



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225033

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 11 02 82
(21) (PV 952-82)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 55/36
(C 07 C 55/36,
59/305)
//C 07 C 177/00

(40) Zveřejněno 25 03 83

(45) Vydáno 15 02 86

(75)
Autor vynálezu

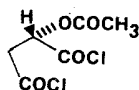
STANĚK JAN RNDr. CSc., JARÝ JIŘÍ doc. ing. CSc., ČAPEK KAREL ing. CSc.,
KUBEK VLADIMÍR RNDr. CSc., PALEČEK JAROSLAV ing. CSc., PRAHA,
STIBOR IVAN ing. CSc., ROZTOKY, VESELÝ IVAN ing. CSc., ROKYCANY,
HEŘMÁNKOVÁ VĚRA ing., KEFURTOVÁ ZDENA ing., STANĚK JAN ing. CSc.,
PRAHA, LEDVINOVÁ MARIE RNDr., ŽÁK BOHUMIL ing., NERATOVICE,
DĚDEK VÁCLAV prof. ing. CSc., MOSTECKÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob výroby /S/-/-2-acetoxysukcinylchloridu, jeho enantiomeru
nebo jejich racemické směsi

1

Vynález se týká způsobu výroby /S/-/-2-acetoxysukcinylchloridu, jeho enantiomeru
nebo jejich racemické směsi.

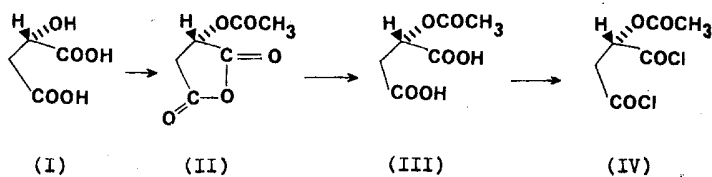
Dichlorid přírodní kyseliny jablčné, jehož hydroxylová skupina je chráněna skupinou
acetylovou vzorce IV,



(IV),

je výchozí sloučeninou pro výrobu opticky aktivních, přirozených prostaglandinů. Na rozdíl
od desítek syntéz vycházejících z achirálních prekurzorů prostaglandinů nevyžadují postupy
vycházející z této látky dělení racemických směsí, vedou přímo k produktu se správnou abso-
lutní konfigurací.

/S/-/-2-Acetoxysukcinylchlorid vzorce IV, stejně jako jeho enantiomer nebo odpoví-
dající racemát, se vyrábí reakcí chloridu fosforečného s příslušnou kyselinou vzorce III,
snadno dostupnou působením ekvivalentu vody na anhydrid acetylované kyseliny jablčné vzor-
ce II (Justus Liebigs Ann. Chem. 254, 155 /1889/, Ber. 14, 2789 /1881/, Ber. 58, 2399 /1925/
Ber. 61 1083 /1928/. Novější modifikace (J. Amer. Chem. Soc. 98 1285 /1976/), spočívající
v přímé konverzi anhydridu vzorce II na dichlorid vzorce IV několikahodinovým působením
vroucího 1,1-dichlormetylmetyléteru za přítomnosti chloridu zinečnatého, zřejmě nenejde
širší upletnění s ohledem na kancerogenitu 1,1-dichlormetylmetyléteru. Výše uvedené reakce
jsou znázorněny ve schématu:



Pro oba dva postupy stejný anhydrid vzorce II byl připravován reakcí kyseliny jablečné vzorce I s acetylchloridem a následující frakční destilací reakční směsi za sníženého tlaku. Produkt reakce ovšem s rostoucí teplotou snadno eliminuje kyselinu octovou ze vzniklého maleinenuhydridu. I při destilaci za sníženého tlaku při teplotě lázně pod 175 °C (teplota varu 160 až 162 °C při 1,9 kPa) není prakticky možné připravit anhydrid vzorce II bez příměsí maleinenuhydridu. Přitom zrychlení této destilace, při velkých množstvích látky vzorce II značně zdlouhavé, zvýšením teploty je okamžitě spojeno s poklesem čistoty produktu. Nezbytnost opakované destilace jako čistící operace ještě zvýrazňuje velké ztráty produktu, které jsou s tímto reakčním stupněm spojeny a neúměrně prodlužuje dobu potřebnou na výrobu.

