

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46015

Kl. 12 o, 10

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft*)

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania spirocyklicznych poliketonów

Patent trwa od dnia 10 czerwca 1960 r.

Pierwszeństwo: 25 czerwca 1959 r. dla zastrz. 1, 3, 5, 6, 7, 9;

25 listopada 1959 r. dla zastrz. 8 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania spirocyklicznych poliketonów, szczególnie spirocyklicznych trójketonów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznaczają wodór, grupę alkilową, alkoksylową, hydroksylową lub chlorowiec, a R_5 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową oraz ich eterów enolowych i estrów enolowych. Sposób według wynalazku dotyczy również wytwarzania spirocyklicznych poliketonów o ogólnym wzorze 1, w którym jeden lub więcej podstawników R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznacza grupę nitrową.

Sposób według wynalazku polega na przyłączaniu 2-karbalkoksykumaran-3-onu, o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 do R_4 posiadają

wyżej podane znaczenie, a R_5 oznacza niższą grupę alkilową, do alkenylometyloketonu o ogólnym wzorze 3, w którym R_5 posiada wyżej podane znaczenie, cyklizacji utworzonego produktu przyłączenia i przeprowadzeniu otrzymanego spirocyklicznego poliketonu o ogólnym wzorze 1 ewentualnie znanym sposobem w jego eter enolowy lub ester enolowy.

W wyżej podanych wzorach pod grupami alkilowymi rozumie się przede wszystkim niższe grupy alkilowe, jak metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa lub izobutylowa albo proste lub rozgałęzione grupy heksylowe. Grupy alkoksylowe mogą na przykład oznaczać grupę metoksylową, etoksylową, propoksylową lub butoksylową. Chlorowiec oznacza fluor, chlor, brom lub jod.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Arnold Brossi, Max Gerecke i Emilio Kybusz.

Stosowane jako produkt wyjściowy 2-karbalkoksykumaran-3-ony o ogólnym wzorze 2 stanowią częściowo znane związki, które są otrzymywane według znanych metod. Jedną z nich polega na przykład na tym, że kwas salicylowy lub odpowiednio podstawiony w pierścieniu aromatycznym kwas salicylowy, jak na przykład:

kwas 2-hydroksy-4,6-dwumetoksybenzoesowy
kwas 2-hydroksy-3-metylo-4,6-dwumetoksybenzoesowy

kwas 2-hydroksy-3-chloro-4,6-dwumetoksybenzoesowy

kwas 2-hydroksy-3,5-dwuchloro-4,6-dwumetoksybenzoesowy

kwas 2-hydroksy-3,6-dwumetylo-4-metoksybenzoesowy

kwas 2-hydroksy-3-nitro-4,6-dwumetoksybenzoesowy

poddaje się najpierw estryfikacji, następnie zaś w obecności alkalicznego środka kondensującego łączy się z estrem kwasu chlorowcooctowego i otrzymamy dwueter cyklizuje się według Dieckmanna (R.C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. II s. 26. New York, 1951).

Jako alkenylometyloketon stosuje się korzystnie na przykład metylowinyloketon, propenylometyloketon, butenylometyloketon itd.

Pierwszą fazę sposobu według wynalazku prowadzi się przeważnie w środowisku alkalicznym, na przykład w obecności piperydyny, alkoholów metali alkalicznych, jak na przykład metylanu sodowego, etylanu sodowego lub metylanu potasowego, wodorotlenku benzylotrójmetyloaminowego itd., przy czym szczególnie odpowiedni jest ten ostatni. Dalej celowe jest stosowanie rozpuszczalnika organicznego, na przykład alkoholu jak metanolu, etanolu itd., lub eteru cyklicznego, jak dioksanu lub czterohydrofuranu. Produkt przyłączenia daje się przedstawić ogólnym wzorem 4.

W drugiej fazie sposobu według wynalazku produkt przyłączenie poddaje się cyklizacji. Celowy sposób przeprowadzenia polega na tym, że cyklizację prowadzi się w odpowiednim rozpuszczalniku, jak metanol, etanol, benzen, dioksan itd., działaniem alkalicznego środka kondensującego, przeważnie w temperaturze pokojowej i w atmosferze azotu. Jako środek kondensujący służyć mogą metale alkaliczne, na przykład potas, lit lub sód. Również mogą być stosowane alkohole metali alkalicznych, na przykład alkohole sodowy, jak etylan sodowy, lub szczególnie jednak metylan sodowy.

