



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

229083

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 24 06 82
(21) (PV 4739-82)

(40) Zveřejněno 27 05 83

(45) Vydáno 15 04 86

(51) Int. Cl.³

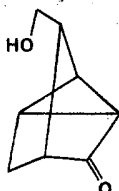
C 07 C 49/487
(C 07 C 49/487,
49/507)
// C 07 D 307/93
// C 07 C 177/00

(75)
Autor vynálezu

STIBOR IVAN ing. CSc., PRAHA, VESELÝ IVAN ing. CSc., ROKYCANY,
ČAPEK KAREL ing. CSc., STANĚK JAN RNDr. CSc.,
KUBEK VĚRA RNDr. CSc., PALEČEK JAROSLAV ing. CSc.,
DĚDEK VĚRA prof. ing. CSc., MOSTECKÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc.,
PRAHA, ČAPEK ANTONÍN ing., ČERNÝ MILOSLAV ing., NERATOVICE,
JEŽEK KAREL dr. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby 7-hydroxymethyltricyklo(2,2,1,0^{3,5})heptan-2-onu

Vynález se týká způsobu výroby 7-hydroxymethyltricyklo(2,2,1,0^{3,5})heptan-2-onu vzorce I



(I),

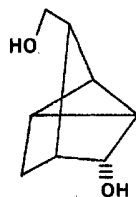
který je důležitým meziproduktem při výrobě derivátů kyseliny prostadienové, tzv. prostaglandinů. Ze sloučeniny vzorce I lze snadno a efektivně připravit klíčové meziprodukty syntézy prostaglandinů, a to deriváty (3alfa, 4beta, 5alfa, 6alfa)hexahydro-5-hydroxy-4-hydroxymethyl-2H-cyklopenta(b)furan-2-onu.

Doposud známé postupy výroby látky vzorce I vycházejí z bisformiátu 7-hydroxymethyltricyklo(2,2,1,0^{3,5})heptan-2-olu, jehož oxidací se připraví kyselina 2-oxo-tricyklo(2,2,1,0^{3,5})heptan-7-karboxylová, ve které se pak chrání karbonylová skupina ve formě acetalu.

Redukcí karboxylové skupiny se získá 7-hydroxymethylderivát, který po rozložení acetalu poskytne 7-hydroxymethyltricyklo(2,2,1,0^{3,5})heptan-2-on vzorce I. Z uvedeného je vidět, že se jedná o mnohastupňové postupy, které vyžadují použití relativně drahých činidel, přičemž výtěžky v řadě reakčních stupňů jsou nízké.

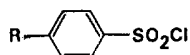
Způsob výroby podle vynálezu nevýhody doposud známých postupů odstraňuje. Dále výchozí sloučeniny a činidla potřebná k syntéze látky vzorce I jsou levná a snadno dostupná ve vel-

kých množství. Podstata způsobu výroby látky vzorce I podle vynálezu spočívá v tom, že se snadno dostupný 7-hydroxymethyltricyklo(2,2,1,0^{3,5})hepten-2-ol vzorce II



(II),

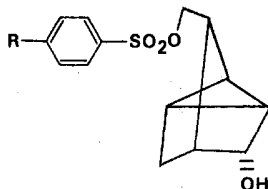
převede působením arensulfonylchloridu obecného vzorce III,



(III),

kde R značí vodík, metyl nebo brom,

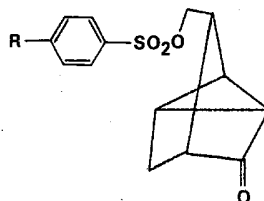
na ester kyseliny arensulfonové obecného vzorce IV,



(IV),

kde R má shora uvedený význam.

Tato reakce se provádí v prostředí organických rozpouštědel, s výhodou v acetonu nebo terc.butyl-metylketonu při teplotě 0 až 50 °C. Při této reakci je výhodné použít malého přebytku sloučeniny obecného vzorce III v molárním poměru reagujících složek 1:1 až 1,2. V dalším reakčním stupni se sloučenina vzorce IV oxiduje na keton obecného vzorce V,



(V),

kde R má shora uvedený význam.

