



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

239696

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 177/00

(22) Přihlášeno 03 05 84
(21) PV 3280-84

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 13 03 87

(75)
Autor vynálezu

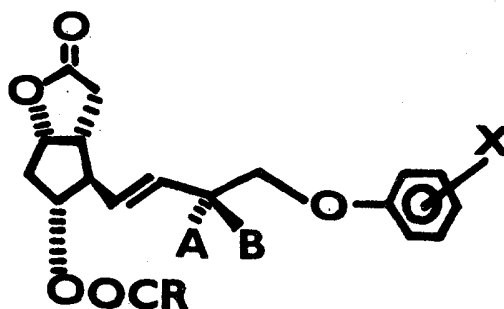
HÁJEK JIŘÍ ing.; DOLANSKÝ VLADISLAV ing. CSc., NERATOVICE; VOTAVA
VLADIMÍR ing., PRAHA; DRAHOŇOVSKÝ JAN RNDr., NERATOVICE; STANEK
JAN ing. CSc.; PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.;
KUBEKA VLADISLAV RNDr. CSc.; MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54) Způsob dělení 15S- a 15R-isomerů 4-/4-/substituovaných
X-fenoxy/-3-hydroxy-1butenyl/hexahydro-5-hydroxy-
-2H-cyklopenta[b]furan-2-onů

Způsob dělení 15S- a 15R-isomerů
4-/4-/substituovaných X-fenoxy/-3-hydroxy-
-1-butenyl/hexahydro-5-hydroxy-2H-cyklopenta-
[b]furan-2-onů obecného vzorce I a jejich
racemické směsi spočívá v tom, že se surová
směs 15S- a 15R-enolů obecného vzorce I
rozpustí při teplotě 20 až 60 °C v organickém
rozpuštědle na roztok o koncentraci 5 až
40 % hmot., načež se za míchání přidává
alifatický alkohol až do vytvoření prvního
trvalého zákalu, popřípadě se přidá 0,1 až
5 % hmot. množství 15S-isomeru na výchozí
směs a směs se potom ochladí na teplotu 0 až
-30 °C a vyloučené krystaly 15S-isomeru obec-
ného vzorce I se odsají a usuší.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou vý-
znamnými meziprodukty při výrobě analogů
prostaglandinů.

I



Vynález se týká způsobu dělení 15S a 15R /prostaglandinové označení/ isomerů 4-/4-/substituovaných X-fenoxy/-3-hydroxy-1-butenyl/hexahydro-5-hydroxy-2H-cyklopenta [b] furan-2-onů obecného vzorce I a jejich racemických směsí, kde R značí fenylo- nebo bifenylyskupinu, X značí vodík, chlor nebo trifluormetylovou skupinu, A značí vodík nebo hydroxylovou skupinu a B značí hydroxylovou skupinu nebo vodík, přičemž je-li A hydroxylová skupina je B vodík /odpovídá 15S-isomeru/, popřípadě je-li A vodík, B je hydroxylová skupina /odpovídá 15R-isomeru - prostaglandinové označení/.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A značí hydroxylovou skupinu a B vodík jsou významnými meziprodukty při výrobě analogů prostaglandinů, které našly široké uplatnění klinické jednak v porodnictví a gynekologii /X = H, Sulproston/ a jednak ve veterinární medicíně /X = 3-Cl, Cloprostenol; X = 3-CF₃, Fluprostenol/ při synchronisaci říje skotu a kočky /Chem. Eng. News 1982, Aug. 16, str. 30/.

Doposud se uvedené 15S-enoly obecného vzorce I připravovaly stereospecifickou redukcí odpovídajících ketoderivátů obecného vzorce II a jeho racemické směsi, kde R a X mají shora uvedený význam za použití speciálních, cenově pro průmyslovou výrobu nedostupných redukčních činidel a složitých reakčních podmínek /nízká teplota, práce v inertní atmosféře/ - viz J. S. Bindra a R. Bindra v knize Prostaglandin Synthesis, Academic Press, New York 1977 a citace tam uvedené.