Wodorki metali na przykład wodorek sodowy przedstawiają dalszą możliwą do zastosowania grupę środków kondensujących.

Przy zastosowaniu odpowiedniego środka kondensacyjnego, który jest w stanie także zacząć reakcję przyłączenia, udaje się prowadzić sposób według wynalazku bez wydzielania produktu przyłączenia. Otrzymuje się przy tym bezpośrednio ze składników wyjściowych związek końcowy o ogólnym wzorze 1. Szczególnie korzystnie jest przy tym prowadzić postępowanie w roztworze metanolowym w obecności metylanu sodowego.

Powstałe spirocykliczne poliketony o ogólnym wzorze 1 są w ogólności związkami kwasowymi. Uwalniają się one z wodnych roztworów i ich soli alkalicznych przez dodatek kwasów, jak kwas octowy, solny itd. Tak produkt przyłączenia o ogólnym wzorze 4, jak również spirocykliczny keton o ogólnym wzorze 1 posiadają przynajmniej jeden asymetryczny atom węgla. W przypadku, gdy reszta R_5 w ogólnym wzorze 1 lub 4 oznacza niższą grupę alkilową, istnieją dwa centra asymetrii i dlatego należy się spodziewać istnienia dwóch racematów stereoizomerycznych. Wynalazek obejmuje otrzymywanie obu racematów izomerycznych, które przed lub po cyklizacji mogą być rozdzielone znanymi metodami, na przykład przez frakcjonowaną krystalizację lub chromatograficznie na tlenku glinowym.

Spirocykliczne ketony można ewentualnie przeprowadzić znanymi metodami przez traktowanie środkami alkilującymi, jak dwuazometan, siarczan dwumetylu itd., lub środkami acylującymi, jak bezwodnik kwasu octowego, bezwodnik kwasu propionowego itd. w mieszaninę dwóch izomerów położenia jednoenolowego ewentualnie jednoenolowego estru, które mogą być rozdzielone znanymi metodami, na przykład przez frakcjonowaną krystalizację lub chromatograficznie na tlenku glinowym.

Produkty końcowe o ogólnym wzorze 1, w którym R_5 oznacza grupę alkilową i których grupy ketonowe w położeniu 2' przy enolizacji ulegają eterowaniu lub estryfikacji, występują w dwóch epimerycznych racematach, przy czym sposobem według wynalazku otrzymuje się mieszaninę z przewagą jednej z postaci epimerycznych. Mieszaninę tę przez epimeryzację, na przykład za pomocą środków alkalicznych, jak amidek sodowych, alkoholany metali alkalicznych, korzystnie metylan sodowy, można przeprowadzać w mieszaninę epimerów, która

zasadniczo zawiera równe ilości obu form. Z tej mieszaniny epimerów można otrzymać oba czyste epimeryczne racematy przez rozdzielanie znanym sposobem, na przykład chromatograficznie na tlenku glinowym lub przez krystalizację frakcjonowaną.

Otrzymane sposobem według wynalazku spirocycliczne poliketony, jak również ich enolowe estry posiadają chemoterapeutyczne właściwości i mogą służyć jako leki lub jako produkty przejściowe do otrzymywania leków. U poszczególnych przedstawicieli tej grupy związków stwierdzono szczególnie wybitne działanie hamujące wzrost grzybów.

Przykład I. 10 g 2-karbometoksy-4,6-dwumetoksykumaran-3-onu (otrzymanego według J. Chem. Soc. 1954, strona 434) rozpuszcza się lekko ogrzewając w 150 ml metanolu. Następnie oziębia się roztwór do 25°C, dodaje 4 ml 35%-owego roztworu wodorotlenku benzylotrójmetyloamionowego i wkrapla mieszając i chłodząc 3,26 ml metylowinyloketonu. Wkrótce zaczynają się z roztworu wydzielać kryształy. Po 4 godzinach stania w temperaturze pokojowej masę reakcyjną ochładza się i następnie przesącza. Otrzymuje się 9,7 g 2-karboetoksy-2-(3'-keto-n-butylo)-4,6-dwumetoksykumaran-3-onu o temperaturze topnienia 117—119°C. Widmo ultrafioletowe w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksima przy 208 mμ i 281 mμ ($\epsilon = 21.500$ i 22.600).

