



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

{22} Přihlášeno 08 01 79
{21} {PV 188-79}

{40} Zveřejněno 30 04 80
{45} Vydáno 30 03 83

202433
(11) (B1)

{51} Int. Cl.³
C 07 C 49/707
C 07 C 177/00

{75}

Autor vynálezu

DOLEŽAL STANISLAV ing. CSc., JARÝ JIŘÍ doc. ing. CSc.
a MOSTECKÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc., PRAHA

{54} 2-(2-Acetoxyethyl)-4-acetoxy-2-cyklopenten-1-on a způsob jeho výroby

1

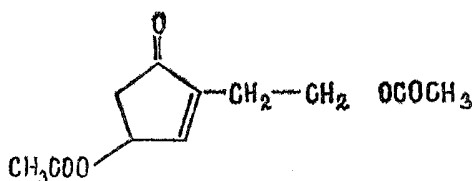
Předmětem vynálezu je 2-(2-acetoxyethyl)-4-acetoxy-2-cyklopenten-1-on a způsob jeho výroby.

V patentové literatuře byla popsána příprava meziproductu a některých derivátů, podobných látkám, popsaným v předkládaném vynálezu, avšak bez udání fyzikálních vlastností a konstant připravených látek (DE pat. č. 417 975). Postup podle zmíněného patentu vychází z cyklopentanon-2-karboxylanu alkylnatého, jehož draselná sůl se alkyluje 18 až 24 hodin 2-bromethanolacetátem. Vzniklý 2-karbalkoxy-2-(2-acetoxyethyl)cyklopentenon se hydrolyzuje a dekarbolyzuje v kyselém prostředí během 14 až 48 hodin, až se nakonec izoluje 2-(hydroxyethyl)cyklopentanon. Na ten se pak působí acetanhydridem za přítomnosti kyseliny sírové nebo p-toluensulfonové za vzniku 1-acetoxy-2-(2-acetoxyethyl)-1-cyklopentenu. Poslední sloučenina je bromována N-bromacetamidem a pak za přítomnosti organické base a uhličitanu alkalického kovu převedena na 2-(2-acetoxyethyl)-2-cyklopentenon se působí N-bromsukcinimidem a dále chloristanem stříbrným ve vodném acetonu za vzniku 2-(2-acetoxyethyl)-4-hydroxy-2-cyklopenten-1-onu, který byl izolován po chromatografickém čištění. Hlavní nevýho-

2

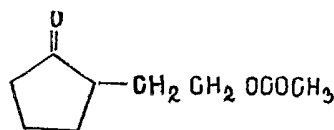
dy této syntézy kromě poměrně drahých výchozích látek jsou ve zdlouhavém postupu prvního stupně, kde je nutno po dlouhotrvající reakci zbavit reakční směs vzniklého bromidu draselného promýváním a surový produkt se musí dále hydrolyzovat a dekarbolyzovat delším varem. V dalším stupni podle zmíněného patentu se převádí příslušný hydroxyketon na enolacetát a ten se teprve bromuje a dále zpracovává, takže se postup až po výsledný hydroxycyklopentenon provádí celkem v 5 stupních. Nevýhodou pro eventuální poloprovozní výrobu je též chromatografie zmíněného konečného produktu.

Podstatou vynálezu je nová sloučenina 2-(2-acetoxyethyl)-4-acetoxy-2-cyklopenten-1-on vzorce I

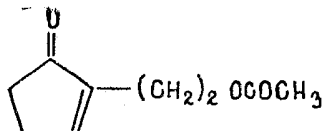


a způsob její výroby, který spočívá v tom, že se na vinylacetát působí cyklopentanem v 5 až 20 násobném molárním přebytku za přítomnosti iniciátoru při teplotě 70 až

160 °C a potom se vzniklý 2-(2-acetoxyethyl)cyklopentanon vzorce II



bromací a následující dehydrobromací převeďte na 2-(2-acetoxyethyl)-2-cyklopenten-1-on vzorce III,



na který se působí bromáčným činidlem, které provádí substituci sloučeniny vzorce III do polohy 4, načež se vzniklý 4-bromderivát nechá reagovat se solí kyseliny octové, s výhodou octanem stříbrným za vzniku sloučeniny vzorce I. Na vinylacetát se působí cyklopentanonem za přítomnosti iniciátoru, uvolňujícího volné radikály, například organických peroxidů, azobis-sobutyronitrilu, kysličníku kovů nebo ultrafialového záření.