Druhý způsob využívaný v průmyslové praxi je založen na nespecifické redukci ketonu obecného vzorce II běžnými redukčními činidly, načež se získaná směs 15S a 15R-enolů obecného vzorce I dělí pomocí různých separačních technik, nejčastěji pomocí sloupcové chromatografie nebo vysokotlaké kapalinové chromatografie /viz např. čs. autorské osvědčení č. 229075/.

Tyto způsoby dělení výše uvedených isomerů mají řadu nevýhod, zvláště při zavedení v technologickém měřítku: a/ omezené prosazení a vyžadují kvalifikovanou obsluhu, b/ značná spotřeba relativně drahých sorbčních materiálů, c/ vysoká spotřeba čistých rozpouštědel, d/ pracná izolace produktu.

Z uvedeného je zřejmé jak technologická, tak i ekonomická nevýhodnost těchto způsobů separace enolů.

Na tyto známé postupy navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu, který přináší nové jednoduché dělení 15S a 15R-isomerů obecného vzorce I, a tím odstraňuje nedostatky doposud používaných postupů.

Způsob podle vynálezu využívá k dělení isomerů enolů obecného vzorce I frakční krystalizace ze směsi vhodně volených organických rozpouštědel a programovaných rychlostí chlazení. Postupuje se tak, že se ze surové směsi 15S- a 15R-enolů obecného vzorce I získané redukcí ketoderivátu II podle známých postupů /čs. autorské osvědčení č. 223404/ připraví roztok obsahující 5 až 40 % této směsi při teplotě 20 až 60 °C. Jako rozpouštědlo se s výhodou použijí alifatické ketony obsahující 3 až 6 atomů uhlíku jako aceton, butanon, diethylketon, estery organických kyselin obsahujících 2 až 6 atomů uhlíku jako mravenčan ethylnatý nebo octan methylnatý, chlorované uhlovodíky obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru, benzen a jeho alkylnomology.

K takto připravenému roztoku se za míchání přidá takové množství alifatického alkoholu obsahujícího 1 až 4 atomy uhlíku s výhodou methanolu nebo ethanolu, až se vytvoří první trvalý zákal, načež následuje pozvolné programované chlazení směsi (rychlost chlazení 0,1 až 0,5 °C/min) na teplotu 0 až -30 °C.

Pro lepší průběh krystalisace je výhodné po vytvoření prvního zákalu přidat do roztoku 0,1 až 5 % hmotnostních krystalického 15S-isomeru na výchozí směs. Po 1 až 10 hodinách se vyloučené krystaly S-isomeru obecného vzorce I odsají a stanoví pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie jejich isomerová čistota.

Ze zahuštěných matečných louhů se stejným postupem získá na S-isomer obohacený další produkt a zbytek pak obsahuje převážně nežádoucí R-isomer obecného vzorce I, který se zpracuje podle známého postupu č. autorského osvědčení č. 223403 na enon obecného vzorce II, čím se opětovně zhodnotí.

Výhodou uvedeného způsobu je jednoduché provedení, které nevyžaduje nákladná zařízení, přičemž spotřeba rozpouštědel a energií je nízká. Tento postup umožňuje snadno získat velká množství požadovaného 15S-isomeru obecného vzorce I a je tedy výhodný i z ekonomického hlediska.

Vynález a jeho účinky jsou blíže objasněny na následujících příkladech, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

P ř í k l a d 1

Směs 9,5 g enolů /obsahující podle vysokotlaké kapalinové chromatografie 48 % 15S-isomeru/ obecného vzorce I, kde $R=C_6H_5C_6H_4$, $X=3-Cl$ / byla rozpuštěna při 50 °C ve 40 ml acetonu a potom postupně při této teplotě bylo přidáno 80 ml ethanolu a roztok pozvolna ochlazen /gradient 0,3 °C/min/ na teplotu -20 °C. Po 4 hodinách chlazení při této teplotě byly vyloučené krystaly odsáty, a získáno 3,21 g /72 %/ 15S-isomeru o čistotě 87 % /stanoveno pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie/. Po odpaření cca 40 ml rozpouštědel z matečných louhů a po výše uvedeném zpracování bylo získáno ještě 1,5 g obohaceného materiálu, který obsahoval 65 % 15S-isomeru.