W celu cyklizacji 7,5 g produktu przyłączenia rozpuszcza się na gorąco w 80 ml absolutnego metanolu i po ochłodzeniu do 25°C dodaje 23,3 ml 1 n roztworu metylanu sodowego w metanolu. Po pozostawieniu na 40 godzin w temperaturze pokojowej i w atmosferze azotu roztwór reakcyjny zagęszcza się pod wodną pompą próżniową, rozcieńcza wodą i uwalnia od nierozpuszczalnych składników przez ekstrakcję benzenem. Fazę wodną odziera się i odbarwia węglem, przesącza i zakwasza kwasem solnym wobec czerwieni kongo. Wytrącony 4,6-dwumetoksygryzan-3·2',4'-trion odsącza się, przemywa wodą i suszy. Po rozpuszczeniu i powtórным wytrąceniu z octanu etylu topnieje w temperaturze 204—206°C. Wydajność 1,4 g. Widmo ultrafioletowe w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksima przy 210 mμ i 283 mμ ($\epsilon = 23.300$ i 21.400). Widmo ultrafioletowe w 0,01 n alkoholowym roztworze ługu sodowego wykazuje maksimum przy 286 mμ ($\epsilon = 50.000$).

Przykład II. 1 g 2-karboetoksy-2-(3'-keto-n-butylo)-4,6-dwumetoksykumaran-3-onu (temperatura topnienia 90—92°C, otrzymanego z 2-karboetoksy-4,6-dwumetoksykumaran-3-onu i metolowinyloketonu analogicznie według przykładu I i w J. Chem. Soc. 1954, strona 434) rozpuszcza się w 50 ml absolutnego metanolu w atmosferze azotu i chłodząc dodaje 2 ml 2 n roztworu metylanu sodowego w metanolu. Po 13 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej wlewa się do wody z lodem i w celu oddzielenia składników obojętnych ekstrahuje benzenem. Z zakwaszonego kwasem solnym wodnego roztworu ekstrahuje się octanem etylu składniki kwaśne. Po zagęszczeniu pozostałość rozpuszcza się i powtórnie wytrąca z octanu etylu. Otrzymuje się 280 mg 4,6-dwumetoksygryzan-3,2',4'-trionu, który jest identyczny z produktem końcowym otrzymanym w przykładzie I.

Przykład III. 500 mg 4,6-dwumetoksygryzan-3,2',4'-trionu rozpuszcza się w 50 ml absolutnego metanolu i w temperaturze pokojowej dodaje się nadmiar eterowego roztworu dwuazometanu (70 ml 1,8%-owego roztworu). Po ustaniu wywiązywania się azotu zagęszcza się pod wodną pompą próżniową i pozostałość poddaje krystalizacji z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego. Po kilkakrotnym rozpuszczeniu i wytrącaniu z octanu etylu otrzymuje się 150 mg 4,6,2'-trójmetoksygryz-2'-en-3,4'-dionu o temperaturze topnienia 162—163°C. Widmo ultrafioletowe w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksima przy 230, 247 i 284 mμ ($\epsilon = 18.900$, 17.100 i 25.200).

Z ługów macierzystych po zagęszczeniu i chromatografowaniu na tlenku glinowym (akt. II, obojętny) eluuje się benzenem drugi izomer, który po rozpuszczeniu i wytrąceniu z metanolu topnieje w temperaturze 169—170°C. Widmo ultrafioletowe w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksima przy 263 mμ i 284 mμ ($\epsilon = 24.500$ i 26.200). Jest to 2,6,4'-trójmetoksygryz-3'-en-3,2'-dion.

Przykład IV. 15 g 2-karbometoksy-4,6-dwumetoksykumaran-3-onu lekko ogrzewając rozpuszcza się w 2000 ml metanolu i po ochłodzeniu do 25°C dodaje się 6 ml 35%-owego roztworu wodorotlenku benzylotrójmetyloamionowego. Następnie dodaje się 5 g metylopropenyloketonu. Po 5 godzinach wytrząsania w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną chłodzi się i przesącza. Otrzymuje się 10 g białych kryształów. Po rozpuszczeniu i po-

wtórny wytrąceniu z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego, a następnie z metanolu otrzymuje się 1,5 g 2-karbometoksy-2-(1'-metylo-3'-keto-n-butyl)-4,6-dwumetoksykumaran-3-onu o temperaturze topnienia 194—195°C. Widmo ultrafioletowe w rektyfikowanym alkoholu wykazuje maksimum przy 288 m μ (ϵ = 23.400).