Oxidace se provádí 2,3 až 2,6 M roztokem kysličníku chromového v 8 M kyselině sírové a acetonu při teplotě reakční směsi -5 až +10 °C nebo zředěnou kyselinou dusičnou. K oxidaci lze použít surový ester vzorce IV. V dalším reakčním stupni se látka vzorce I uvolní z esteru vzorce V elektrolýzou na rtuťové katodě s diafragmou za galvanostatických podmínek (proud 0,3 až 1,4 A, napětí 15 až 30 V). Redukce se provádí v alkoholu obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku za přídavku tetraalkylamoniových solí obsahujících alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku a chloridový, bromidový nebo jodidový anion. Tímto postupem se získá látka vzorce I ve vysoké čistotě a dobrých výtěžcích.

Z hlediska technické aplikace je tento nový způsob velmi výhodný, poskytuje vysoké výtěžky v jednotlivých mezistupních, provádí se na jednoduchých zařízeních za použití snadno dostupných a bezpečných činidel.

Vynález není omezen pouze na specifické příklady, podmínky uvedené v následujících příkladech provedení jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem necomezují předmět a rozsah vynálezu.

P ř í k l a d 1

1-tosyloxymetyltricyklo(2,2,1,0^{3,5})heptan-2-ol (obecný vzorec IV, kde R = CH₃)

21,8 g diolu vzorce II se rozpustí v 200 ml acetonu a při teplotě místnosti (20 až 25 °C) se přidá 29,6 g p-toluensulfonfylchloridu ve 110 ml acetonu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 12 hodin, aceton se odpaří za vakua, zbytek se extrahuje chloroformem. Chloroformová fáze se promyje vodou, vysuší MgSO₄, zfiltruje a smísí s 50 g silikagelu. Rozpouštědla se odpaří za vakua a sypká hmota se převrství přes 100 g silikagelu na fritě a promývá chloroformem se izolují stopy bis-tosylátu. Produkt se izoluje směsí chloroform-aceton 1:1 a získá se 35 g (76 %) sloučeniny obecného vzorce IV, kde R = CH₃.

Pro C₁₅H₁₈O₄ (294,4):

vypočteno: 61,20 % C, 6,16 % H;
nalezeno: 61,34 % C, 6,31 % H.

Infračervené spektrum obsahuje pásy 960, 1 176, 1 188, 1 370, 1 600, 2 890, 2 955, 3 070, 3 560, 3 630 cm⁻¹, protonové NMR spektrum signály beta (ppm) 1,25 (m, 4H), 1,95 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 7,32, 7,42, 7,77, 7,87 (AB systém, 4H).

P ř í k l a d 2

7-tosyloxymetyltricyklo(2,2,1,0^{3,5})heptan-2-on (obecný vzorec V, kde R = CH₃)

3,9 alkoholu obecného vzorce IV, kde R = CH₃, bylo rozpuštěno ve 150 ml acetonu a za intenzivního míchání při 0 až 5 °C přikápano 10 ml 2,6 M roztoku oxidu chromového v 8 M kyselině sírové. Po 30 minutách byl přebytek činidla odstraněn 2-propanolem a rozpouštědla odpařena k suchu a zbytek krystalizován ze směsi etanol-voda. Bylo získáno 3,6 g (92 %) sloučeniny obecného vzorce V, kde R = CH₃, teploty tání 82 až 84 °C.

Pro C₁₅H₁₆O₄S (292,4)

vypočteno: 61,62 % C, 5,52 % H;
nalezeno: 61,42 % C, 5,56 % H.

Infračervené spektrum obsahuje pásy 947, 975, 1 095, 1 175, 1 188, 1 373, 1 600, 1 770, 2 890, 2 925, 2 955 cm⁻¹, NMR spektrum obsahuje signály delta (ppm) 1,50 (t, 2H), 2,00 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 4,00 (d, 1H), 7,36 až 7,86 (AB systém, 4H).

P ř í k l a d 3

K roztoku 5,45 g diolu vzorce II v 50 ml acetonu se při teplotě místnosti přidá po kapkách za intenzivního míchání reakční směsí 7,25 g benzensulfonfylchloridu rozpuštěného v 55 ml acetonu. Po 12 hodinách míchání byla organická rozpouštědla odpařena, destilační zbytek extrahován chloroformem, chloroformový extrakt se promyje vodou a vysuší síranem hořečnatým, nakonec se přidá 12 g silikagelu a odpaří ve vakuu k suchu.

