



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

233 975

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 08 11 83
(21) (PV 8235-83)

(51) Int. Cl.³ C 07 D 307/93;
C 07 C 177/00

(40) Zveřejněno 13 08 84
(45) Vydáno 01 12 86

(75)
Autor vynálezu

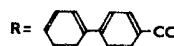
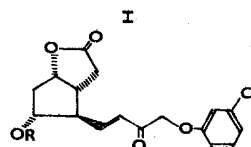
PROŠEK ZDENĚK ing., PRAHA,
STANĚK JAN ing. CSc., PRAHA,
DRAHOŇOVSKÝ JAN RNDr., NERATOVICE,
VOTAVA VLADIMÍR ing., PRAHA,
DOLANSKÝ VLADIMÍR ing. CSc.,
ČERNÝ MILOSLAV ing., NERATOVICE,

PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.,
KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54) Způsob výroby krystalograficky čisté A-formy enonu /3a α , 4 β /1E/, 5 α , 6a α /-4- {/4-/3-chlorfenoxy/-3-oxo-1-butenyl/} hexahydro-5-/1,1'-bifenyl-4-karbonyl/oxy/-2H-cyklopenta [b] furan-2-onu

Vynález se týká způsobu výroby krystalograficky čisté A-formy enonu /3a α , 4 β /1E/, 5 α , 6a α /-4- {/4-/3-chlorfenoxy/-3-oxo-1-butenyl/} hexahydro-5-/1,1'-bifenyl-4-karbonyl/oxy/-2H-cyklopenta [b] furan-2-onu vzorce I. Surový enon vzorce I se po rozpuštění enonu vzorce I v chlorovaném rozpouštědle obsahujícím 1 až 3 atomy uhlíku zbaví nečistot filtrací s adsorbentem, načež se rozpouštědla odpaří a k získanému produktu se po indukční periodě 5 až 20 hodin, s výhodou 10 až 12 hodin při teplotě 15 až 35 °C přidá 0,5 až 4 dílů obj. alkoholu obsahujícího 1 až 4 atomy uhlíku a směs se homogenizuje při teplotě 10 až 50 °C po dobu 1 až 5 hodin a nakonec po 2 až 3 hodinách stání při výše uvedené teplotě se vyloučené krystaly A-formy enonu vzorce I odsají, promyjí alkoholem a vysuší při teplotě místnosti.

Enon vzorce I je klíčovým meziproduktem při výrobě prostaglandinů a jejich analogů.



Vynález se týká způsobu výroby krystalograficky čisté A-formy /3a α ,4 β /1E/, 5 α ,6a α -4-{/4-/3-chlorfenoxy/-3-oxo-1-butenyl/}-hexahydro-5-/1,1'-bifenyl-4-karbonyl/oxy/-2H-cyklopenta [b]furan-2-onu vzorce I, postupem, který je vhodný pro průmyslovou výrobu. A-forma enonu vzorce I je charakterisována t.t. 149 až 151 °C a infračerveným spektrem měřeným v chloroformu charakteristickými pásy 1 275, 1 678, 1 700 s, 1 720 a 1 785 cm⁻¹.

Enon vzorce I je významným meziproduktem při výrobě analogů prostaglandinu F₂ alfa s modifikovaným alfa a omega řetězcem. V současné době se prostaglandiny a jejich deriváty využívají jako léčiva v humánní i veterinární medicíně /viz např.: Advances in Pharmacological Research and Practice, Prostanoids /Ed. V. Kecskemeti/, Akadémia Kiado, Budapest 1980; Chem. Eng. News 1982, Aug. 16, str. 30; S.M. Roberts, F. Scheinann: New Synthetic Routes to Prostaglandins and Thromboxanes, Academic Press London 1982; J.S. Bindra, R. Bindra: Prostaglandin Synthesis, Academic Press, New York, 1977/.

Autoři tohoto vynálezu prokázali, že enon vzorce I může krystalovat nejméně ve dvou různých polymorfních formách, z nichž stálejší forma A má t.t. 149 až 151 °C /viz AO č. 204 594, AO č. 223 403/.

Doposud se čistá A-forma enonu vzorce I získávala z technického produktu buď triturací etherem nebo krystalizací ze směsi ether-dichlormethan. Při tomto provedení bylo často nutné uvedené operace několikrát opakovat. Hlavní problém v provozních podmínkách bylo použití etheru jako rozpouštědla, a to jak z hygienického, tak hlavně z požárně-bezpečnostního hlediska je nevyhovující. Tento způsob izolace A-formy enonu vzorce I je z tech-

nologického i ekonomického hlediska nevýhodný.

233 975

Na tyto známé postupy navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu, který nevýhody známých postupů odstraňuje. A-forma enonu vzorce I vzniká reprodukovatelně při správném výběru rozpouštědla pro krystalizaci, kontrolované indukční periodě a řízenému míchání směsi během krystalizace.

Způsob podle vynálezu se provádí tak, že se surová reakční směs obsahující 50 až 70 % hmot. enonu vzorce I připraveného podle způsobu popsaného v AO 204 597 rozpustí na 25 až 40% roztok ve vhodném chlorovaném rozpouštědle obsahujícím 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou dichlormethanu nebo 1,2-dichlorethanu, načež se roztok zbaví nečistot pomocí adsorbentu, s výhodou aktivního uhlí nebo silikagelu. Potom se rozpouštědla odpaří na vakuové rotační odparce /teplota lázně 40 až 70 °C a tlak 1,3 až 5,2 kPa/ a k získanému produktu se po indukční periodě /teplota 15 až 35 °C/ 5 až 20 hodin, s výhodou 10 až 12 hodin přidá 0,5 až 4 objemové díly alkoholu obsahujícího 1 až 4 atomy uhlíku a směs se homogenizuje /mícháním, třepáním nebo ultrazvukem/ při teplotě 10 až 50 °C, s výhodou při 20 až 25 °C po dobu 1 až 5 hodin a nakonec se ponechá volné krystalizaci při výše uvedené teplotě. Krystalická A-forma laktonu vzorce I se odsaje, důkladně promyje výše uvedeným alkoholem a suší při teplotě místnosti.