Przez zagęszczenie ługów macierzystych oraz rozpuszczenie i powtórne wytrącenie z metanolu otrzymuje się 4,5 g izomeru o temperaturze topnienia 140—141°C. Widmo ultrafioletowe w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksimum przy 288 m μ (ϵ = 23.400).

W celu poddania cyklizacji rozpuszcza się na gorąco 3,4 g izomeru, o temperaturze topnienia 140—141°C w 20 ml absolutnego metanolu i po ochłodzeniu do 25°C dodaje 15 ml 1 n roztworu metylanu sodowego w metanolu. Po 10 godzinach wytrząsania w temperaturze pokojowej i w atmosferze azotu, roztwór reakcyjny zagęszcza się pod wodną pompą próżniową, rozcieńcza wodą i uwalnia od nierozpuszczalnych składników przez ekstrakcję benzolem. Fazę wodną oddziela się i odbarwia węglem, przesącza i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony olej rozwarza się w octanie etylu. Po odparowaniu tego ostatniego wytrąca się kryształy, które odsąca się i następnie rozpuszcza w metanolu. Otrzymuje się 400 mg 4,6-dwumetoksy-6'-metylogryzan-3,2',4'-trionu o temperaturze topnienia 233—234°C. Widmo ultrafioletowe w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksima przy 211 m μ i 284 m μ (ϵ = 22.600 i 34.000). Widmo ultrafioletowe w 0,01 n alkoholowym roztworze ługu sodowego wykazuje maksimum przy 285 m μ (ϵ = 43.500).

Przykład V. 19 g 2-karbometoksy-4,6-dwumetoksy-7-metylokumaran-3-onu w roztworze metanolowym łączy się z metylowinyloketonem w obecności wodorotlenku benzylotrójmetyloaminowego według przykładu I. Otrzymuje się 2-karbometoksy-2-(3'-keto-n-butyl)-4,6-dwumetoksy-7-metylokumaran-3-on, o temperaturze topnienia 126—127°C. Cyklizację wytworzonego związku prowadzi się w metanolu w obecności metylanu sodowego jak w przykładzie I i otrzymuje 8 g 4,6 dwumetoksy-7-metylogryzan-3,2',4'-trionu, o temperaturze topnienia 250°C (rozkład). Widmo ultrafioletowe w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksima przy 231, 290 i 326 m μ (przebieg) ϵ = 13.200, 29.600 i 5.100. Widmo ultrafioletowe w alko-

holowym roztworze 0,01 n ługu sodowego wykazuje maksima przy 230 (przebieg), 289 i 326 m μ (przebieg); ϵ = 10.800, 42.700 i 5.100.

Metylowanie trójketonu eterowym roztworem dwuazometanu w metanolu, według danych w przykładzie III, daje mieszaninę podwójnych eterów enolowych. Krystalizacja z metanolu prowadzi przede wszystkim do wydzielenia trudniej rozpuszczalnego 4,6',4'-trójmetylo-7-metylogryz-3'-en-3,2'-dionu, o temperaturze topnienia 195—196°C. Widmo ultrafioletowe w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksima przy 232, 260, 292 i 325 m μ (przebieg); ϵ = 18.300, 20.900, 23.900 i 5.570. Ługi macierzyste po zagęszczeniu dostarczają pozostałości, którą najpierw traktuje się 0,1 n roztworem sodu, a następnie rozpuszcza i wytrąca z metanolu. Otrzymuje się przy tym 4,6,2'-trójmetylo-7-metylogryz-2'-en-3,4'-dion, o temperaturze topnienia 205°C. Widmo w ultrafioletcie w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksima przy 234, 250 (przebieg) 291 i 325 m μ (przebieg); ϵ = 21.200, 16.400, 24.600 i 5.480.

