



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

248945

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 307/935

/22/ Přihlášeno 27 11 85
/21/ PV 8589-85

(40) Zveřejněno 17 07 86

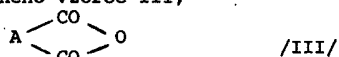
(45) Vydáno 15 01 88

(75)
Autor vynálezu

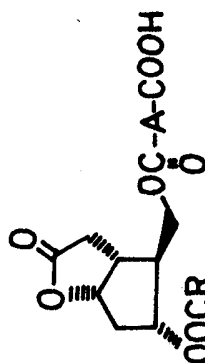
ŽÁK BOHUMIL ing.; NERATOVICE, STANĚK JAN ing. CSc., PRAHA,
LEDVINOVÁ MARIE RNDr., VESELÝ IVAN ing. CSc., NERATOVICE,
NEUMITKA KAREL ing., PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.,
KUBELKA VLADISLAV RNDr. CSc., MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54) Hydrogenalkandioáty 5-acyloxy-4-hydroxy-methyl-hexahydro-2H-cyklopenta/b/furan-2-onu a způsob jejich výroby

Hydrogenalkandioáty 4-hydroxymetyl-5-acyloxy-hexahydro-2H-cyklopenta/b/furan-2-onu obecného vzorce I, kde R značí metyl, fenylyl nebo bifenylyl skupinu, A značí vinylen, etylen, α, α -dimetyletylen, trimetylen, α, α -dimetyltrimetylen, β, β -dimetyltrimetylen, tetrametylen, cis-cyklohex-1,2-ylen, bicyklo-2,2,1/hept-5-en-2,3-ylen nebo bicyklo-2,2,1/heptan-2,3-ylen, jsou významnými meziprodukty při výrobě prostaglandinu. Způsob jejich výroby spočívá v tom, že se na alkohol obecného vzorce II, kde R má vpředu uvedený význam, působí anhydridem kyseliny obecného vzorce III,



kde A má vpředu uvedený význam, v molárním poměru reakčních složek obecných vzorců II a III 1 : 1,05 až 1,3 v organickém rozpouštědle s maximálním obsahem 0,05 % hmot. vody za přítomnosti minimálně ekvimolárního množství terc. aminu nebo pouze v prostředí terc. aminu, který slouží současně jako rozpouštědlo, přičemž maximální obsah vody v reakční směsi činí 0,01 % hmot., při teplotě místnosti až teploty varu rozpouštědla, reakční směs, popřípadě po předchozím oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku, se extrahuje vodou nebo vodným roztokem hydrogenuhličitanu alkalického kovu, spojené vodné podíly se okyslí minerální kyselinou na pH 1 až 3 a z vyloučené olejovité vrstvy se po ochlazení získá krystalický produkt obecného vzorce I.



(I)

Vynález se týká doposud nepopsaných hydrogenalkandioátů-5-acyloxy-4-hydroxymetyl-hexa-hydro-2H-cyklopenta/b/furan-2-onu obecného vzorce I, kde R značí metyl, fenyl nebo bifenyl, skupinu a A značí vinylen, etylen, α, α -dimetyletylen, trimetylen, α, α -dimetyltrimetylen, β, β -dimetyltrimetylen, tetrametylen, cis-cyklohex-1,2-ylen, bicyklo/2,2,1/hept-5-en-2,3-ylen nebo bicyklo/2,2,1/heptan-2,3-ylen.

Sloučeniny obecného vzorce I představují novou skupinu derivátů, které jsou s úspěchem využívány jako meziprodukty při syntéze přírodních prostaglandinů a jejich analogů. Prostaglandiny jsou biologicky vysoce účinné látky, jejichž terapeutické účinky je řadí do skupiny progresivních léčiv aplikovaných jak v humánní tak i veterinární medicíně /viz např. Chem. Eng. News 1982, Aug. 16, str. 30; Kontakte /Darmstadt/, 1984, /2/, str. 50/.

