



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

229075

(II) (BI)

(22) Přihlášeno 08 12 81
(21) (PV 9090-81)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 307/935
C 07 B 19/00
B 01 D 15/08
// C 07 C 177/00

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 04 86

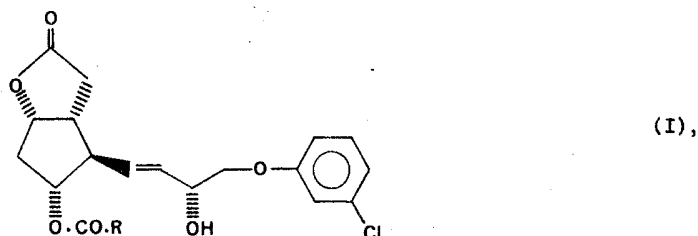
(75)
Autor vynálezu

ČAPEK ANTONÍN ing., DOLANSKÝ VLADIMÍR ing. CSc., NERATOVICE,
STANĚK JAN ing. CSc., MOSTECKÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc.,
KUBEKA VLADIMÍR RNDr. CSc., STANĚK JAN RNDr. CSc.,
VOTAVA VLADIMÍR ing., PRAHA, ČERNÝ MILOSLAV ing., NERATOVICE,
JEŽEK KAREL dr. CSc., PRAHA

(54) Způsob dělení diastereoizomerů meziproduktů pro přípravu derivátů
prostadienové kyseliny

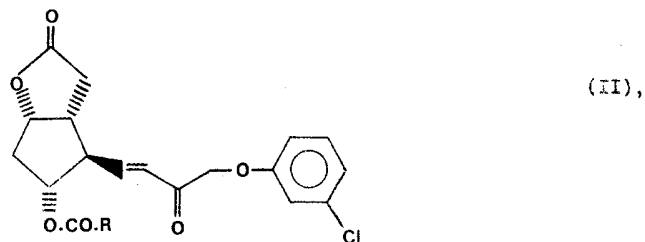
1

Vynález se týká způsobu dělení méně polárního diastereoizomeru enolu obecného vzorce I



kde R je alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo $R^1-C_6H_4-$ nebo $R^1C_6H_4NH$ -skupina, kde R^1 značí vodík nebo fenyl a/nebo jeho optického antipodu popřípadě jejich směsí, od polárnějších diastereoizomerů.

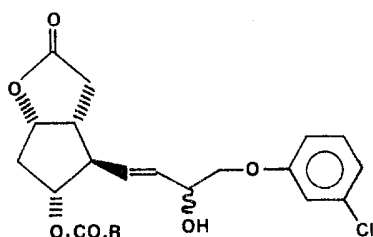
V syntézách derivátů prostaglandinu, využívajících tzv. Coreyho cestu (E. J. Corey, Am. N. Y. Acad. Sci., 180, 24, 1971) je jedním z klíčových bodů redukce enonu obecného vzorce II



kde R má výše uvedený význam, vzniklého zavedením omega-řetězce do molekuly Horner-Emmonsovou modifikací Wittigovy reakce. Ketonická skupina enonu je na budoucím patnáctém atomu uhlíku prostadienové kyseliny. Při redukci, např. borohydridem sodným nebo zinečnatým, vzniká směs (1:1) epimeru 15 S a 15 R, jak bylo popsáno při syntéze $\text{PGF}_{2\alpha\text{lf}_8}$ (E. J. Corey a kol., J. Am. Chem. Soc., 93, 3 247, 1968 a F. Kienzle a kol., J. Org. Chem., 38, 3 440, 1973).

I když některé deriváty enonu lze selektivně redukovat při nízkých teplotách komplexními hydridy (E. J. Corey a kol., J. Am. Chem. Soc., 94, 8 646, 1972), jako například Selectridem (diisobutylolithiumborohydrid), zůstává problém oddělení nežádoucích diastereoizomerů enolu nadále aktuální, neboť představuje možnost téměř zdvojnásobit výtěžek celé reakce tím, že je možno tyto nežádoucí izomery vrátit do výroby po oxidaci na enon.

Výše uvedený problém řeší způsob dělení diastereoizomerů podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že směs diastereoizomerů enolu obecného vzorce I A,



(I A),

kde R má shora uvedený význam a/nebo jeho optického antipodu, popřípadě jejich směsí, se dělí na polárnější a méně polární diastereoizomery adsorpční chromatografií na polárním sorbentu, s výhodou silikagelu, neutrálním křemičitanu hořečnatém (obchodní název Florisil), neutrálním aluminioxidu za použití mobilní fáze eluční síly $\epsilon = 0,2$ až $0,65$. (L. R. Snyder: Principles of Adsorption Chromatography, M. Dekker, New York 1968).

