



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

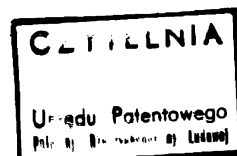
Zgłoszono: 31.03.79 (P. 226348)

Pierwszeństwo: 31.03.78 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 10.03.80

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1985

Int. Cl.³
C07D 313/20



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych czterowodorobenzoksocynu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych czterowodorobenzoksocynu, takich jak podstawiony w pozycji 9 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-2,6-metano-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyn.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stanowią cenne związki pośrednie do wytwarzania 6a, 10a-cis-sześciowodorodwubenzo[b,d]piranów-9.

Nabilon jest nazwą rodzajową 6a, 10a-trans-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6,6a,7,7,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranonu-9. Nabilon jest spośród odkrytych ostatnio trans-sześciowodorodwubenzopiranonów szczególnie użyteczny w leczeniu stanów lękowych, depresji i pokrewnych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, jak to zostało opisane w opisach patentowych Stanach Zjednoczonych Ameryki nr 3 928 598, 3 944 673 i 3 953 603.

Pewne pochodne benzoksocynu, a mianowicie 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-9-podstawione-2,6-metano-3,4,5,6-czterowodoro-2-H-1-benzoksocyny, znane są z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 054 583. Związki te służą jako produkty wyjściowe w procesie wytwarzania trans-1-hydroksy-3-podstawionych-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranonów-9 o działaniu przeciwlękowym i przeciwdepresyjnym.

Wytwarzania 2-metylo-5-izopropylideno-7-hy-

2

droksy-9-pentylo-2,6-metano-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocynu drogą reakcji 5-pentylorezorcyny i 1-metylo-1-hydroksy-4-/2-propenylo/-cykloheksanu-2 opisali Razdan i inni w J.Am.Chem. Soc., 96, 5860(1974). Związek ten nie nadawał się do wytwarzania związków typu dwubenzopiranonów.

Razdan i Zitko w Tetrahedron Letters, 4947 (1965) opisali wytwarzanie 2-metylo-5-izopropylideno-7-hydroksy-9-pentylo-2,6-metano-2H-1-benzoksocynu z 1-hydroksy-3n-pentylo-6,6,9-trójmetylo-6a,7,8,10aβ-czterowodoro-6H-dwubenzo[b,d]piranu. Równowaga reakcji w tym procesie była znacznie przesunięta w stronę pochodnej benzoksocynu, przy czym pochodnej tej nie udało się dotychczas przekształcić w związek typu nabilonu.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 140 701 (belgijski opis patentowy nr 856 409) znane jest wytwarzanie 2-hydroksy- lub alkoksy-5-izopropylideno-7-hydroksy-9-podstawionych-2,6-metano-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocynów drogą kondensacji 5-podstawionej-rezorcyny i 1-alkoksy-4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-cykloheksadienu-1,4 w obecności odpowiedniego katalizatora, np. trójfluorku boru lub chlorku cynku.

Gaoni i Mechoulam opisali w Tetrahedron, 22, 1481 (1966) i J.Am.Chem.Soc., 93,217 (1971) wytwarzanie 2-metylo-5-izopropenylo-7-hydroksy-9-n-pentylo-2,6-metano-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzokso-

cynu w reakcji eteratu trójfluorku boru z 2-/3-metylo-6-izopropenylo-2-cykloheksenylo/-5-n-pentylorazorcynę (kanabidiolem).

Sposobem według wynalazku wytwarza się pochodne czterowodorobenzoksocynu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 5—10 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 5—8 atomach węgla.

