/heptan-3-olů obecného vzorce I, kde R značí alkyl obsahující 1 až 2 atomy uhlíku. Uvedené sloučeniny obecného vzorce I jsou významnými meziprodukty při výrobě všech základních typů prostaglandinů i jejich analogů.

Prostaglandiny tvoří skupinu látek ovlivňujících řadu životně důležitých funkcí. Nalezly široké uplatnění v humánní i veterinární medicíně jako farmaka s nezastupitelnými vlastnostmi.

Sloučeniny obecného vzorce I se vyrábějí podle postupu chráněného AO č. 227 225, a to acylací 7-hydroxymethyltricyklo/2,2,1,0^{2,6}/heptan-3-olu vzorce II za přítomnosti basicity reagujících činidel.

Při tomto způsobu provedení obsahuje surový produkt vedle žádaného monoacylderivátu obecného vzorce I 1 až 5 % nezreagovaného výchozího diolu vzorce II a 5 až 15 % bisacylderivátu obecného vzorce III, kde R má shora uvedený význam.

Doposud se tento surový produkt používal v dalším reakčním stupni, oxidaci, buď v surovém stavu, nebo se čistil vakuovou destilací, popřípadě krystalizací. Všechny tyto varianty měly určité nevýhody.

V případě použití surového monoacylderivátu obecného vzorce I při oxidaci, AO č. 227 225, vzrůstá spotřeba oxidačních činidel, pracnost při zpracování směsi a izolaci produktu a klesají výtěžky.

Čištění surového monoacylderivátu obecného vzorce I vakuovou destilací nebo krystalizací vede k zvýšení pracnosti procesu, spotřebě energie, popřípadě rozpouštědel a je tedy z ekonomického hlediska nevýhodné.

Eventuální čištění surového produktu kapalinovou chromatografií je sice možné, ale není výhodné z hygienického a bezpečnostního hlediska - vysoká emise rozpouštědel do prostředí.

Na tyto známé způsoby navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu, který uvedené nedostatky podstatně odstraňuje. Způsob podle vynálezu využívá rozdílného rozdělovacího koeficientu komponent surového produktu, to je diolu vzorce II, monoacylderivátu obecného vzorce I a bisacylderivátu obecného vzorce III, mezi vodnou fází a organickým rozpouštědlem s různou polaritou.

Při způsobu podle vynálezu se postupuje tak, že se surový reakční produkt homogenizuje ve vodě v hmot. poměru 1:2 až 4 při teplotě 85 až 95 °C, pak se vzniklá suspence pomalu ochladí na teplotu 65 až 70 °C, vyloučený olejovitý podíl A se oddělí a vodná fáze se postupně extrahuje 2x 1/6 až 1/4 objemu vodné fáze alkanem obsahujícím 5 až 10 atomů uhlíku /podíl B/, 2x 1/6 až 1/4 objemem vodné fáze halogenovaným uhlovodíkem /podíl C/, pak se vodná fáze smísí opět s podílem A v hmot. poměru 1:4 až 8 a extrakční operace se opakuje 2 až 4 krát, až obsah monoacylderivátu obecného vzorce I v podílu A klesne pod 10 % /stanovení se provádí s výhodou pomocí plynové chromatografie/.

Nakonec se vodná fáze extrahuje 3x 1/10 až 1/8 jejího objemu alkylalkanoátem s počtem atomů 3 až 6 a ze spojených podílů se po oddestilování rozpouštědel získá téměř čistý diol obecného vzorce II.

Ze zbytku podílu A a spojeného podílu B se po oddestilování rozpouštědel izoluje bisacylderivát obecného vzorce III, který po hydrolyse poskytne diol vzorce II. Získané dioly vzorce II se pak použijí v další násadě při acylaci.

Ze spojených podílů C je pak analogickým postupem izolován žádaný produkt obecného vzorce I ve vysoké čistotě 96 až 98 %, který obsahuje méně než 1 % /stanoveno pomocí plynové chromatografie/ bisacylderivátu vzorce III.

Oddestilovaná rozpouštědla z jednotlivých extrakčních podílů se bez dalšího čištění používají při následných extrakcích. Při extrakci se používají alkany obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, jako heptan, cyklohexan, oktan a jejich směsi, jako ligroin a lehký benzin.

Jako halogenované uhlovodíky se používají uhlovodíky obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru, s výhodou chloroform, 1,2-dichlorethan, tetrachlorethylen a alkylalkanoáty obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, s výhodou ethylformiát, ethylacetát, isopropylacetát.

Postup podle vynálezu nevyžaduje nákladná provozní zařízení a dovoluje v jedné šarži /násadě/ zpracovat relativně velké množství surového reakčního produktu s minimální spotřebou extrakčních činidel, která lze navíc recyklovat.