Bromace sloučeniny vzorce II se provádí činidlem, které bromuje ketony do alfa polohy se zachováním esterové funkce, například bromidem měďnatým, N-bromsukcinimidem, bromem, za přítomnosti kysličníku rtuťnatého nebo uhličitanu vápenatého.

Dehydrobromace se provádí působením terciárního aminu, například triethylaminu nebo pyridinu v přítomnosti uhličitanu lithného při teplotě 50 až 116 °C. Substituce sloučeniny III do polohy 4 se provádí nejprve činidlem, které uvolňuje při reakci bromoniový kationt, například N-bromsukcinimidem, a potom se na vzniklý 4-bromderivát působí octanem stříbrným nebo draselným v rozpouštědle, například kyselině octové nebo dimethylformamidu při teplotě 30 až 100 °C po dobu 8 až 24 hodin.

Způsob výroby podle vynálezu se v některých úsecích blíží shora zmíněné a citované přípravě podobného derivátu látky vzorce I a sice 2-(2-acetoxyethyl)-4-hydroxy-2-cyklopenten-1-onu. Postup podle vynálezu je však výhodnější z několika hledisek. Syntéza konečného produktu je při způsobu podle vynálezu o dva stupně kratší, v tomto případě se vychází z nepoměrně levnějších látek (cyklopentanon a vinylacetát proti cyklopentanon-2-karboxylanu alkylnatému a 2-bromethylacetátu), i když absolutní výtěžek prvního stupně podle vynálezu (bez konverse) je nižší, postup i izolace produktů jsou většinou jednodušší. Způsob výroby látky vzorce I je ekonomický, poměrně jednoduchý, nevyžaduje chromatografické čištění, nezreagované látky je možno izolovat a vrátet do výroby, kterou je možno provádět ve větším, i poloprovodním měřítku. Konečný

produkt vzorce I je látka stálá, pod inertní atmosférou za nepřístupu světla se dá přechovávat několik měsíců bez podstatné změny.

2-(2-acetoxyethyl)-4-acetoxy-2-cyklopenten-1-on vzorce I se dá použít jako meziprodukt k výrobě prostaglandinů E₂, F₂ a/nebo jejich analog, nebo k výrobě derivátů jasmónové kyseliny.

Vynález a jeho výhody jsou blíže popsány v následujících příkladech provedení:

Příklad 1

2-(2-acetoxyethyl)cyklopentanon

Ve dvoulitrové trojhrdlé baňce opatřené míchadlem, zpětným chladičem, kapací nálevkou a trubičkou na uvádění inertního plynu bylo za míchání, pod atmosférou argonu uvedeno k varu 672,8 g (8 mol) cyklopentanonu. K vroucí kapalině byl během 6 hodin přikapán roztok 120,5 g (1,4 mol) čerstvě předestilovaného vinylacetátu a 20,5 g (0,14 mol) diterc. butylperoxidu v 504,6 g (6 mol) cyklopentanonu. Potom bylo ještě 2 hodiny pokračováno ve varu reakční směsí, načež byly z roztoku přes Vigreuxeho kolonu, dlouhou 40 cm oddestilovány rozkladné produkty katalyzátoru, nezreagovaný vinylacetát a přebytečný cyklopentanon, který byl jímán čistý při teplotě 129 až 130 °C, takže mohl být ihned použit pro další reakce. Destilační zbytek byl dále frakčně destilován za sníženého tlaku. Po druhé destilaci bylo izolováno 42 g (17,6 %) 2-(2-acetoxyethyl)cyklopentanonu s teplotou varu 73 až 75 °C/40 Pa. Produkt měl čistotu 96 %. Kontrola čistoty produktů byla prováděna, jako u dalších příkladů, na plynovém chromatografu. Pro C₉H₁₄O₅ (170,2) vypočteno: 63,51 % C, 8,29 % H; nalezeno: 63,70 % C, 8,45 % H. Infračervené spektrum (KBr, CHCl₃): 1733 cm⁻¹; ¹H-NMR spektrum (v δ -hodnotách): 2,07 (-O-CO-CH₃), 1,2-2,3 (-CH₂-), triplet 4,09, 4,15, 4,22 (-CH₂-O-). Hmotnostní spektrum souhlasí s předpokládanou strukturou, nalezena mol. hmotnost: 170.