Stosowany jako związek wyjściowy 2-karbometoksy-4,6-dwumetoksy-7-metylokumaran-3-on otrzymuje się przez kondensację estru metylowego kwasu 2-hydroksy-3-metylo-4,6-dwumetoksybenzoesowego (J. Chem. Soc. 1951, 3355) z estrem metylowym kwasu bromooctowego, przy czym otrzymuje się ester metylowy kwasu 2-(karbometoksymetoksy)-3-metylo-4,6-dwumetoksybenzoesowego, o temperaturze wrzenia 150°C) 0,005 mm. Zamknięcie jego pierścienia według metody Dieckmanna daje żądany 2-karbometoksy-4,6-dwumetoksy-7-metylokumaran-3-on, o temperaturze topnienia 125—126°C.

Przykład VI. 24,5 g 2-karbometoksy-4,6-dwumetoksy-7-chlorokumaran-3-onu rozpuszcza się na gorąco w 1,8 l metanolu. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodaje się 7 ml 35%-owego roztworu wodorotlenku benzylotrójmetyloaminowego i 11 ml metylowinyloketonu i roztwór pozostawia na 20 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie rozpuszczalnik oddziela się w próżni i pozostałość ekstrahuje benzolem i rozcieńczonym kwasem solnym. Roztwór benzenowy wyklóca się z rozcieńczonym ługiem sodowym, przemywa do reakcji obojętnej i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się i wytrąca z metanolu. Otrzymuje się 18 g 2-karbometoksy-2-(3'-keto-n-butyl)-4,6-dwumetoksy-7-chlorokumaran-3-onu, o temperaturze topnienia 138—139°C. Widmo w ultrafioletcie w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksima

ma przy 237, 291 i 325 $m\mu$ ($\epsilon = 13.400, 21.800$ i 5.300).

W celu cykliczacji 10 g otrzymanego produktu rozpuszcza się na gorąco w 500 ml absolutnego metanolu, dodaje 53 ml 1% n roztworu metylanu sodowego w metanolu i pozostawia na 18 godzin. Dalsza przeróbka odbywa się w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymuje się surowy produkt, z którego przez rozpuszczenie i wytrącenie z metanolu uzyskuje się 1,3 g 4,6-dwumetoksy-7-chlorogryzan-3,2',4'-trionu, o temperaturze topnienia 240–241°C (rozkład). Widmo ultrafioletowe w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksima przy 233, 288 i 324 $m\mu$ ($\epsilon = 17.500, 30.500$ i 5.500). Widmo ultrafioletowe w alkoholowym roztworze 0,01 n ługu sodowego wykazuje maksima przy 232, 288 i 324 $m\mu$ ($\epsilon = 16.100, 47.000$ i 6.100).

1,2 g 4,6-dwumetoksy-7-chlorogryzan-3,2',4'-trionu rozpuszcza się w 230 ml absolutnego metanolu i dodaje nadmiar eterowego roztworu dwuazometanu. Po zakończeniu wywiązywania się azotu roztwór odparowuje się w próżni. Pozostałość rozpuszcza się tylko częściowo w 20–30 ml benzenu. Część nierozpuszczalną odsącza się i pozostałość rozpuszcza i wytrąca z metanolu. Otrzymuje się 0,3 g 4,6,2'-trójmetoksy-7-chlorogryz-2'-en-3,4'-dionu, o temperaturze topnienia 228–229°C. Widmo w ultrafioletcie w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksima przy 236, 252, 290 i 324 $m\mu$ ($\epsilon = 26.400, 17.400, 23.800$ i 5.600).

Część nierozpuszczalną w benzenie chromatografuje się na tlenku glinowym (aktywność I). Eluuje się przy tym benzenem 4,6,4'-trójmetoksy-7-chlorogryz-3'-en-3,2'-dion. Rozpuszcza się go i wytrąca z octanu etylu. Wydajność: 0,2 g; temperatura topnienia 207–208°C. Widmo ultrafioletowe w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksima przy 233, 260, 289 i 324 $m\mu$ ($\epsilon = 20.800, 20.400, 21.700$ i 5.500).

