



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

252 928

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 26 03 86
(21) PV 2113-86.Z

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 177/00

(40) Zveřejněno 12 02 87
(45) Vydáno 1.6.1989

(75)
Autor vynálezu

ŽÁK BOHUMIL ing., NERATOVICE,
VOTAVA VLADIMÍR ing.,
STANĚK JAN ing. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik,
PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc., PRAHA

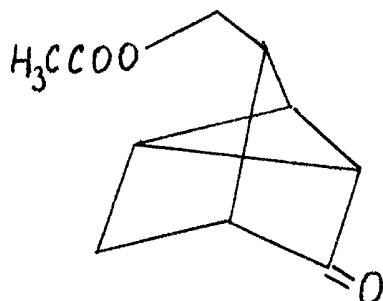
(54)

Způsob výroby 7-acetyloxymethyltricyklo (2,2,1,0^{2,6})
- heptan-2-onu

Řešení se týká způsobu výroby
7-acetyloxymethyltricyklo (2,2,1,0^{2,6})
heptan-2-onu, důležitého meziprojektu
tzv. norbornadienové syntézy prostaglan-
dinů a jejich analogů. Podstata způsobu
výroby spočívá v tom, že oxidace hydroxy-
lové skupiny příslušného alkoholu se pro-
vádí chlorem za přítomnosti bezvodého
octanu sodného nebo draselného v prostře-
dí ledové kyseliny octové.

252 928

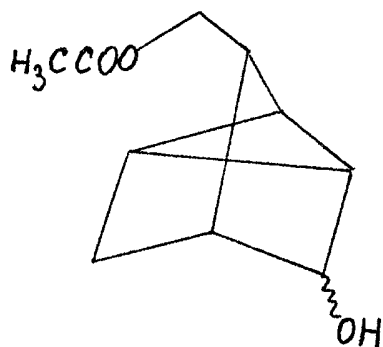
Vynález se týká způsobu výroby 7-acetyloxymethyltricyklo
(2,2,1,0^{2,6})-heptan-2-onu vzorce I



(I).

Uvedená látka představuje významný meziprodukt při tzv. norbor-
nadienové syntéze prostaglandinů a jejich analogů (Kontakto
/Merck/ 1983, 2, 27, 1984 2, 50 ; Chem. Eng. News 1982, 30,
Aug. 16; Adv. Prost. Thromb. Leuk. Res. 14, 73 /1985/). V
současné době jsou prostaglandiny využívány v humánní i vete-
rinární medicíně jako farmaka s nezastupitelnými a jedinečnými
účinky.

Podle známého stavu techniky se sloučenina vzorce I při-
pravuje oxidací alkoholu vzorce II



(II).

Postup chráněný čs. A.O. č. 227 225 používá při oxidaci alkoholu vzorce II oxidu chromového v prostředí zředěné kyseliny sírové a acetonu. V průmyslovém měřítku se tento postup neosvědčil, zejména proto, že v kyselém prostředí probíhá částečná hydrolyza esteru a tím dochází ke snížení výtěžků zadaného ketonu vzorce I. Vedle toho používaný oxid chromový je relativně drahý a chromové soli jsou toxické. Jedná se tedy o postup ekonomicky nevýhodný který je spojený s problémy čištění odpadních vod.

Oxidaci sloučeniny vzorce II chlorem v prostředí chlorovaných uhlovodíků za použití terciálního aminu chrání čs. A.O. č. 233 033. Tento způsob je sice jednoduchý, používá tuzemských činidel, avšak práce s terciálními aminy jako pyridinem a jeho homology vyžaduje zvláštní bezpečnostní opatření (jedná se o látky toxické) a zároveň kladé zvýšené nároky na čištění odpadních vod.

Výše uvedené nevýhody odstraňuje způsob výroby 7-acetyloxymethyltricyklo-(2,2,1,0^{2,6})-heptan-2-onu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že oxidace hydroxylové skupiny v alkoholu vzorce II se provádí chlorem za přítomnosti bezvodého octanu sodného nebo draselného v prostředí ledové kyseliny octové. Postupuje se tak, že k roztoku alkoholu vzorce II a bezvodého octanu sodného nebo draselného v koncentrované kyselině octové se uvádí při teplotě 10 až 40 °C (výhodně 25 až 35 °C) suchý plynný chlor, přičemž molární poměr složek je alkohol vzorce II : octanu : chloru 1 : 1,0 až 4,0 : 1,0 až 2,0 s výhodou 1 : 1,5 až 2,5 : 1,02 až 1,4. Při uvádění chloru během 1 až 10

hodin není nutné reakční směs chladit. Po skončeném uvádění chloru se reakční směs míchá ještě 5 až 20 hodin při teplotě místnosti, přičemž průběh oxidace se sleduje pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Po skončené oxidaci se přebytečný chlor odstraní pomocí vodného roztoku siřičitanu sodného, vodná fáze se zalkalizuje při teplotě max. 50 °C čpavkem na pH 2 až 7 a poté se vodná fáze extrahuje chlorovaným uhlovlíkem obsahujícím 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru, s výhodou dichlorethanem nebo chloroformem. Spojené extrakty se zpracují technikou odborníkům všeobecně známou. Po odpaření rozpouštědel olejovitý zbytek krystalicky ztuhne. Podle plynově chromatografické analýzy obsahuje nad 98 % produktu vzorce I.