Sposób według wynalazku polega na tym, że podstawioną w pozycji 5 rezorcynę o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z 4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-3-cykloheksenonem-1 o wzorze 3 w obecności trójfluorku boru lub chlorku cynowego w niereaktywnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze od około -30°C do około 100°C , w ciągu 0,5—10 minut.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku, 4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-3-cykloheksenon-1 kondensuje się z w przybliżeniu równomolarną ilością podstawionej w pozycji 5 rezorcyny, w obecności katalizatora. W powyżej podanych wzorach R oznacza grupę alkilową o 5—10 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 5—8 atomach węgla. Przykładem grup alkilowych o 5—10 atomach węgla są takie, jak n-pentylowa, 1,1-dwumetylopentylowa, n-heksylowa, 1-etyloheksylowa, 1,2-dwumetyloheptylowa, 1-etylo-2-metyloheksylowa, 1,2,3-trójmetyloheptylowa, n-oktylowa, 1-metylononylowa i n-decylowa. Przykładem grup cykloalkilowych o 5—8 atomach węgla są takie grupy, jak cykloheksylowa, cykloheptylowa i cyklooktylowa. Typowymi podstawionymi w pozycji 5 rezorcynami, zwykle stosowanymi w sposobie według wynalazku, są 5-n-pentylorazorcyna, 5-/1,2-dwumetyloheptylo/rezorcyna, 5-/1-etylo-2-metylobutylo/rezorcyna, 5-n-oktylorazorcyna, 5-cyklopentylorazorcyna, 5-cykloheptylorazorcyna i podobne.

Proces według wynalazku prowadzi się mieszając w przybliżeniu równomolowe ilości podstawionej w pozycji 5 rezorcyny o wzorze 2 i 4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-3-cykloheksenonu-1, w niereaktywnym rozpuszczalniku organicznym i w obecności katalizatora, takiego jak trójfluorek boru i chlorek cynowy. Jako obojętne rozpuszczalniki organiczne w sposobie według wynalazku stosuje się zwykle chlorowcowęglowodory, takie jak chlorek metylenu, chloroform, 1,2-dwubromoetan, 1-bromo-2-chloroetan, 1,1-dwubromoetan, 2-chloropropan, 1-jodopropan, chlorobenzen, bromobenzen i 1,2-dwuchlorobenzen; rozpuszczalniki aromatyczne, takie jak benzen, toluen i ksylen oraz etery, takie jak eter dwuetylowy, eter metylowoetylowy, eter dwumetylowy i eter dwuizopropylowy.

Korzystnymi niereaktywnymi rozpuszczalnikami organicznymi są chlorowcowęglowodory i rozpuszczalniki aromatyczne. Korzystnym katalizatorem reakcji jest chlorek cynowy. Jeśli jako katalizator stosuje się trójfluorek boru, to na ogół w postaci handlowo dostępnego kompleksu z eterem dwuetylowym. Katalizator stosuje się w ilości w zakresie od ilości około równomolowej w stosunku do rezorcyny i cykloheksenonu do nadmiaru wynoszącego od około 0,1 do około 5 moli. Proces można prowadzić w temperaturze od około

-30°C do około 100°C , najlepiej w zakresie od około -25°C do około 40°C , zwłaszcza od około -25°C do około 25°C . Przykładowo, rezorcynę, taką jak 5-n-pentylorazorcyna, miesza się z w przybliżeniu równomolową ilością lub niewielkim nadmiarem (0,1 do 0,5 mola) 4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-3-cykloheksenonu-1, w rozpuszczalniku takim, jak benzen.

Do mieszaniny dodaje się katalizator, taki jak dwuetyloeterat trójfluorku boru, z od około 0,1 do około 5 molowym nadmiarem. Reakcję prowadzi się w temperaturze od około -25°C do około 50°C . Reakcja zachodzi w ciągu 0,5—10 minut.

Przykładowo w reakcji 4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-3-cykloheksenonu-1 z rezorcyną, taką jak 5-/1,2-dwumetyloheptylo/rezorcyna, prowadzonej w rozpuszczalniku, takim jak benzen, i w obecności chlorku cynowego, przez około dwie minuty, otrzymuje się benzoksocyn, a mianowicie 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-9-/1,2-dwumetyloheptylo/-2,6-metano-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyn o wzorze 1. Reakcję zatrzymuje się rozcieńczając mieszaninę reakcyjną wodą lub lodem. Produkt można wyodrębniać drogą prostej ekstrakcji nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem, takim jak benzen.