Z hydrogenalkandionátů jsou ojediněle popsány přípravy pouze hydrogensukcinátů jednoduchých alifatických, alifatickoaromatických a steroidních alkoholů /viz např.: Methoden der Organischen Chemie, Band 6/1b, Alkohole, str. 785, G. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1984; Jacques a kol.: Enantiomers, Racemates and Resolutions, J. Wiley, New York 1981; Uspechi Chim. 41, 1315 /1972/; Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 49, 306 /1984//.

Na tyto známé postupy navazuje v pozitivním smyslu způsob podle vynálezu. Předmětem vynálezu je současně i způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, který v tom, že se na sloučeninu obecného vzorce II /její racemickou směs nebo čisté opticky aktivní isomery/, kde R má shora uvedený význam, působí anhydridem alkandiové kyseliny obecného vzorce III, kde A



kde A má shora uvedený význam.

Reakce mezi sloučeninami obecných vzorců II a III se obvykle provádí za použití ekvimolárních množství těchto látek, i když je možné použít jiné než ekvimolární množství. Výhodné je volit vzájemný poměr sloučenin obecných vzorců II a III v rozmezí 1 : 1,05 až 1,3. Reakce se provádí za přítomnosti ekvimolárního množství terc. aminu v nereaktivním organickém rozpouštědle obsahujícím méně než 0,05 % vody, s výhodou 0,01 %.

Jako organické rozpouštědlo se použije alkylalkanoátů obsahujících 3 až 6 atomů uhlíku s výhodou etylacetátu, etylbutanoátu, etylformiát, etherů obsahujících 6 až 8 atomů uhlíku, s výhodou diisopropyléteru halogenuhlovodíků obsahujících 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru jako dichlormetan, 1,2-dichlorethan, chloroform nebo aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xyleny, popřípadě jejich směsi.

Reakci je možné s výhodou provést pouze v prostředí bezvodého terc. aminu, který slouží současně jako rozpouštědlo. Jako terc. amin se s výhodou použije pyridin, jeho alkyldimethylamin, triethylamin, diisopropyletylamin popřípadě jejich směsi. Snížením obsahu vody v reakční směsi se zvyšuje nejen reakční rychlost sledované reakce, ale i snadnost izolace produktu spojená se zvýšením výtěžku. Zvláště výhodné je provedení, kdy reakční směs obsahuje méně než 0,05 % vody.

Reakci je možné uskutečnit při teplotě pohybující se zhruba od teploty místnosti do teploty varu použitého rozpouštědla s výhodou při teplotě 50 až 100 °C. Průběh reakce je možné sledovat pomocí chromatografických metod, zvláště chromatografie na tenké vrstvě silikagelu. Po ukončení reakce se reakční směs ochladí, extrahuje vodou nebo vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu jako hydrogenuhlíčitanu sodného nebo draselného. Před touto operací je výhodné odpařit z reakční směsi část rozpouštědel za sníženého tlaku. Spojené vodné podíly se okyslí minerální kyselinou, s výhodou kyselinou sírovou, chlorovodíkovou nebo fosforečnou na hodnotu pH 1 až 3.

Z oddělené olejovité vrstvy se po ochlazení vyloučený krystalický produkt obecného vzorce I odsaje a promyje malým množstvím teplé vody, s výhodou 40 až 80 °C. Tímto postupem se získá velmi čistý /95 až 99 % stanoveno pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie/ produkt obecného vzorce I ve vysokém výtěžku, vhodný pro zpracování v dalších reakčních stupních.

Způsob podle vynálezu nevyžaduje nákladná provozní zařízení, používá levných a snadno dostupných reagentů a bez obtíží lze provádět v technologickém měřítku. Také z hlediska bezpečnosti práce a ochrany životního prostředí je vyhovující. Z uvedeného je zřejmé i jeho ekonomická výhodnost.

Vynález a jeho účinky jsou demonstrovány na několika konkrétních příkladech, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

P ř í k l a d 1

Směs 352,4 g alkoholu obecného vzorce II, kde R značí $C_6H_5C_6H_4$ -skupinu, 110,0 g anhydridu kyseliny obecného vzorce III, kde A značí $-CH_2CH_2$ -skupinu, 121,4 g triethylaminu a 4 000 ml etylacetátu byla zahřívána k varu 3 hodiny. Průběh reakce byl kontrolován pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu, aleuens 3 % objem. metanolu v chloroformu. Po ochlazení byla reakční směs extrahována 3x 2 000 ml destilované vody.