P ř í k l a d 2

Směs 9,4 g směsi enolů /obsahující 48,5 % 15S-isomeru/ obecného vzorce I /kde $R=C_6H_5C_6H_4$, $X=3-F_3C$ / byla rozpuštěna v 52 ml octanu methylnatého při teplotě 60 °C a potom přidáno 155 ml ethanolu, po vytvoření zákalu bylo přidáno 0,1 g 15S-isomeru a roztok ochlazen na teplotu -5 °C jako v příkladu 1. Po analogickém zpracování bylo získáno 3,1 g /68 %/ 15S-isomeru o isomerové čistotě 91 %.

P ř í k l a d 3

Směs 7,3 g enolů /obsahující 51 % 15S-isomeru/ obecného vzorce I /kde $R=C_6H_5C_6H_4$, $X=H$ / byla rozpuštěna ve 280 ml chloroformu při teplotě 50 °C. Po přidání 300 ml methanolu byla ochlazená na -20 °C a zpracována jako v příkladu 1. Bylo získáno 2,6 g /71 %/ 15S-isomeru obecného vzorce I, kde R a X mají shora uvedený význam, o čistotě 93 % /stanoveno pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie/.

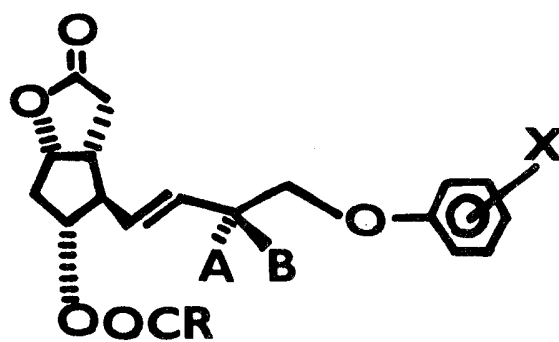
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob dělení 15S- a 15R-isomerů 4-/4-/substituovaných X-fenoxy/-3-hydroxy-1-butenyl/hexahydro-5-hydroxy-2H-kyklopenta[b]-furan-2-onů obecného vzorce I a jejich racemické směsi, kde R značí fenyl- nebo bifenylyskupinu, X značí vodík, chlor nebo trifluormethylovou skupinu, A značí vodík nebo hydroxylovou skupinu, B značí hydroxylovou skupinu nebo vodík, přičemž je-li A hydroxylová skupina, je B vodík, což odpovídá 15S-isomeru, nebo je-li A vodík, pak je B hydroxylová skupina, což odpovídá 15R-isomeru, vyznačující se tím, že surová směs 15S- a 15R-enolů obecného vzorce I rozpustí při teplotě 20 až 60 °C v organickém rozpouštědle na roztok o koncentraci 5 až 40 % hmot., načež se za míchání přidává alifatický alkohol, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou methanol a ethanol, až do vytvoření prvního trvalého zákalu, popřípadě se přidá 0,1 až 5 % hmotnostních 15S-isomeru na výchozí směs a směs se potom chladí rychlostí 0,1 až 0,5 °C za minutu na teplotu 0 až -30 °C a vyloučené krystaly 15S-isomeru obecného vzorce I se odsají a usuší.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako organické rozpouštědlo použijí alifatické ketony obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, estery organických kyselin obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, estery organických kyselin obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, jako mravenčan ethylnatý nebo octan methylnatý, chlorované uhlovodíky obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru, jako chloroform nebo 1,2-dichlorethan nebo benzen a jeho alkylhomology obsahující v alkylovém řetězci 1 nebo 2 atomy uhlíku.

1 výkres

I



II