Příklad 2

2-(2-acetoxyethyl)-2-cyklopenten-1-on

Směs 170 ml suchého methylenchloridu, 17 g (0,1 mol) 2-(2-acetoxyethyl)-1-cyklopentanonu, 5 ml octanu ethylnatého a 46,9 g (0,21 mol) bromidu měďnatého byla pod argonovou atmosférou uvedena za míchání k varu. Asi po 15 minutách se začal vyvíjet bromovodík a po 90 minutách se tmavý bromid měďnatý změnil na světlý bromid měďný. Po dalších 3 hodinách varu se po ochlazení odfiltraval pod argonem nerozpustný bromid, promyl se 30 ml methylenchloridu a spojené extrakty byly dány do baňky s 22 g uhličitanu lithného a 5 ml pyridinu. Pak byl za sníženého tlaku oddestilován methylenchlorid, ke zbytku přidáno 150 ml 10 % roztoku triethylaminu v benzenu a směs byla

zahřívána pod argonem 45 minut na teplotu lázně 100 °C. Pak byla reakční směs vakuově zahuštěna na ca 60 až 70 ml a po ochlazení vлита do 300 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, po promíchání zfiltrována na fritě a extrahována 4krát po 80 ml methylenchloridu. Spojené extrakty byly promyty 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a vysušeny síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek frakčně destilován za sníženého tlaku. Bylo izolováno 8 g produktu vroucího při 79 až 83 °C/40 Pa s 52 % čistotou. Po další destilaci na výkonější koloně (ca 20 theor. pater) vřel 2-(2-acetoxyethyl)-2-cyklopenten-1-on při 83 až 85 °C/53 Pa. Výtěžek produktu po druhé destilaci a čistoty 96 až 98 % byl 25 % teorie. Pro $C_9H_{12}O_3$ (168,2) vypočteno: 64,27 % C, 7,19 % H; nalezeno: 64,46 % C, 7,35 % H. Infračervené spektrum (KBr, $CHCl_3$): 1 640, 1 705, 1 740 cm^{-1} , 1H -NMR spektrum (v o-hodnotách): 2,04 (-O-CO-CH₃), 2,3–2,9 (-CH₂), triplet 4,12, 4,19, 4,25 (-CH₂-O-), triplet 7,18–7,25 (-C=C-H). Hmotnostní spektrum souhlasí s předpokládanou strukturou, nalezena mol. hmotnost: 168.

Příklad 3

Směs 17 g (0,1 mol) 2-(2-acetoxyethyl)cyklopentanonu, 18 g (0,1 mol) N-bromsukcinimidu, 0,02 g dibenzoylperoxidu a 90 ml suchého tetrachlormethanu se zahřívá k varu pod dusíkovou atmosférou 60 minut. Po ochlazení se odsaje vyloučený sukcinimid a promyje 20 ml tetrachlormethanu. Spojené filtráty se promíchají s 14,8 g (0,2 mol) uhlíčitanu lithného a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku při 35 °C. Ke zbytku se přidá 150 ml pyridinu a zahřívá za míchání pod dusíkem 75 minut. Po oddestilování pyridinu přes vpichovou kolonu za sníženého tlaku se přidá 80 ml methylenchloridu a roztok se protřepe s 300 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Vodní podíl se extrahuje 3krát po 70 ml methylenchloridu, spojené extrakty promyjí 50 ml nasyceného roztoku soli a vy-

suší. Po oddestilování rozpouštědla se zbytek destiluje za sníženého tlaku. Výtěžek 2-(2-acetoxyethyl)-2-cyklopenten-1-onu vroucího při teplotě 104 až 105 °C/133 Pa je 8,9 g (53 %), čistoty [podle plynové chromatografie] 90 %. Infračervené spektrum bylo obdobné spektru látky, izolované v příkladu 2.