Spojené vodné podíly byly za míchání okyseleny zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /1:1/ na pH cca 2. Vyloučený olej po 2 až 3 hodinách zkrystaloval a vyloučené krystaly odsáty a promyty malým množstvím 60 ml horké vody 60 °C. Po vysušení bylo získáno 442 g produktu obecného vzorce I, kde R a A mají vpředu uvedený význam, t. t. 136 až 140 °C. Infračervené spektrum obsahuje pásy při 1 695 cm^{-1} odpovídá vibraci CO v $C_6H_5C_6H_5COO$ skupině a 1 783 cm^{-1} odpovídá laktonovému seskupení. Podle vysokotlaké kapalinové chromatografie je produkt 990.

P ř í k l a d 2

Směs 352,4 g /1 mol/ alkoholu obecného vzorce II, kde R značí $p-C_6H_5C_6H_4$ -skupinu, 110,0 g anhydridu obecného vzorce III, A značí $-CH_2CH_2$ -skupinu, 493 g /6,24 mol/ pyridinu byl a po 2 hodinách zahřívání na teplotu 95 až 100 °C zahuštěna na rotační vakuové odparce /teplota 60 °C, tlak 3 až 5 kPa/. Destilační zbytek byl rozpuštěn v 1 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a po přidání aktivního uhlí byl roztok zfiltrován, okyselen zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /1 : 1/ na pH cca 3 a produkt extrahován 3x 400 ml etylacetátu. Spojené organické podíly byly promyty 1x 200 ml vody, vysušeny síranem hořečnatým a po odpaření rozpouštědla bylo získáno 440 g produktu obecného vzorce I, jehož fyzikálně chemické konstanty jsou shodné s produktem z příkladu 1.

P ř í k l a d 3

Směs 5,2 g látky obecného vzorce II, kde R značí $C_6H_5C_6H_4$ skupinu, 1,852 g glutaranhydridu obecného vzorce III, kde A značí trimetylen, 1,79 g triethylaminu a 60 ml etylacetátu /obsah vody 0,03 %/ byla zahřívána 3 hodiny k varu. Průběh reakce byl sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu /eluens 3 % metanolu v chloroformu/ do vyreagování sloučeniny obecného vzorce II. Potom byla z reakční směsi odpařeno 30 až 40 ml rozpouštědla za sníženého tlaku a zbytek extrahován postupně 30 ml, 20 ml a 10 ml vody. Spojené vodné podíly byly okyseleny zředěnou kyselinou fosforečnou na pH 2.

Vyloučený olejovitý podíl byl oddělen, převeden do krystalyzátoru a ochlazen. Vyloučený krystalický produkt byl odsát, promyt 5 ml 55 °C teplé vody a usušen. Bylo získáno 6,8 g produktu obecného vzorce I, kde R a A mají vpředu uvedený význam, s obsahem 96,2 % podle analýzy vysokotlaké kapalinové chromatografie.

Teplota tání 102 až 104 °C. Infračervené spektrum obsahuje pásy: 2 500 až 3 200 cm^{-1} odpovídá COOH skupině, 1 695 cm^{-1} odpovídá CO skupině $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4$ seskupení, 1 785 cm^{-1} odpovídá laktonovému seskupení.