Uvedené nevýhody se odstraní způsobem výroby /S/-/-2-acetoxysuccinylchloridu, jeho enantiomeru nebo jejich racemické směsi podle vynálezu, při kterém se na surovou směs po reakci acetylchloridu s odpovídající kyselinou jablečnou, která obsahuje anhydrid acetylované kyseliny jablečné, anhydrid kyseliny octové a různé směsné anhydridy, bez destilace, působí nadbytkem vody, čímž se anhydridy rozloží. Voda a kyselina octová se snadno oddestilují při tlaku 0,2 kPa a při teplotě 10 až 60 °C v lázni a acetylovaná kyselina jablečná vzorce III, získaná takto v kvantitativním výtěžku, se převede na dichlorid vzorce IV, jeho enantiomer nebo jejich racemickou směs, popsaným způsobem reakcí s chloridem fosforečným.

Postup podle vynálezu, popsaný dále v příkladu, umožňuje provádět syntézu /S/-/-2-acetoxysuccinylchloridu, jeho enantiomeru i odpovídajícího racemátu, ve velkých množstvích, v jedné nádobě beze ztrát, s jedinou čistící operací, tj. se závěrečnou destilací finálního dichloridu vzorce IV, ve výtěžcích vyšších než 90 % a v podstatně kratší době (přibližně 8 hodin), než umožňovaly stávající postupy.

/S/-/-2-Acetoxysuccinylchlorid

Vysušená kyselina /S/-/-jablečná vzorce I, (60 g), byla zahřívána v jednolitrové baňce se 175 ml acetylchloridu k varu pod zpětným chladičem 3 hodiny. Při reakci uniká chlorovodík. Ze získaného roztoku byl oddestilován nezreagovaný acetylchlorid a zbytek rozložen za chlezení 20 ml vody. Kyselina octová byla oddestilována ve vakuu vodní vývěvy při teplotě pod 60 °C v lázni. Přidání 20 ml vody a odpeření bylo opakováno ještě 2krát, pak byl sirup smísen s 200 ml toluenu a rozpouštědla odpeřena. Získá se okolo 77 g (teorie 75,5 g) krystalické acetylované kyseliny jablečné vzorce III, která byla smíchána s 430 ml chloroformu a 203 g chloridu fosforečného a zahřívána pod zpětným chladičem k varu (uniká chlorovodík) 2 hodiny. Po oddestilování chloroformu a oxychloridu fosforečného destiluje /S/-/-2-acetoxysuccinylchlorid při 2,3 kPa a 118 až 120 °C, výtěžek 86 g (91 %). Frakce s teplotou varu 115 až 118 °C, 5 g, obsahuje chlorid vzorce IV o 98% čistotě. Teplota v lázni při destilaci nesmí přestoupit 155 °C.

¹H NMR data: (CDCl₃): 2,00 (3H, s, CH₃COO), 3,55 (2H, m, CH₂), 5,59 (1H, dd, J=5,0 Hz, J=6,8 Hz, CH).

$[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ (c=1,2, chloroform). Pro $C_6H_6Cl_2O_4$ (213,0) vypočteno: 33,83 % C, 2,84 % H, 33,29 % Cl; nalezeno: 33,64 % C, 2,78 % H, 33,01 % Cl.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby /S/-/-2-acetoxysukcinylochloridu, jeho enantiomeru, nebo jejich racemické směsi ze směsi anhydridů odpovídajících kyselin 2-acetoxyjantarové a octové, připravených reakcí odpovídající jablečné kyseliny s acetylchloridem, vyznačující se tím, že se na tuto směs působí vodou a po rozkladu anhydridů se kyselina octová oddestiluje při tlaku 0,2 až 5 kPa a při teplotě 10 až 60 °C, na destilační zbytek se působí chloridem fosforečným a vzniklý /S/-/-2-acetoxysukcinylochlorid, jeho enantiomer nebo jejich racemická směs se izoluje z reakční směsi destilací při teplotě 40 až 155 °C a tlaku 0,2 až 3 kPa.