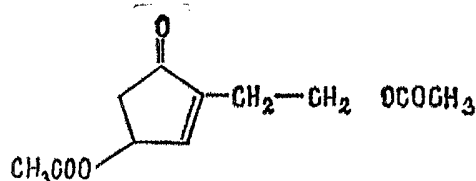
Příklad 4

2-(2-acetoxyethyl)-4-acetoxy-2-cyklopenten-1-on

V 0,5 litrové baňce se zahřívá k varu směs 25,2 g (0,15 mol) 2-(2-acetoxyethyl)-2-cyklopenten-1-onu, 250 ml tetrachlormethanu, 26,7 g (0,15 mol) N-bromsukcinimidu a 0,035 g sušeného dibenzoylperoxidu 50 minut za míchání pod dusíkovou atmosférou. Po ochlazení se z reakční směsi odsaje sukcinimid a promyje suchým tetrachlormethanem. Ze spojených filtrátů se vakuově oddestiluje rozpouštědlo, ke zbytku se přidá 300 ml kyseliny octové nebo dimethylformamidu a 50 g (0,3 mol) octanu stříbrného a reakční směs se míchá 24 hodin při 50 °C. Po ochlazení se pevná fáze odfiltruje, promyje etherem a po oddestilování rozpouštědla se zbytek destiluje za sníženého tlaku. Po první destilaci bylo jímáno 31 g frakce s rozmezím t. v. 128 až 138 °C/66 Pa. Z tohoto produktu bylo další destilací získáno 24 g (71 %) 2-(2-acetoxyethyl)-4-acetoxy-2-cyklopenten-1-onu vroucího při 120 až 125 °C/33 Pa a čistotou 90 %, nebo 15,3 g (45 %) produktu s t. v. 123 až 126 °C/33 Pa s čistotou 96,4 %. Pro $C_{11}H_{14}O_5$ (226,2) vypočteno: 58,40 % C, 6,30 % H; nalezeno: 58,17 % C, 6,34 % H. Infračervené spektrum (KBr, $CHCl_3$): 1 635 (sl.), 1 722, 1 740 cm^{-1} , 1H -NMR spektrum (v o-hodnotách): 2,05 (-O-CO-CH₃), 2,10 (-O-CO-CH₃), 2,18–3,02 (-CH₂-O-), triplet 4,15, 4,22, 4,28 (-CH₂-O-), 5,68–5,92 (H-C-O-), triplet (slabě rozštěpený) 7,20–7,32 (-C=C-H). Hmotnostní spektrum souhlasí s předpokládanou strukturou, nalezena mol. hmotnost: 226.

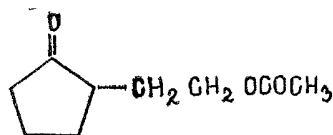
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 2-(2-Acetoxyethyl)-4-acetoxy-2-cyklopenten-1-on vzorce I

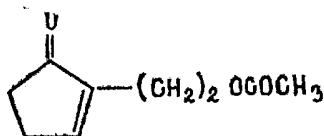


2. Způsob výroby 2-(2-acetoxyethyl)-4-acetoxy-2-cyklopenten-1-onu vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se na vinylacetát působí cyklopentanonem v 5 až 20

násobném molárním přebytku za přítomnosti iniciátoru při teplotě 70 až 160 °C a potom se vzniklý 2-(2-acetoxyethyl)cyklopentanon vzorce II



bromací a následující dehydrobromací převede na 2-(2-acetoxyethyl)-2-cyklopenten-1-on vzorce III



na který se působí bromičným činidlem, které provádí substituci sloučeniny vzorce III do polohy 4, načež se vzniklý 4-bromderivát nechá reagovat se solí kyseliny octové, s výhodou octanem stříbrným za vzniku sloučeniny vzorce I.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se na vinylacetát působí cyklopentanem za přítomnosti iniciátoru, uvolňujícího volné radikály, například organických peroxidů, azo-bis-isobutyronitrilu, kyslíčků kovů nebo ultrafialového záření.
4. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se bromace sloučeniny vzorce II provádí

dí činidlem, které bromuje ketony do alfa polohy se zachováním esterové funkce, například bromidem měďnatým, N-bromsukcinimidem, bromem, za přítomnosti kyslíčnicku rtuťnatého nebo uhličitanu vápenatého.

5. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se dehydrobromace provádí působením terciálního aminu, například triethylaminu nebo pyridinu v přítomnosti uhličitanu lithného při teplotě 50 až 116 °C.
6. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se substituce sloučeniny III do polohy 4 provádí nejprve činidlem, které uvolňuje při reakci bromoniový kationt, například N-bromsukcinimidem, a potom se na vzniklý 4-bromderivát působí octanem stříbrným nebo draselným v rozpouštědle, například kyselině octové nebo dimethylformamidu při teplotě 30 až 100 °C po dobu 8 až 24 hodin.