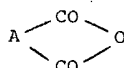
P ř í k l a d 4

Směs 3,52 g sloučeniny II, R značí $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4$ skupinu, 1,56 g anhydridu obecného vzorce III, kde A značí $\text{CH}_2\text{C}/\text{CH}_3/2\text{CH}_2$ skupinu a 1,55 g diisopropylaminu ve 45 ml toluenu a 5 ml diisopropyléteru s obsahem vody 0,02 O byla zahřívána za míchání po dobu 5 hodin na teplotu 95 až 100 °C. Po analogickém zpracování jako v příkladu 3 bylo získáno 4,71 g produktu obecného vzorce I, kde R a A mají vpředu uvedený význam, který je podle analýzy 97,2%. Infračervené spektrum obsahuje pásy: 2 550 až 3 200 cm^{-1} odpovídá COOH skupině, 1 690 cm^{-1} odpovídá CO skupině v $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{COO}$ seskupení a 1 788 cm^{-1} odpovídá laktonovému seskupení.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Hydrogenalkandioáty 4-hydroxymetyl-5-acyloxy-hexahydro-2H-cyklopenta/b/furan-2-onu obecného vzorce I, kde R značí metyl, fenyl nebo bifenyl, skupinu, A značí vinylen, etylen, α, α -dimetyletylen, trimetylen, α, α -dimetyltrimetylen, β, β -dimetyltrimetylen, tetrametylen, cis-cyklohex-1,2-ylen, bicyklo/2,2,2/hept-5-en-2,3-ylen nebo bicyklo/2,2,1/-heptan-2,3-ylen.

2. Způsob výroby hydrogenalkandioátů 4-hydroxymetyl-5-acyloxyhexahydro-2H-cyklopenta-b/furan-2-onu obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se na alkohol obecného vzorce II, kde R má vpředu uvedený význam, působí anhydridem kyseliny obecného vzorce III,



/III/

kde A má vpředu uvedený význam

v molárním poměru reakčních složek obecných vzorců II a III 1 : 1,05 až 1,3 v organickém rozpouštědle s maximálním obsahem 0,05 % hmot. vody za přítomnosti minimálně ekvimolárního množství terc. aminu nebo pouze v prostředí terc. aminu, který slouží současně jako rozpouštědlo, přičemž maximální obsah vody v reakční směsi činí 0,01 % hmot., při teplotě místnosti až teploty varu rozpouštědla, reakční směs, popřípadě po předchozím oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku, se extrahuje vodou nebo vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu, spojené vodné podíly se okyselí minerální kyselinou na pH 1 až 3 a z vyloučené olejovité vrstvy se po ochlazení získá krystalický produkt obecného vzorce I.

3. Způsob podle bodu 1 a 2 vyznačený tím, že se jako terc. amin použije pyridin a jeho alkyhomology, trietylamin, diisopropylamin, tributylamin, popřípadě jejich směsi.

4. Způsob podle bodu 1 a 2 vyznačený tím, že se jako organické rozpouštědlo použijí alkyalkanoáty obsahující 3 až 6 atomů uhlíku jako etylacetát, atylbutanoát, etylformiát, étery obsahující 6 až 8 atomů uhlíku jako diisopropyléter, tetrahydrofuran, aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen a xyleny, halogenouhlovodíky obsahující 1 až 2 atomy uhlíku a 2 až 4 atomy chloru jako dichlormetan, 1,2-dichlormetan, chloroform, popřípadě jejich směsi.

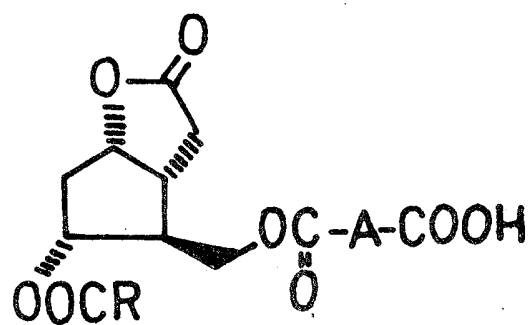
5. Způsob podle bodu 1 a 2 vyznačený tím, že se jako hydrogenuhlíčitan alkalického kovu použije hydrogenuhlíčitan sodný nebo draselný.

6. Způsob podle bodu 1 a 2 vyznačený tím, že se jako minerální kyselina sírová, chlorovodíková nebo fosforečná.

7. Způsob podle bodu 1 a 2 vyznačený tím, že se vyloučený krystalický produkt odsaje a promyje malým množstvím teplé vody 40 až 80 °C, popřípadě překrystalisuje.

1 výkres

(I)



(II)

