

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 96451

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 08.12.75 (P. 185377)

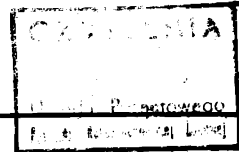
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1980

MKP C07c 13/42
C07d 7/04
C07c 121/48
C07c 69/74

Int. Cl². C07C 13/42
C07D 309/04
C07C 121/48
C07C 69/74



Twórcy wynalazku: Marek Włostowski, Tadeusz Jaworski, Romana Jaworska

Uprawniony z patentu : Instytut Przemysłu Farmaceutycznego Warszawa;
Politechnika Warszawska Instytut Chemii i Technologii Organicznej,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych norbornandieniu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych norbornandieniu o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym Y oznacza grupę nitrylową lub estrową zawierającą n-alkil o 1–4 atomach węgla, zaś X oznacza n-alkil o 2–7 atomach węgla, ω -halogeno-n-alkil o 1–6 atomach węgla lub ω -alkoksy-n-alkil o 1–6 atomach węgla, zawierający w grupie alkoksylowej n-alkil o 1–4 atomach węgla lub rodnik czterowodoropyranowy, albo ω -alkilokarbowęglano-n-alkil, w którym n-alkil zawiera 1–6 atomów węgla, a alkil w grupie karbowęglanowej jest metylem albo etylem. Pochodne te mogą być produktami pośrednimi w syntezie znanych prostaglandyn z grupy $F_2\alpha$, takich jak kwas 9α , 11α , 15α -trójhydroksyprosta-5cis, 13trans-dienowy, lub znanych i nowych analogów prostaglandyn.

W literaturze opisane są pochodne norbornandieniu, w których oba podstawniki są takimi samymi grupami elektronoakceptorowymi, np. CN, COOR, ewentualnie jednym z podstawników jest fenyl, a drugim jest CN, COOR, COR, CHO lub COZ, przy czym R oznacza alkil, a Z oznacza halogen. Pochodne tego typu są łatwo dostępne ze względu na aktywujący wpływ podstawników elektronoakceptorowych na reaktywność dienofila w reakcji z cyklopentadienem. Nie dają się one jednak modyfikować, to znaczy nie można z nich otrzymać prostaglandyn, w odróżnieniu od pochodnych norbornandieniu o wzorze ogólnym 1.

Sposób według wynalazku polega na zastosowaniu pochodnych acetylenu jako dienofili w reakcji z cyklopentadienem. Pochodne acetylenu otrzymywane są według ogólnie znanych metod, opisanych np. w L. Brandsma „Preparative acetylenic chemistry”, Elsevier Publishing Company Amsterdam 1971. Natomiast cyklopentadien otrzymuje się przez pirolizę dwucyklopentadienu, który jest tanim produktem handlowym.

Według wynalazku świeżo destylowany cyklopentadien poddaje się działaniu pochodnej acetylenu o wzorze ogólnym $X-C\equiv C-Y$, w którym X i Y mają podane wyżej znaczenie, aż do uzyskania wymaganego stopnia konwersji. Zakończenie reakcji określa się przez badanie zużycia pochodnej acetylenowej, np. mierząc zmniejszenie intensywności pasma $2200-2300\text{ m}^{-1}$ IR odpowiadające wiązaniu potrójnemu.

Stwierdzono, że w przypadku stosowania związków o wzorze ogólnym $Y-C\equiv C-Y$ w którym Y oznacza grupę nitrylową, korzystnie jest stosować niższą temperaturę, niż w przypadku związków, w których Y oznacza

grupę estrową. Temperatura reakcji wynosi powyżej 20°C, lecz nie powinna być wyższa niż 190°C, w przeciwnym bowiem razie otrzymuje się dużo produktów polimeryzacji cyklopentadienu oraz powstają produkty reakcji pomiędzy cyklopentadienem i pochodnymi norbornandien. Przedłużenie reakcji do uzyskania całkowitej konwersji pochodnej acetyleny daje podobne wyniki. W przypadku stosowania w reakcji związków o stosunkowo małych ciężarach molowych, można stosować niższe temperatury i krótsze czasy reakcji.

Reakcję prowadzi się w środowisku bezwodnym rozpuszczalników aprotowych oraz/lub pod zwiększonym ciśnieniem. Jeśli temperatura reakcji nie przekracza 110°C, reakcję można przeprowadzić pod chłodnicą zwrotną stosując odpowiedni rozpuszczalnik, korzystnie eter cykliczny lub węgiel-wodór aromatyczny. Przy prowadzeniu reakcji w temperaturach 110–190°C należy korzystać z autoklawów lub przy mniejszej skali doświadczenia z naczyń zatopionych.

Stosowanie rozpuszczalników, szczególnie eterów, umożliwia zmniejszenie ilości produktów smolistych. Rozpuszczalnikami mogą być wszystkie obojętne rozpuszczalniki aprotowe, takie jak czterowodorofuran, dioksan, eter n-butyłowy, anizol, benzen, toluen, ksylen lub kumen. Reakcję można jednak także prowadzić bez rozpuszczalnika, ogrzewając substraty w temperaturze 45–110°C pod zwiększonym ciśnieniem. W reakcji korzystnie jest stosować nadmiar cyklopentadienu biorąc pochodną acetyleny i cyklopentadien w stosunku molowym 1 : 1,05–2,0. Czas prowadzenia reakcji wynosi od 8 do 50 godzin.