Sypká hmota se převrství na sloupec silikagelu (50 g) a promývá chloroformem (vymyjí se stopy bis-benzensulfonátu) a produkt se vymyje z kolony směsí aceton-chloroform 1:1. Po odpaření bylo získáno 8,32 g produktu obecného vzorce IV, kde R = H.

Pro $C_{14}H_{16}O_4S$ (280,3)

vypočteno: 59,98 % C, 5,75 % H;

nalezeno: 60,12 % C, 5,62 % H.

V infračerveném spektru byly nalezeny pásy 960, 1 176, 1 375, 1 610, 2 890 až 2 955, 3 060, 3 540 a 3 620 cm^{-1} , protonové NMR spektrum vykazuje signály delta (ppm) 1,25 (m, 4H), 1,93 (m, 4H), 3,92 (m, 2H), 7,25 až 7,70 (m, 5H).

P ř í k l a d 4

7-hydroxymetyltricyklo(2,2,1,0^{3,5})heptan-2-on (vzorec I)

0,6 g tosylderivátu obecného vzorce V, kde R = CH_3 v 60 ml etanolu a 2,5 g tetrametylamoniumchloridu bylo elektrolyzováno na rtuťové katodě v elektrolyzáru s diafragmou za galvanostatických podmínek (0,5 A, 22 V) a po 40 minutách byla reakční směs odpařena k suchu, zbytek extrahován chloroformem, chloroformová fáze promyta vodou, vysušena síranem hořečnatým a chloroform odpařen ve vakuu. Bylo získáno 0,25 g (73 %) produktu vzorce I.

Pro $C_8H_{10}O_2$ (138,2):

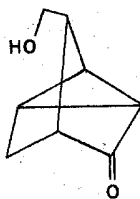
vypočteno: 69,54 % C, 7,30 % H;

nalezeno: 69,29 % C, 7,19 % H.

Protonové NMR spektrum obsahuje signály delta (ppm) 1,21 (t, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,13 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,38 (t, 1H), 3,55 (d, J=7Hz, 2H), 4,00 (bs, 1H, v OH skupině).

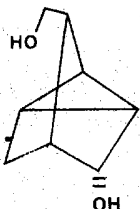
P Ř E D M Ě T V Ý N Á L E Z U

1. Způsob výroby 7-hydroxymetyltricyklo(2,2,1,0^{3,5})heptan-2-onu vzorce I,



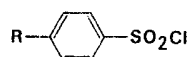
(I),

z 7-hydroxymetyltricyklo(2,2,1,0^{3,5})heptan-2-olu vzorce II,



(II),

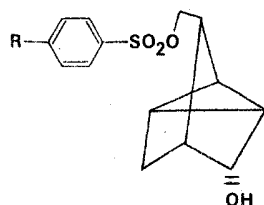
vyznačený tím, že se látka vzorce II převede působením arensulfonylchloridu obecného vzorce III,



(III),

kde R značí vodík, metyl nebo brom,

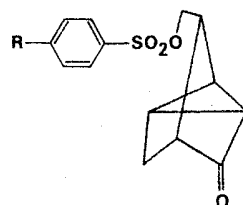
v prostředí organického rozpouštědla v molárním poměru reagujících složek 1:1 až 1,2 při teplotě 0 až 50 °C na arensulfoester obecného vzorce IV,



(IV),

kde R má shora uvedený význam,

jehož oxidací oxidem chromovým nebo kyselinou dusičnou při teplotě -5 až +10 °C se získá keton obecného vzorce V,



(V),

kde R má shora uvedený význam,

ze kterého se po elektrochemické redukci na rtuťové katodě získá žádaný produkt vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako organické rozpouštědlo používá alifatických ketonů obsahujících 3 až 6 atomů uhlíku, jako aceton, terc.butyl-metylketon.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se oxidace provádí 2,3 až 2,6 M roztokem oxidu chromového v 8 M kyselině sírové.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se redukce provádí v prostředí alkoholu obsahujícího 1 až 4 atomy uhlíku, jako etanol, propanol.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se redukce provádí za přítomnosti kvarterních amoniových solí obsahujících alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku a chloridový, bromidový nebo jodidový anion.