Jak wspomniano, pochodne benzoksocynu są opisane w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 054 583. W opisie tym opisano również przekształcanie takich pochodnych benzoksocynu w 6a,10a-trans-sześciowodorodwubenzopirany, w reakcji z halogenkiem glinu. Pochodne benzoksocynu przekształca się również w odpowiednie 6a,10a-cis-sześciowodorodwubenzopirany w reakcji z katalizatorem, takim jak chlorek cynowy. Półprodukty powyższe można ewentualnie wyodrębniać i oczyszczać przed następnym przekształceniem w cis- lub trans-sześciowodorodwubenzopirany.

Sposób według wynalazku jest ilustrowany poniższym przykładem.

Przykład. 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-9-/1,1-dwumetyloheptylo/-2,6-metano-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyn.

Roztwór 2,36 g 5-/1,1-dwumetyloheptylo/rezorcyny w 50 ml chlorku metylenu zawierającego 1,85 g 4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-3-cykloheksenonu-1, miesza się i chłodzi do temperatury -22°C w łaźni z etanolem i suchym lodem. Do ochłodzonego roztworu podczas mieszania wkrapla się w ciągu dwóch minut 2,5 ml chlorku cynowego. Natychmiast po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną wlewa się do 50 g lodu i temperaturę doprowadza do pokojowej. Warstwę organiczną oddziela się i przemywa 50 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego i wodą, po czym suszy i odparowuje rozpuszczalnik. Stałą pozostałość przemywa się 25 ml ciepłego heksanu i suszy, otrzymując 3,06 g (82%) 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-9-/1,1-dwumetyloheptylo/-2,6-metano-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocynu o temperaturze topnienia $158-159^{\circ}\text{C}$.

Wyjściowy. 4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-3-cykloheksenon-1 wytwarza się w sposób następujący.

Roztwór 10,0 g 4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-1-metoksy-1,4-cykloheksadienu w 80 ml 2% wodnego roztworu kwasu octowego miesza się przez dwie godziny w temperaturze 25°C. Kwaśny roztwór ekstrahuje się chlorkiem metylenu, ekstrakty organiczne łączy się, przemycza wodą i suszy. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 7,3 g 4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-3-cykloheksenonu-1. Widmo NMR (CDCl₃) δ : 5,8 (t, 1H), 1,9 (s, 1H, OH), 1,33 (s, 6H). Widmo masowe: m/e 154(M+).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocynu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 5—10 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 5—8 atomach węgla, **znamienny tym**, że podstawioną w pozycji 5 rezorcynę o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z 4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-3-cykloheksenonem-1 o wzorze 3, w obecności trójfluorku boru lub chlorku cynowego, w niereaktywnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze od —30°C do 100°C, w ciągu 0,5—10 minut.

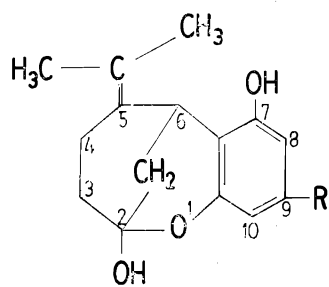
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako niereaktywny rozpuszczalnik organiczny stosuje się chlorowcowodór.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-9-/1,1-dwumetyloheptylo/-2,6-metano-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocynu 5-/1,1-dwumetyloheptylo/rezorcynę poddaje się reakcji z 4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-3-cykloheksenonem-1.

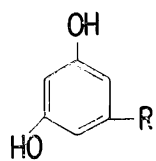
4. Sposób wytwarzania pochodnych 3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocynu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 5—10 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 5—8 atomach węgla, **znamienny tym**, że podstawioną w pozycji 5 rezorcynę o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z 4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-3-cykloheksenonem-1 o wzorze 3, w obecności trójfluorku boru lub chlorku cynowego, w niereaktywnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze od —30°C do 100°C i zatrzymuje się reakcję zaraz po dodaniu katalizatora.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako niereaktywny rozpuszczalnik organiczny stosuje się chlorowcowęglowodór.

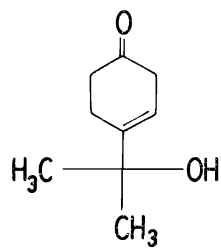
6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-9-/1,1-dwumetyloheptylo/-2,6-metano-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocynu 5-/1,1-dwumetyloheptylo/rezorcynę poddaje się reakcji z 4-/1-hydroksy-1-metyloetylo/-3-cykloheksenonem-1.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3