Příkladem takové mobilní fáze jsou alkeny obsahující 5 až 8 atomů uhlíku, chlorované alkeny obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a 1 až 4 atomy chloru, benzen a jeho alkylnomology obsahující v alkylové skupině 1 až 2 atomy uhlíku nebo jejich směsí, popřípadě s přidavkem až 30 % objemových alkanolů obsahujících 1 až 5 atomů uhlíku nebo až 50 % objemových esterů alkenových kyselin obsahujících 2 až 7 atomů uhlíku.

Při dělení směsí je možné postupovat jak technikou sloupcové chromatografie v otevřeném systému, tak i v uzavřeném systému vysokotlakou kapalinovou chromatografií.

Uvedený způsob podle vynálezu umožňuje zvýšit výtěžek reakce až na dvojnásobek, neboť nežádoucí izomery se vrací zpět do výroby po oxidaci na enon. Přítomnost nežádoucího izomeru navíc při dosevedním stavu techniky velmi podstatně ztěžovala a prodražovala izolaci žádoucího izomeru z konečného produktu v dostatečné čistotě.

Podstatu vynálezu ilustrují následující příklady způsobu dělení polárnějších a méně polárních diastereoizomerů enolu, ale nikterak jej neomezují.

P ř í k l a d 1

Separace diastereoizomerů racemického enolu vzorce I A (viz výše), kde R je p-fenylbenzoyl

Postup A - sloupcová chromatografie (Sl. C.)

Byla připravena kolona na sloupcovou chromatografii nalitím suspenze 300 g silikagelu zrnění 5 až 40 μm pro sloupcovou chromatografii v CHCl_3 , do trubice opatřené dole skleněnou fritou a kohoutem, průměr 40 mm, délky 500 mm obvyklým způsobem.

Na kolonu bylo vpreveno 10 g surové reakční směsi enolů a eluováno chloroformem. Průběh chromatografie byl sledován tenkovrstvou chromatografií na silikagelu (silikagel podle Stahla, eluční systém 3 % etanolu v chloroformu) s UV detekcí. Byly jímány frakce po 100 ml. Frakce obsahující žádané složky byly spojeny a stereoisomery izolovány odpařením na rotační vakuové odparce.

Získalo se 3,5 g méně polárního stereoisomeru o izomerové čistotě 95 %, teplotě tání 141 až 142 °C, 4,5 g polárnějšího stereoisomeru o izomerové čistotě 90 %, teplotě tání 115 až 119 °C a 1 g mezifrakce směsi přibližně v poměru 1:1 obou izomerů. Identita byla potvrzena hmotovou spektrometrií.

518 (molekulární ion % rel. int. 0,01), 500 ($M-H_2O$), 377 ($M-CH_2OC_6H_4Cl$), 320 ($M-C_6H_5C_6H_4COOH$), 193 ($320-OC_6H_4Cl$), 179 ($320-CH_2OC_6H_4Cl$), 198 ($C_6H_5-C_6H_4COOH$), 181 ($C_6H_5C_6H_4CO$), 153 ($C_6H_5C_6H_4$).

Postup B - vysokotlaká preparativní kapalinová chromatografie (HPLC-PREP)

Na skleněnou kolonu Ø 40 mm, délky 400 mm naplněnou silikagelem (obchodního názvu Seperon SiVSK) zrnění 10 µm bylo nastříknuto 10 g surové reakční směsi enolů a eluováno chloroformem za průtoku 1 500 ml/h, detekce UV detektorem při 254 nm. Frakce byly jímány podle chromatografického záznamu. Frakce obsahující žádané produkty byly zpracovány výše uvedeným způsobem, přičemž se získalo 4,0 g méně polárního stereoisomeru o izomerové čistotě 95 % a 0,5 g mezifrakce, směsi obou izomerů v poměru cca 1:1. Identita byla potvrzena výše uvedeným způsobem.

Příklad 2

Na skleněnou chromatografickou kolonu opatřenou fritou S 1, Ø 42 mm a délky 600 mm bylo nalito 360 g suspenze neutrálního křemičitanu hořečnatého (obchodní název Florisil) v chloroformu. Po dokonalém ustálení sloupce bylo chromatografováno 10 g směsi enolů obecného vzorce I A ($R = CH_3$) za použití směsi 1 % etanolu, 5 % octanu etylnatého a 94 % chloroformu (objemových) jako elučního činidla.

Frakce byly odebírány po 100 ml a kontrolovány pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu (Kieselgel G podle Stahla, eluční systém 3 % metanolu v chloroformu, detekce 1 % síranu ceričitého v 10% roztoku kyseliny sírové). Frakce obsahující čisté látky byly spojeny a odpařeny k suchu. Bylo získáno 3,4 g méně polárního izomeru, 3,6 g polárnějšího izomeru a 2,8 g směsi. Jejich identita byla prokázána pomocí hmotového spektra: m/z 380 (molekulární ion % rel. int. 0,01), 362 ($M-H_2O$), 320 ($M-CH_3COOH$), 239 ($M-CH_2OC_6H_4Cl$), 221 ($M-H_2O-CH_2OC_6H_4Cl$), 179 ($M-CH_3COOH+CH_2OC_6H_4Cl$), 60 (CH_3COOH), 57 a 43.