Stosowany jako materiał wyjściowy 2-karbometoksy-4,6-dwumetoksy-7-chlorokumaran-3-on otrzymuje się w następujący sposób:

10 g kwasu 3-chloro-4,6-dwumetyloksysalicylowego (otrzymanego według J. Chem. Soc. 1952, 3975) rozpuszcza się w 200 ml dwumetyloformamidu i miesza w ciągu 14 godzin w temperaturze 60°C z 5,0 g węglanu sodowego i 5,5 ml siarczanu dwumetylu. Następnie rozpuszczalnik oddziela się w próżni i do pozostałości dodaje wody. Pozostaje 7,5 g nierozpuszczonych kryształów, o temperaturze topnienia 179–181°C, które odsącza się. Po roz-

puszczeniu i powtórным wytrąceniu z metanolu otrzymuje się czysty ester metylowy kwasu 3-chloro-4,6-dwumetoksysalicylowego, o temperaturze topnienia 185–186°C.

Ekstryfikację można również przeprowadzić następująco: 10 g kwasu 3-chloro-4,6-dwumetoksysalicylowego rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu. Dolewa się 80 ml metanolu i doprowadza się temperaturę do 50°C. Przy dodaniu 10 dwu-(cykloheksylo)-karboimidu temperatura wzrasta do około 60°C i krystalizuje natychmiast mieszanina dwu-(cykloheksylo)-mocznika i estru metylowego kwasu 3-chloro-4,6-dwumetoksysalicylowego. Miesza się jeszcze dalej w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej, oziębia do temperatury 0°C i odsącza osad. Ester wyosabia się przez rozpuszczenie w chłodzonym lodem roztworze wodorotlenku sodowego i wytrącenie kwasem. Otrzymuje się 10,5 g estru metylowego kwasu 3-chloro-4,6-dwumetoksysalicylowego, o temperaturze topnienia 185–186°C.

100 g estru metylowego kwasu 3-chloro-4,6-dwumetoksysalicylowego rozpuszcza się w 1250 ml dwumetyloformamidu i ogrzewa w ciągu 22 godzin do temperatury 60°C z 47,5 ml estru metylowego kwasu bromooctowego i 75 g bezwodnego węglanu potasowego. Sole nieorganiczne odsącza się i przesącz zagęszcza w próżni. Pozostałość roztwarza się w benzenie i przemyna roztworem wodorotlenku sodowego, a następnie wodą. Po odparowaniu benzenu pozostałość rozpuszcza się i wytrąca z eteru izopropylowego. Otrzymuje się 110–120 g estru metylowego kwasu 2-(karbometoksymetoksy)-3-chloro-4,6-dwumetoksybenzoesowego, o temperaturze topnienia 80–81°C.

15,2 g sodu dodaje się do 400 ml toluenu i całość ogrzewa do temperatury 100° do 105°C. W tej temperaturze wkrapla się przy intensywnym mieszanii 1 ml absolutnego metanolu, następnie roztwór 150 g estru metylowego kwasu 2-(karbometoksymetoksy)-3-chloro-4,6-benzoesowego w 400 ml toluenu i miesza jeszcze w ciągu 4 godzin w temperaturze 100°C. Osad odsącza się i ekstrahuje rozcieńczonym kwasem solnym i octanem etylu. Po odparowaniu przemytego do reakcji obojętnej roztworu w octanie metylu pozostałość rozpuszcza się i wytrąca z metanolu. Otrzymuje się 88 do 90 g 2-karbometoksy-4,6-dwumetoksy-7-chlorokumaran-3-onu, o temperaturze topnienia 145–149°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się: z kwasu 5-chloro-4,6-dwumetoksysalicylowego

(J. Chem. Soc. 1952, 3975), najpierw ester metylowy kwasu 5-chloro-4,6-dwumetoksycyloowego, o temperaturze topnienia 140°C, następnie ester metylowy kwasu 2-(karbometoksymetoksy)-5-chloro-4,6-dwumetoksybenzoesowego, temperatura topnienia 108°C i w końcu 2-karboksymetoksy-5-chloro-4,6-dwumetoksykumaran-3-on, o temperaturze topnienia 141–142°C.

Z kwasu 3,5-dwuchloro-4,6-dwumetoksycyloowego (J. Chem. Soc. 1952, 3975) otrzymuje się najpierw ester metylowy kwasu 3,5-dwuchloro-4,6-dwumetoksycyloowego, temperatura topnienia 120°C, następnie ester metylowy kwasu 2-(karbometoksymetoksy)-3,5-dwuchloro-4,6-dwumetoksybenzoesowego, temperatura topnienia 88–89°C, i w końcu 2-karbometoksy-5,7-dwuchloro-4,6-dwumetoksykumaran-3-on, temperatura topnienia 175–176°C.