Tím, že vrací do procesu výchozí diol vzorce II, zvyšuje výtěžky celé operace. Dále vysoká čistota žádaného monoacylderivátu obecného vzorce I snižuje spotřebu oxidačních činidel, chemikálií a pracovního času v následných stupních synthesy.

Je tedy zřejmé, že způsob podle vynálezu je pak z technologického i ekonomického hlediska progresivní a vysoce výhodný. Způsob podle vynálezu je demonstrován na několika konkrétních příkladech provedení, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

P ř í k l a d 1

5,5 kg surového monoacylderivátu obecného vzorce I, kde $R = CH_3$, obsahujícího 3 % diolu vzorce II a 10 % bisacylderivátu obecného vzorce III, kde $R = CH_3$ a 15 l demineralizované vody bylo za intenzivního míchání zahřáto na 95 °C, načež byla tato směs míchána tak dlouho při teplotě místnosti, pokud její teplota neklesla na 70 °C.

Potom bylo míchání přerušeno a po rozdělení fází byla spodní olejovitá vrstva oddělena /podíl A/, vodná fáze byla postupně extrahována 2 x 3 l cyklohexanu /podíl B/, 2x 3 l chloroformu /podíl C/ a potom byla spojena s podílem A a celý proces se opakuje /2 až 4krát/, dokud množství monoacylderivátu obecného vzorce I, kde $R = CH_3$ v tomto podílu neklesne pod 10 % /stanoveno pomocí plynové chromatografie/.

Nakonec byla vodná fáze extrahována 3x 2 l ethylacetátu, ze spojených podílů byl oddestilován ethylacetát /získáno celkem 5,2 l ethylacetátu, který byl použit při další extrakci/ a získáno 0,145 kg diolu vzorce II.

Olejovitý zbytek podílu A a spojené podíly B poskytly po oddestilování rozpouštědel 0,562 kg bisacylderivátu obecného vzorce III, kde $R = CH_3$ a z podílu C bylo získáno 4,416 kg produktu obecného vzorce I, kde $R = CH_3$, který podle plynové chromatografie obsahoval pod 1 % bisacetylderivátu.

P ř í k l a d 2

K 7,2 kg surového monoacylderivátu obecného vzorce I, kde $R = C_2H_5$ s obsahem 5,1 % diolu vzorce II a 12,3 % bisderivátu obecného vzorce III, kde $R = C_2H_5$, bylo přidáno 17 l demineralizované vody a za intenzivního míchání byla tato směs zahřáta na 93 až 95 °C, potom pozvolna ochlazená na teplotu 70 °C.

Po analogickém zpracování této směsi jako v příkladu 1 bylo získáno 0,306 kg diolu

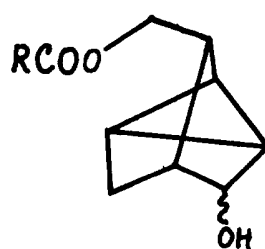
vzorce II, 0,907 kg bisacylderivátu obecného vzorce III, kde $R = C_2H_5$ a 5,564 kg obecného vzorce I, kde $R = C_2H_5$, který podle plynové chromatografické analýsy obsahoval pod 1 % bisderivátu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

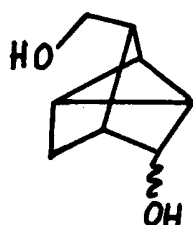
Způsob čištění 7-acyloxymethyltricyklo/2,2,1,0^{2,6}/heptan-3-olů obecného vzorce I, kde R značí alkyl obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, ze surového produktu, obsahujícího vedle žádaného monoacylderivátu obecného vzorce I výchozí diol vzorce II a bisacylderivát obecného vzorce III, kde R má shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se surový produkt homogenizuje ve vodě v hmotnostním poměru 1:2 až 4 při teplotě 85 až 95 °C, pak se vzniklá suspenze pozvolna ochladí na teplotu 65 až 70 °C, vyloučený olejovitý podíl A se oddělí a vodná fáze se postupně extrahuje alkanem obsahujícím 5 až 10 atomů uhlíku, popřípadě jejich směsí, izoluje se podíl B, halogenovaným uhlovodíkem obsahujícím 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru se získá podíl C, načež se vodná fáze opět smísí s podílem A v hmot. poměru 1:4 až 8 a extrakční proces se opakuje 2 až 4krát, až obsah monoacylderivátu obecného vzorce I klesne v tomto podílu pod 10 %, pak se z vodné fáze extrakcí alkylalkanoátem s počtem atomů uhlíku 3 až 6 získá výchozí diol vzorce II, ze zbytku podílu A a spojených podílů B se po odpaření rozpouštědel izoluje bisacylderivát obecného vzorce III a po odpaření rozpouštědel ze spojených podílů C se získá monoacylderivát obecného vzorce I.

1 výkres

I



II



III