Příklad 3

Bylo postupováno na stejné koloně jako v příkladu 2, použito 320 g neutrálního eluminu oxidu pro chromatografii podle Brockmana, aktivity II v chloroformu. Bylo chromatografováno 10 g enolů vzorce I A ($R = C_6H_5C_6H_4-$), eluens 20 % octanu etylnatého v toluenu. Po analogickém zpracování jako v příkladu 1, postup A, bylo získáno 3,8 g polárního izomeru, 4,3 g polárnějšího izomeru a 1,2 g směsi, jejich hmotová spektra jsou identická se spektrem standardní látky.

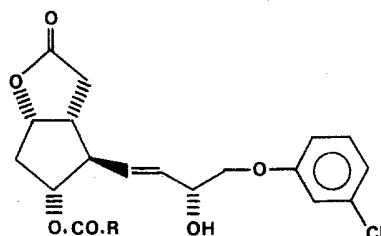
Následující tabulka 1 uvádí přehled dalších příkladů podle vynálezu. Náseada byla ve všech případech 10 g surové směsi enolů uvedených v příkladu 1 a zařízení shodné s příkladem 1.

T a b u l k a 1

Pokus č.	Eluent	Výtěžek Sl. C. (Postup A)			Výtěžek HPLC-PREP (Postup B)		
		méně polární	polárnější enol	směs mezifrakce	méně polární	polárnější enol	směs mezifrakce
4.	1 % metanolu v chloroformu	2,0 g	2,6 g	3,9 g	3,0 g	3,2 g	3,0 g
5.	3 % metanolu v chloroformu	0,8 g	0,3 g	8,0 g	0,9 g	0,6 g	7,5 g
6.	1 % metanolu v CH ₂ Cl ₂	2,9 g	2,5 g	3,5 g	3,0 g	3,5 g	2,5 g
7.	1 % n-butanolu v chloroformu	3,9 g	4,0 g	0,5 g	4,4 g	4,6 g	0,1 g
8.	1 % metanolu v benzenu	2,5 g	3,4 g	3,0 g	-	-	-
9.	5 % n-butanolu v heptanu	4,0 g	4,0 g	0,6 g	4,5 g	4,6 g	0,1 g
10.	2 % isopropyl- alkoholu v 1,2- -dichloretenu	5,7 g	3,9 g	1,5 g	4,0 g	4,1 g	1,0 g
11.	10 % octanu etyl- natého v CHCl ₃	3,9 g	4,2 g	1,0 g	4,1 g	4,3 g	0,8 g
12.	20 % octanu etyl- natého v toluenu	4,0 g	4,1 g	1,0 g	-	-	-

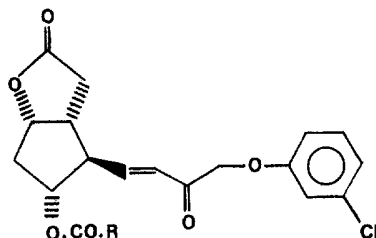
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob dělení diastereoizomerů meziproduktů pro přípravu derivátů prostadienové kyseliny zahrnující dělení méně polárního diastereoizomeru enolu obecného vzorce I



(I),

kde R značí alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo R¹-C₆H₄- nebo R¹C₆H₄NH-skupinu, kde R¹ značí vodík nebo fenyl a/nebo jeho optického antipodu, popřípadě jejich směsí, od polárnějších diastereoizomerů po redukci enonu obecného vzorce II



(II),

kde R má shora uvedený význam,

a/nebo jeho optického antipodu, popřípadě jejich směsi, vyznačený tím, že se dělení provádí adsorpční chromatografií na polárním sorbentu za použití mobilní fáze o eluční síle $\epsilon = 0,2$ až $0,65$.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako polárního sorbentu použije silikagelu o zrnění 5 až $100\ \mu\text{m}$ nebo aluminiumoxidu, nebo křemičitanu hořečnatého.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se použije partikulárního nebo pelikulárního silikagelu, s výhodou pelikulárního.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako mobilní fáze použijí alkany obsahující 5 až 8 atomů uhlíku, nebo chlorované alkany obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a 1 až 4 atomy chloru, nebo benzen a jeho alkylhomology obsahující 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové skupině nebo jejich směsi, popřípadě s přídavkem až 30 % objemových alkanolů obsahujících 1 až 5 atomů uhlíku nebo až 50 % objemových esterů alkenových kyselin, obsahujících 2 až 7 atomů uhlíku.