Użyty ewentualnie rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość poddaje destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. W przypadku stosowania pochodnej acetyleny o wysokiej temperaturze wrzenia, produkt reakcji może wymagać kilkakrotnej destylacji w celu oddzielenia od nieprzereagowanych substratów.

Pochodne norbornandieny o wzorze 1 są bezbarwnymi lub jasnożółtymi cieczami. Przechowywane na powietrzu ulegają powolnej polimeryzacji. Wykazują maksimum absorpcji przy $\lambda = 232\text{--}234\text{ nm}$.

Przykład I. 7,36 g 1-karbometoksynony-1, 3,5 g cyklopentadienu i 10 ml dioksanu zatopiono w ampułce i ogrzewano przez 40 godzin w temperaturze 155°C. Mieszaninę poreakcyjną poddano następnie destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję o temperaturze wrzenia 160–168°C przy ciśnieniu 15 mm Hg. Otrzymano 2-karbometoksy-3-heptylobicyklo[2,2,1]heptadien-2,5 z wydajnością 63%; $n_D^{25} = 1,4013$.

Przykład II. 4,5 g 1-cyanoheptynu-1, 4,0 g cyklopentadienu i 15 ml toluenu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 25 godzin. Przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem wyodrębniono z mieszaniny poreakcyjnej z wydajnością 84% 2-cyano-3-pentylobicyklo[2,2,1]heptadien-2,5 o temperaturze wrzenia 83–85°C przy ciśnieniu 0,3 mm Hg; $n_D^{21} = 1,5140$.

Przykład III. 5,4 g eteru 3-karbometoksypropargilo-metylowego i 5 g cyklopentadienu ogrzewano w ampułce w temperaturze 135°C przez 15 godzin. Przez destylację wyodrębniono z wydajnością 73% 2-karbometoksy-3-metoksymetylobicyklo [2,2,1]heptadien-2,5 o temperaturze wrzenia 128–129°C przy ciśnieniu 17 mm Hg; $n_D^{20} = 1,5017$.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie I, lecz wychodząc z 8-chloro-1-cyano-oktynu-1, otrzymuje się z wydajnością 80% 2-cyano-3-/6-chloroheksylo-/bicyklo[2,2,1]heptadien-2,5 o temperaturze wrzenia 124°C przy ciśnieniu 0,1 mm Hg; $n_D^{22} = 1,5175$.

Przykład V. Postępując jak w przykładzie III, lecz wychodząc z eteru 3-karbometoksypropargilowo-czterowodoro-2-pyranowego, otrzymuje się z wydajnością 60% 2-karbometoksy-3-/2-czterowodoropyranoksy-/metylobicyklo [2,2,1]-heptadien-2,5 o temperaturze wrzenia 108–112°C przy ciśnieniu 0,05 mm Hg; $n_D^{20} = 1,5103$.

Przykład VI. 12,8 g eteru 3-karboetoksypropargilo-etylokarbowęglanowego, 8,0 g cyklopentadienu i 15 ml anizolu ogrzewano w zamkniętym naczyniu w temperaturze 142°C przez 46 godzin. Z mieszaniny poreakcyjnej wyodrębniono przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem 2-karboetoksy-3-etylokarbowęglanometylobicyklo [2,2,1]-heptadien-2,5 z wydajnością 71% o temperaturze wrzenia 175°C przy ciśnieniu 13 mm Hg; $n_D^{24} = 1,4880$.

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie I, lecz wychodząc z 8-chloro-1-karboetoksy-oktynu-1, otrzymuje się z wydajnością 62% 2-karboetoksy-3-/6-chloroheksylo-/bicyklo[2,2,1]heptadien-2,5 o temperaturze wrzenia 120–124°C przy ciśnieniu 0,1 mm Hg; $n_D^{22} = 1,5098$.

Przykład VIII. 4,5 g 1-cyanoheptynu-1 i 4,0 g cyklopentadienu zatopiono w ampułce i ogrzewano w temperaturze 95°C w ciągu 40 godzin. Mieszaninę poreakcyjną poddano następnie destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem stosując 2-cyano-3-pentylobicyklo[2,2,1]heptadien-2,5 o temperaturze wrzenia 83–85°C pod ciśnieniem 0,3 mm Hg; $n_D^{21} = 1,5140$ z wydajnością 53%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania pochodnych norbornandieny o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym Y oznacza grupę nitrylową lub estrową zawierającą n-alkil o 1–4 atomach węgla, zaś X oznacza n-alkil o 2–7

atomach węgla, ω -halogeno-n-alkil o 1–6 atomach węgla, ω -alkoksy-n-alkil o 1–6 atomach węgla, zawierający w grupie alkoksylowej n-alkil o 1–4 atomach węgla lub rodnik czterowodoropyranowy, albo ω -alkilokarbowęglano-n-alkil, w którym n-alkil zawiera 1–6 atomów węgla, a alkil w grupie karbowęglanowej jest metylem lub etylem, z n a m i e n n y t y m, że pochodną acetylenu o wzorze ogólnym $X-C\equiv C-Y$, w którym X i Y mają podane znaczenie, poddaje się reakcji z cyklopentadienem w temperaturze 20–190°C stosując rozpuszczalniki bezwodne aprotone oraz/lub zwiększone ciśnienie.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że pochodną acetylenu i cyklopentadien poddaje się reakcji w stosunku molowym 1 : 1,05–2.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako bezwodny rozpuszczalnik aprotowy stosuje się czterowodorofuran, dioksan, eter n-butyłowy, anizol, benzen, toluen, ksylen lub kumen.

