



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225 987

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 30 06 82
(21) PV 4963-82

(51) Int. Cl. C 07 C 62/22
(C 07 C 62/22, 62/24)
// C 07 C 177/00

(40) Zveřejněno 24 06 83
(45) Vydáno 01 07 85

(75)

Autor vynálezu STIBOR IVAN ing. CSc., PALEČEK JAROSLAV ing. CSc., PRAHA, VESELÝ IVAN ing. CSc., ROKYCANY, KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc., DĚDEK VÁCLAV prof. ing. CSc., MOSTECKÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc., JEŽEK KAREL DrSc., PRAHA, DOLANSKÝ VLADIMÍR ing. CSc., NERATOVICE, VOTAVA VLADIMÍR ing., PRAHA, STAŇEK JAN ing. CSc., PRAHA

(54) Opticky aktivní alkylestery kyseliny 2-oxo-5-halogenbicyklo/2,2,1/heptan-7- karboxylové a způsob jejich výroby

1

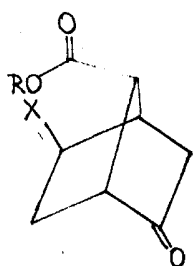
Vynález se týká opticky aktivních alkylesterů kyseliny 2-oxo-5-halogenbicyklo/2,2,1/heptan-7-karboxylové, které jsou významnými meziprodukty při synthese opticky aktivních základních typů prostagladinů řady A, D, E, F a jejich analogů. Prostaglandiny tvoří skupinu v přírodě se vyskytujících hydroxylovaných mastných kyselin vykazujících význačnou biologickou aktivitu. Působí jako lokální modulátory buněčných funkcí a tkáňové hormony. Bylo prokázáno, že mají vliv na regulaci endokrinního, nervového, reprodukčního, zažívacího a kardiovaskulárního systému. Poslední výzkumy naznačují, že ovlivňují metabolismus lipidů a karbohydrátů.

Přírodní prostaglandiny jsou chirální sloučeniny, to znamená, že se vyskytují ve formě dvou struktur, které jsou navzájem ve vztahu jako předmět a jeho zrcadlový obraz. V přírodních zdrojích se vyskytuje vždy pouze jen jeden z obou možných isomerů, přičemž se v biologických účincích oba isomery navzájem obvykle podstatně liší. V řadě případů nejsou skutečné biologické aktivity obou isomerů vůbec známy. Tato skutečnost je způsobena tím, že neexistuje dostatek universálně použitelných metod pro syntézu obou (možných) optických isomerů daného prostaglandinového derivátu. Klíčovým problémem je tedy dostupnost obou optických isomerů vhodného meziproduktu pro syntézu prostaglandinových derivátů.

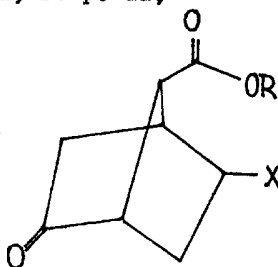
V současné době je naprostá většina popsaných meziproduktů, vhodných k synthese prostaglandinů, dostupná pouze v jedné z obou možných isomerních forem, navíc metody přípravy opticky čistých isomerů bývají většinou velmi náročné a nákladné (viz např. J.S. Bindra, R. Bindra:

Prostaglandin Synthesis, Academic Press, Inc, New York 1977; A. Mitra: The Synthesis of Prostaglandin Derivatives, J. Wiley and Sons, New York 1977; P. Crabbé: Prostaglandin Research, Academic Press, London 1977; N. Kharash, J. Fried: Biochemical Aspects of Prostaglandin and Thromboxanes, Academic Press, London 1977; S.M. Roberts, R.F. Newton: Prostaglandins and Thromboxanes, Butterworth Scientific, London 1982).

Vynález se týká opticky aktivních alkylesterů kyseliny 2-oxo-5-halogenbicyklo/2,2,1/heptan-7-karboxylové obecného vzorce I, resp. II,



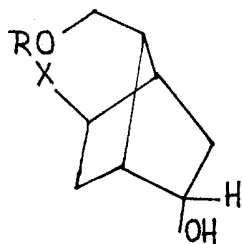
(I)



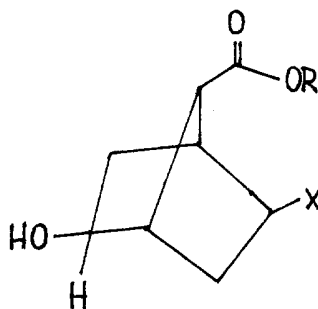
(II)

kde R značí alkyl obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a X značí chlor nebo brom.