Przykład VII. 12,7 g 2-karbometoksy-4,6-dwumetoksy-7-chlorokumaran-3-onu (otrzymanego według danych w przykładzie VI) rozpuszcza się w 850 ml absolutnego metanolu, następnie dodaje 6,35 m 35%-owego roztworu wodorotlenku benzylotrójmetylamonowego i 6,35 ml propenylometyloketonu. W dalszym ciągu miesza się przez 4 godziny w temperaturze pokojowej. 2-karbometoksy-2-1'-metylo-3'-keton-butyl)-4,6-dwumetoksy-7-chlorokumaran-3-on krystalizuje z roztworu reakcyjnego w postaci obu racematów stereoisomerycznych. Po odsączeniu, rozpuszczeniu i wytrąceniu z metanolu otrzymuje się 7,3 g jednego stereoisomerycznego racematu, o temperaturze topnienia 185°C. Z przesączu uzyskuje się drugi stereoisomeryczny racemat, o temperaturze topnienia 165–167°C.

W celu cyklizacji, 36 g wyżej topiącego się izomeru (uzyskanego z kilku szarży) rozpuszcza się w 2,9 litrach metanolu i dodaje się 72 ml 1 n roztworu metylanu sodowego w metanolu. Dalej miesza się w ciągu 17 godzin w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej. Następnie zagęszcza się w temperaturze 20–30° pod wodną pompą próżniową i pozostałość rozpuszcza w wodzie. Składniki nierozpuszczalne ekstrahuje się benzenem. Po tym zakwasza się wodny roztwór przez dodatek rozcieńczonego kwasu solnego wobec czerwieni kongo i ekstrahuje powstały trójketon octanem etylu. Po zagęszczeniu wyciągu z octanem etylu i ogrzaniu pozostałości do temperatury wrzenia z octanem etylu krystalizuje 20 g racemicznego 4,6-dwumetoksy-7-chloro-6'-metylogryzan-3,2',4'-trionu, o temperaturze topnienia

233–235°C. Widmo w ultrafiolecie w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksima przy 230, 289 i 322 mμ ($\epsilon = 18.000, 30.750$ i 5.500). Maksima w alkoholowym 0,1 n roztworze ługu sodowego przy 230, 290 i 322 mμ ($\epsilon = 17.000, 45.000$ i 6.100).

W celu przeprowadzenia w eter enolowy trójketon rozpuszcza się w 100-krotnej ilości metanolu i mieszając dodaje w nadmiarze w temperaturze 0–5°C eterowy roztwór dwuazometanu. W dalszym ciągu zagęszcza się pod wodną pompą próżniową i pozostałość dwukrotnie rozpuszcza i wytrąca z metanolu. Otrzymuje się 4, 6, 2'-trójmetyloksy-7-chloro-6'-metylogryz-2'-en-3,4'-dion/racemiczna epi-gryzeofulwina), o temperaturze topnienia 250–252°C. Widmo ultrafioletowe w alkoholu rektyfikowanym wykazuje maksima przy 236, 252, 289 i 324 mμ ($\epsilon = 25.500, 17.350, 23.300$ i 5.560).

Przykład VIII. 19,5 g sodu rozpuszcza się w 900 ml absolutnego metanolu i dodaje 3 g racemicznej epi-gryzeofulwiny w temperaturze 80°C. Następnie zagęszcza się pod wodną pompą próżniową w temperaturze 20–25°C i dodaje się do pozostałości 2000 ml wody. Po przesączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 2,3 g mieszaniny, która składa się z około 40% racemicznej gryzeofulwiny i około 60% racemicznej epi-gryzeofulwiny i topnieje w temperaturze 229–231°C.

W celu rozdzielenia obu racemicznych stereoisomerów mieszaninę poddaje się chromatografowaniu za pomocą 200-krotnej ilości tlenku glinowego (aktywność I „Giulini”). Racemiczną gryzeofulwinę elluje się czystym benzenem, po czym elluje się racemiczną gryzeofulwinę za pomocą benzenu, który zawiera 4% metanolu, która po sublimacji oraz po rozpuszczeniu i wytrąceniu z eteru izopropylowego topnieje w temperaturze 216–217°C. Widmo ultrafioletowe wykazuje maksima przy 236, 250 (przebiecie), 292 i 325 mμ; $\epsilon = 23.300, 16.600, 24.900$ i 5.280 . Widmo w podczerwieni w roztworze chloroformowym jest identyczne z widmem naturalnej d-gryzeofulwiny w chloroformie.