Způsobem podle vynálezu se získá produkt vzorce I ve vysokých výtěžcích a čistotě. Uvedený způsob se provádí snadno i ve velkých objemech. Přitom používá relativně malých množství rozpouštědel, která jsou levná a především z hlediska bezpečnosti práce nezávadná. Je tedy velmi výhodný i z hlediska ekonomického.

Podstata vynálezu je osvětlena následujícími příklady provedení.

Příklad 1

K roztoku 547 g alkoholu vzorce II a 600 g bezvodého octanu sodného v 1 700 ml ledové kyseliny octové byl uváděn plynný

chlor tak, aby teplota reakční směsi nepřestoupila 35 °C. Po přidání 220 g chloru (cca za 4 hodiny) byla reakční směs míchána při teplotě místnosti cca 15 hodin. Po odstranění přebytečného chlóru přidavkem 200 g siřičitanu sodného rozpuštěného v 1 000 ml vody bylo pH reakční směsi upraveno čpavkem na pH cca 3. Teplota při této neutralizaci nepřestoupila 50 °C (chlazeno vodou). Poté byla vodná fáze extrahována 3 x 300 ml chloroformu, spojené extrakty promyty 2 x 100 ml vody, rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku na rotační odparce a olejovitý zbytek po ochlazení krystalicky ztuhl. Bylo získáno 510 g produktu vzorce I, který podle plynově chromatografické analýzy obsahoval 98 % hmotn. čistého produktu. Spektrální charakteristiky jsou shodné se standardem.

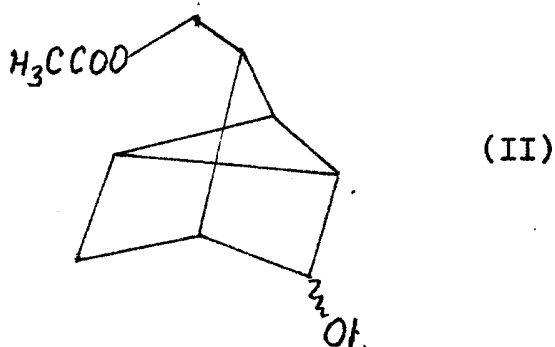
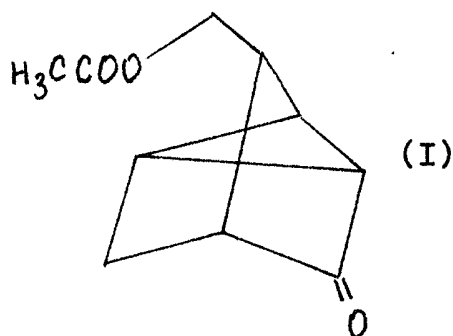
Příklad 2

K roztoku 1 367,5 g alkoholu vzorce II a 1 650 g bezvodého octanu draselného v 4 250 ml ledové kyseliny octové byl postupem jako v příkladu 1 uváděn chlor, celkem 568 g po dobu 3,5 hodiny za vnějšího chlazení reakční směsi. Po analogickém zpracování reakční směsi jako v příkladě 1 bylo získáno 1 297 g produktu vzorce I.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

252 928

1. Způsob výroby 7-acetyloxymethyltricyklo-(2,2,1,0^{2,6})-heptan-2-onu vzorce I z alkoholu vzorce II



oxidací chlorem za přítomnosti basicky reagujících činidel, v y z n a č e n ý t í m , že oxidace sloučeniny vzorce II plynným chlorem se provádí v prostředí kyseliny octové za přítomnosti bezvodého octanu sodného nebo draselného, přičemž molární poměr složek alkohol vzorce II : octan : chlor je 1 : 1,0 až 4,0 : 1 až 2 při teplotě reakční směsi 10 až 40 °C, s výhodou 25 až 35 °C.

2. Způsob podle bodu 1, v y z n a č e n ý t í m , že molární poměr složek alkohol vzorce II : octan : chlor činí 1 : 1,5 až 2,5 : 1,02 až 1,4.
3. Způsob podle bodu 1, v y z n a č e n ý t í m , že se jako organické rozpouštědlo použijí chloralkany obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru, jako dichlormethan, chloroform, a nebo alkylalkanoáty obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, jako ethylacetát.