Předmětem vynálezu je současně i způsob přípravy látek obecného vzorce I, resp. II, jehož podstata spočívá v tom, že se snadno dostupný opticky čistý hydroxyester obecného vzorce III, resp. IV,



(III)



(IV)

kde R a X mají shora uvedený význam, oxiduje na opticky čistý ketoester obecného vzorce I, resp. II. Oxidace se provádí s výhodou při teplotě -20 až $+10$ °C s malým přebytkem oxidačního činidla (ekvivalentový poměr 1:1, 1 až 1,5). S výhodou se používá oxidační činidlo na bázi oxidu chromu a kyseliny sírové v prostředí alifatického ketonu obsahujícího 3 až 6 atomů uhlíku, s výhodou acetonu nebo terobutylmethylketonu. Prakticky shodných výsledků se dosáhne při použití alkalického chlornanu nebo bromnanu jako oxidačního činidla v prostředí alkanové kyseliny obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou kyseliny octové - při reakční teplotě 0 až $+25$ °C. Produkt se extrahuje do esteru alkanové kyseliny obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, s výhodou do ethylacetátu nebo halogenalkanu obsahujícího 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru, čistí krystalizací z vody nebo ze zředěného alkoholu.

Uvedený způsob přípravy opticky čistých isomerů ketoesteru obecného vzorce I, resp. II, podle vynálezu nevyžaduje nákladných zařízení, pracuje se s levnými a bezpečnými činidly. Snadná izolace a vysoké výtěžky produktu, který se krystaluje z vody, činí tento postup ekonomicky výhodný.

Vynález a jeho účinky jsou blíže objasněny na následujících příkladech, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují předmět vynálezu.

Příklad 1

1R, 4R, 5R, 7S Methylester kyseliny 5-chlor-2-oxobicyklo/2,2,1/heptan-7-karboxylové (obecného vzorce I, kde $R = CH_3$, $X = Cl$)

K 5 g alkoholu obecného vzorce III, kde $R = CH_3$, $X = Cl$, rozpuštěného v 200 ml acetonu bylo za zamíchání při teplotě reakční směsi -20 až $+50$ °C přidáno 20 ml 2,6 M roztoku oxidu chromového v 8 M kyselině sírové. Po 3 hodinách míchání byl přebytek činidla odstraněn přidavkem 2-propanolu, směs byla zfiltrována, odpařena k suchu za vakua a produkt byl extrahován do chloroformu. Chloroformové extrakty byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, odpařena rozpouštědla a zbytek po rekrystalizaci z vody poskytl 3,4 g (68 %) produktu obecného vzorce I, kde $R = CH_3$, $X = Cl$, teploty tání 75 až 77 °C, $\alpha_D^{25} = +39$ ° ($c = 0,384$ CH_3OH).

Příklad 2

1S, 4S, 5S, 7R Methylester kyseliny 5-chlor-2-oxibicyklo/2,2,1/-heptan-7-karboxylové (obecného vzorce II, kde $R = CH_3$, $X = Cl$)

Postupem uvedeným v příkladu 1 bylo z hydroxiderivátu obecného vzorce IV, kde $R = CH_3$ a $X = Cl$, získáno 62 % krystalického produktu teploty tání 75 až 76 °C, $\alpha_D^{25} = -39$ ° ($c = 0,24$, CH_3OH).

Příklad 3

1R, 4R, 5R, 7S Methylester kyseliny 5-brom-2-oxobicyklo/2,2,1/-heptan-7-karboxylové (obecného vzorce I, kde $R = CH_3$, $X = Cl$)

6,01 g krystalického alkoholu obecného vzorce III, kde $R = CH_3$, $X = Cl$, teploty tání 89 až 91 °C, $\alpha_D^{25} = +6,9$ ° ($c = 0,4$, CH_3OH) bylo rozpuštěno v 250 ml acetonu a za míchání přidáno při 0 až 5 °C po kapkách 15 ml Jonesova činidla (2,3 M roztok oxidu chromového v 8 M kyselině sírové). Po 90 minutách byla reakční směs rozložena přidavkem 2-propanolu, anorganické soli byly odsáty, promyty acetonem a přidáno k filtrátu 300 ml ethylacetátu. Spojené organické podíly byly promyty nasyceným roztokem kuchyňské soli, vysušeny síranem hořečnatým a po odpaření rozpouštědel bylo rekrystalizací destilačního zbytku z vody získáno 4,53 g (76 %) produktu obecného vzorce I, kde $R = CH_3$ a $X = Cl$, teploty tání 75 až 76 °C, $\alpha_D^{25} = +39$ ° ($c = 0,4$, CH_3OH).