Przykład IX. 500 mg 2-karbometoksy-4,6-dwumetoksykumaran-3-onu rozpuszcza się w 40 ml absolutnego metanolu i dodaje 1 ml 2,1 n roztworu metylanu sodowego w metanolu. Następnie wkrapla się szybko 0,17 ml metylovinylketonu i miesza w ciągu 21 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni do suchości i pozo-

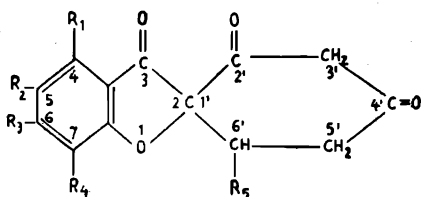
stałość ekstrahuje benzenem i wodą. Po oddzieleniu warstwy benzenowej, która zawiera składniki obojętne, fazę wodną zakwasza się przez dodanie rozcieńczonego kwasu solnego. Z kwaśnego roztworu można wydzielić 140 mg 4,6-dwumetoksygryzan-3,2',4'-trionu, który jest identyczny z otrzymanym w przykładzie I produktem końcowym.

Zastrzeżenia patentowe

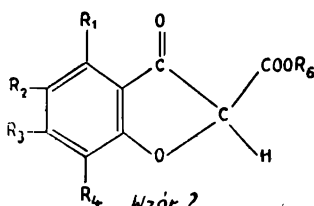
1. Sposób wytwarzania spirocyklicznych poliketonów, ich eterów i estrów enolowych, znamienny tym, że 2-karbalkoksykumaran-3-on o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznaczają wodór, grupę alkilową, alkoksylową, hydroksylową lub chlorowec, a R_5 oznacza niższą grupę alkilową, przyłącza się do alkenylometyloketonu o ogólnym wzorze 3, w którym R_5 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, otrzymany produkt przyłączenia poddaje się cyklizacji i utworzony spirocykliczny poliketon ewentualnie znanym sposobem przeprowadza się w mieszaninę izomerów eteru enolowego lub estru enolowego.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcji przyłączenia poddaje się 2-karbalkoksykumaran-3-on o ogólnym wzorze 2, w którym jeden lub więcej z podstawników R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznacza grupę nitrową.
3. Sposób według zastrz. 1—2, znamienny tym, że otrzymaną mieszaninę izomerów eteru enolowego lub estru enolowego poddaje się rozdzielaniu.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że 2', 3'-eter enolowy lub ester spirocyklicznych poliketonów, w którym podstawnik R_5 oznacza niższą grupę alkilową, poddaje się epimeryzacji za pomocą środka alkalicznego i otrzymaną mieszaninę epimerów ewentualnie rozdziela się na odpowiednie racematy.
5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję przyłączenia i cyklizację prowadzi się w środowisku alkalicznym w obecności rozpuszczalnika organicznego.
6. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że reakcję przyłączenia prowadzi się w metanolu z dodatkiem roztworu wodorotlenku benzylotrójmetyloaminowego.
7. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że cyklizację prowadzi się w metanolu z dodatkiem roztworu sodowego.
8. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że reakcję przyłączenia i cyklizację prowadzi się kolejno, przy użyciu metylanu sodowego w metanolu bez wydzielania produktu przyłączenia.
9. Sposób według zastrz. 8, znamienny tym, że utworzone stereoizomeryczne racematy rozdziela się przed lub po cyklizacji.

F. Hoffman  La Roche & Co.
Aktiengesellschaft

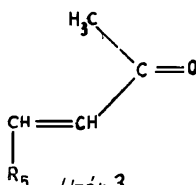
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



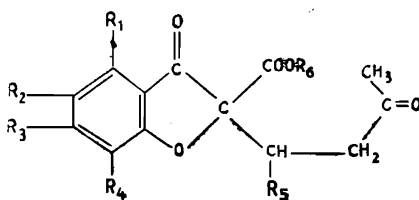
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4