Vhodná rozpouštědla ze skupiny nižších alkoholů obsahujících 1 až 4 atomy uhlíku jsou methanol, ethanol a 2-propanol, přičemž ethanol je zvláště vhodný, protože je relativně levný, snadno dostupný a likvidace odpadů nečiní žádné problémy. Další výhodou tohoto postupu je hygienická nezávadnost a bezpečnost práce z hlediska protipožární ochrany. Z těchto důvodů je zřejmá i ekonomická výhodnost tohoto nového způsobu výroby A-formy enonu vzorce I.

Postup výroby A-formy enonu vzorce I v průmyslovém měřítku je ilustrován na několika příkladech provedení, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

Příklad 1

K 16 g surového enonu I /podle vysokotlaké kapalinové chromatografie obsahuje 55 až 60 % produktu/ bylo rozpuštěno ve 45 ml dichlormethanu a po zahřátí k varu přidáno 1,1 g aktivního uhlí a roztok zfiltrován. Po odpaření rozpouštědla na vakuové rotační odparce /tlak 1,8 kPa, teplota lázně 60 až 65 °C/ byl destilační zbytek ponechán 10 hodin při teplotě místnosti. Potom bylo přidáno 16 ml ethanolu bezvodého a směs intensivně míchána do vzniku krystalů /2 hodiny/ a nakonec ponechána 3 hodiny v klidu při teplotě 20 až 22 °C. Vyloučené krystaly byly odsáty, promyty 2x stejným objemem ethanolu a vysušeny v proudu teplého vzduchu. Bylo získáno 7,1 g produktu, který podle vysokotlaké kapalinové chromatografie obsahoval 96,2 % A-formy enonu vzorce I s t.t. 148 až 151 °C, jehož IČ spektrum je shodné se standardem.

Příklad 2

Bylo postupováno jako v příkladu 1. Ze 184 g surového enonu I /obsahoval 56,8 % produktu podle analýsy provedené pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie/, rozpuštěného v 560 ml 1,2-dichlorethanu, čištěného pomocí 12 g silikagelu, bylo ke krystalizaci použito 187 ml 2-propanolu a bylo získáno 92,3 g produktu, který obsahoval 95,8 % A-formy enonu vzorce I s t.t. 148 až 150 °C shodného IČ spektra se standardem.

Příklad 3

Bylo postupováno jako v příkladu 1. K 1 000 g surového enonu I /obsahoval 57,3 % produktu/ bylo přidáno 3 000 ml dichlorethanu a po rozpuštění 15 g karborafinu, filtrované, rozpouštědla odpařena, k destilačnímu zbytku přidáno 1 500 ml ethanolu. Bylo získáno 464 g produktu s obsahem 95,5 % čisté formy enonu vzorce I s t.t. 148 až 150 °C.

Příklad 4

Bylo postupováno jako v příkladu 1. Ze 100 g enonu I /obsah 55,2 %/ bylo po homogenizaci v 10 ml methanolu izolováno 47,5 g produktu s obsahem 99,1 % čisté A-formy enonu vzorce I s t.t. 149 až 151 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

233 975

1. Způsob výroby krystalograficky čisté A-formy enonu /3a α , - 4 β /1E/, 5 α , 6a α /-4- {/4-/3-chlorfenoxy/-3-oxo-1-butenyl/}- hexahydro-5-/ 1,1'-bifenyl-4-karbonyl/oxy/-2H-cyklopenta [b]-furan-2-onu vzorce I z technického enonu vzorce I krystalizací organického rozpouštědla, vyznačující se tím, že se surový enon vzorce I po rozpuštění v chlorovaném rozpouštědle obsahujícím 1 až 3 atomy uhlíku zbaví nečistot filtrací s adsorbentem, načež se rozpouštědla odpaří a k získanému produktu se po indukční periodě 5 až 20 hodin, s výhodou 10 až 12 hodin, při teplotě 15 až 35°C přidá 0,5 až 4 dílů obj. alkoholu obsahujícího 1 až 4 atomy uhlíku a směs se homogenizuje při teplotě 10 až 50°C po dobu 1 až 5 hodin a nakonec po 2 až 3 hodinách stání při výše uvedené teplotě se vyloučené krystaly A-formy enonu vzorce I odsají, promyjí výše uvedeným alkoholem a vysuší při teplotě místnosti.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující^{se} tím, že se jako chlorované rozpouštědlo použije rozpouštědlo obsahující 2 až 6 atomů chloru, s výhodou dichlormethan nebo 1,2-dichlorethan.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se roztok enonu vzorce I v chlorovaném rozpouštědle použije v koncentraci 25 až 40 %.
4. Způsob podle bodu 1, 2, vyznačující se tím, že se jako adsorbentu použije aktivní uhlí, neutrální oxid hlinitý nebo silikagel.
5. Způsob podle bodu 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako alkohol použije methanol, ethanol nebo 2-propanol.

1 výkres

I