Příklad 4

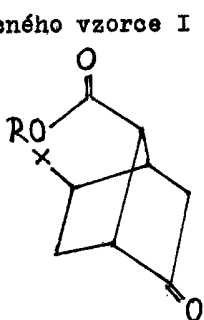
1R, 4R, 5R, 7S Methylester kyseliny 5-brom-2-oxobicyklo/2,2,1/-heptan-7-karboxylové (obecného vzorce I, kde $R = CH_3$, $X = Br$)

K roztoku 822 mg (3,3 milimolu) hydroxyesteru obecného vzorce III, kde $R = CH_3$, $X = Br$, ve 2 ml konc. kyseliny octové bylo přidáno za míchání po kapkách 2 ml 2,1 M roztoku chlornanu sodného během 1 hodiny při teplotě reakční směsi 15 až 20 °C (chlazeno ledem a vodou). Potom byla reakční směs míchána ještě 2 hodiny při teplotě 20 až 25 °C, přebytečný chlornan sodný (prokázán pomocí jodoškrobového papírku) byl rozložen nasyceným roztokem hydrogensířičitanu sodného (cca 0,2 ml). Takto vzniklá reakční směs byla nalita do 10 ml roztoku kuchyňské soli a extrahována 6x 5 ml 1,2-dichlorethanu. Organické extrakty byly promyty 5 % louhem sodným a po spojení vodné fáze a promývacího roztoku louhu sodného (pH upraveno na 7 až 7,5)

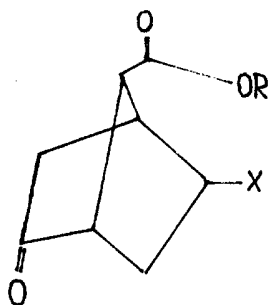
byla vodná fáze opět extrahována dichlorethanem. Spojené organické extrakty byly vysušeny síranem sodným, rozpouštědla odpařena a z destilačního zbytku bylo krystalizací z vody získáno 582 mg produktu obecného vzorce I, kde $R = CH_3$, $X = Br$, teploty tání 87 až 89 °C. Infračervené spektrum obsahuje pásy 1 753 cm^{-1} a 1 715 cm^{-1} odpovídající valenčním vibracím CO skupiny v esteru a ketonu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Opticky aktivní alkylestery kyseliny 2-oxo-5-halogenbicyklo/2,2,1/heptan-7- karboxylové obecného vzorce I a II,



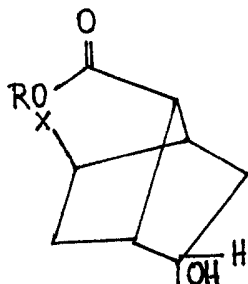
(I)



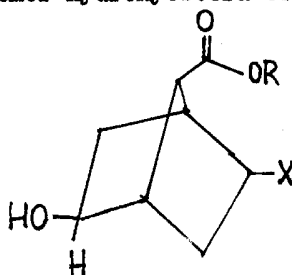
(II)

kde R značí alkyl obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a X značí chlor nebo brom.

2. Způsob výroby opticky aktivních alkylesterů obecného vzorce I nebo II podle bodu 1, vyznačující se tím, že se opticky čistý isomer hydroxyesteru obecného vzorce III nebo IV,



(III) nebo



(IV)

kde R a X mají shora uvedený význam, oxiduje oxidačním činidlem v ekvivalentovém poměru 1:1, 1 až 1,5, při teplotě reakční směsi -20 až +10 °C, načež se produkt obecného vzorce I nebo II extrahuje a čistí krystalizací.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se použije oxidačního činidla na bázi oxidu chromu a kyseliny sírové v prostředí alifatického ketonu obsahujícího 3 až 6 atomů uhlíku, například acetonu nebo terobutylmethylketonu.
4. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se jako oxidačního činidla použije chlornan sodný nebo bromnan sodný v prostředí alkanové kyseliny obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou kyseliny octové.
5. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se jako extrakční činidlo použije esterů alkanových kyselin obsahujících 3 až 6 atomů uhlíku, s výhodou ethylacetát nebo halogenalkany obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru.