



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207573
(11) (B2)

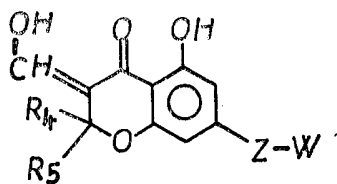
[51] Int. Cl.³
C 07 D 311/22

[22] Přihlášeno 02 11 76
[21] [PV 2293-78]
[32] [31] [33] Právo přednosti od 03 11 75
[328210] Spojené státy americké
[40] Zveřejněno 15 09 80
[45] Vydáno 15 03 84

[72]
Autor vynálezu BINDRA JASJIT SINGH, GROTON, CONNECTICUT (Sp. st. a.)
[73]
Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy 3-hydroxymethylenchromanonu

Předložený vynález se týká způsobu přípravy 3-hydroxymethylenchromanonu obecného vzorce I



(I)

kde

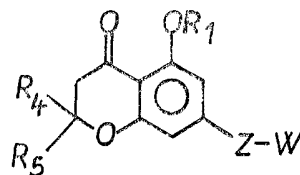
R₄ a R₅ jsou atomy vodíku, methyly nebo ethyly,

Z je alkylen s 1 až 9 atomy uhlíku nebo skupina —(alk₁)_m—X—(alk₂)_n—, kde každý ze substituentů (alk₁) a (alk₂) obsahuje od 1 do 9 atomů uhlíku, přičemž součet atomů uhlíku v (alk₁) a (alk₂) je nejvýše 9, m a n je 0 nebo 1,

X je O, S, SO nebo SO₂ a

W je methyl, fenyl, p-chlorfenyl, p-fluorfenyl, pyridyl, piperidyl, cykloalkyl s 3 až 7 atomy uhlíku, který je popřípadě mono-substituovaný a kde substituenty jsou fe-

nyl, p-chlorfenyl nebo p-fluorfenyl, přičemž jestliže W je methyl, je Z —(alk₁)_m—X—(alk₂)_n, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



(II)

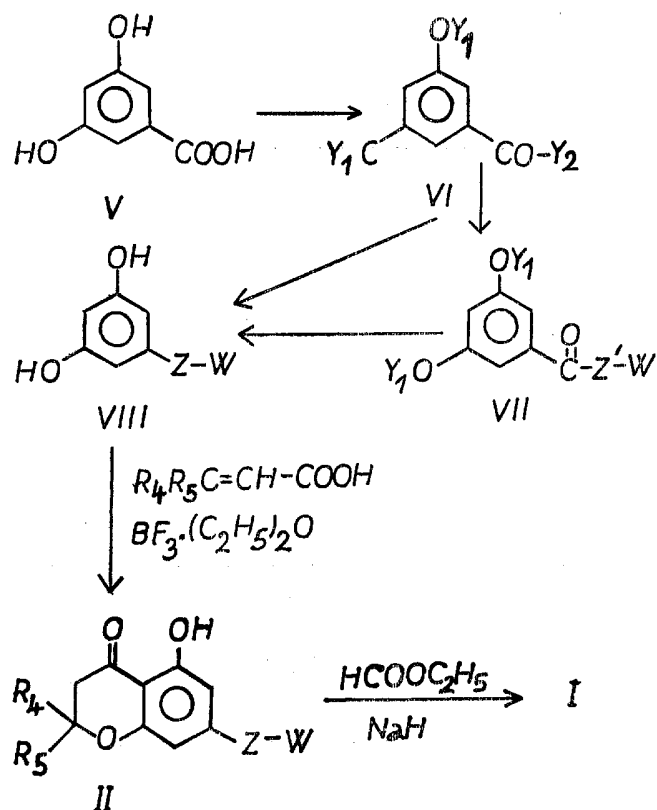
kde

R₁, R₄, R₅, Z a W mají výše uvedený význam, nechá reagovat s ethylformiátem.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou nové sloučeniny, které jsou meziprodukty pro přípravu analgetických sloučenin.

Reakce se provádí přikapáním reakčních složek k suspensi hydridu sodného, načež po zředění etherem se reakce dokončí za varu.

Požadované výchozí sloučeniny obecného vzorce II se připraví z 3,5-dihydroxybenzoové kyseliny následujícím reakčním sledem:



Výchozí materiál 3,5-dihydroxybenzoová kyselina (V) se převede na sloučeninu vzorce VI, kde Y₂ je alkoxy, vhodně methoxyl nebo ethoxyl pro snadnou přípravu, nebo aminoskupina a Y₁ je chráněná hydroxylová skupina, způsoby běžně známými z literatury.

Jestliže Z je alkylen, Y₁ je alkylen obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzyl. Funkcí skupiny Y₁ se chrání hydroxyskupiny během následujících reakcí. Důležitější je jejich specifická funkce, to je chránění hydroxylové skupiny a ne jejich struktura. Výběr a identifikace příslušných chránících skupin může snadno provést odborník v oboru. Vhodnost a účinnost skupin, jakožto skupin pro chránění hydroxyskupin se stanovuje použitelností těchto skupin ve výše uvedeném reakčním sledu. Má to být tudíž skupina, která se snadno odstraňuje, aby se obnovily hydroxylové skupiny. Jako chránící alkylová skupina je výhodný methyl, neboť se snadno odstraňuje reakcí s pyridinhydrochloridem. Benzylová skupina používaná pro chránění hydroxylové skupiny se odstraňuje katalytickou hydrogenolýzou nebo kyselou hydrolyzou.

Jestliže Z je —(alk₁)_m—X—(alk₂)_n, je Y₁ s výhodou benzyl nebo substituovaný benzyl, neboť se mohou snadno odstranit bez vlivu na skupinu Z.

Dvakrát chráněný derivát benzoové kyseliny (VI) se pak převede na sloučeninu vzorce VIII známým způsobem. Při jednom postupu se sloučenina vzorce VI hydrolyzuje

na odpovídající kyselinu (Y₂ = OH), nebo lithnou sůl a pak se nechá reagovat s příslušným alkyllithiem za vzniku alkylen disubstituovaného fenylketonu (Y₂ = alkylen). Jestliže se používá methyllithium, nechá se vzniklý acetofenonový derivát reagovat s Grignardovým reakčním činidlem (W-Z'-MgBr). Meziproduct se hydrolyzuje na odpovídající alkohol, který se pak hydrogenolysuje, aby se hydroxylová skupina nahradila za atom vodíku. Tento postup je zejména použitelný u těch sloučenin, kde Z je alkylen.

Etherové skupiny se odstraňují vhodným způsobem: reakcí s pyridinhydrochloridem (Y₁ = methyl) nebo katalytickou hydrogenolýzou (Y₁ = benzyl) nebo reakcí s kyselinou, jako je trifluoroctová kyselina, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková nebo kyselina sírová nebo pyridinhydrochlorid. Kyselá debenzylace se samozřejmě používá jestliže skupina —Z—W obsahuje síru.

Další metoda pro převádění sloučenin vzorce VI na sloučeniny vzorce VIII zahrnuje reakci ketonu vzorce VI (Y₂ = alkylen) s příslušným derivátem trifenylfosfoniumbromidu vzorce [(C₆H₅)₃P⁺—Z—W]Br⁻ v přítomnosti báze (např. hydridu sodného). Reakce probíhá přes alken, který se pak katalyticky hydrogenuje na odpovídající alkan (Z—W) a pak se odstraní chránící skupiny a připraví se dihydroxysloučenina vzorce VIII. Jestliže —Z— je (alk₁)_m—X—(alk₂)_n a Y₁ je benzyl, vede

katalytická hydrogenace také k štěpení benzyletherů.

Alternativně převedení sloučenin vzorce VI na sloučeniny vzorce VIII se může provádět následujícím sledem VI→VII→VIII. V tomto sledu se dvakrát chráněný benzamid (VI, $Y_2 = NH_2$) převede na keton (VII, $Z' = Z$ bez jedné CH_2 -skupiny) reakcí s příslušným Grignardovým činidlem ($BrMg-Z'-W$) a pak reakcí s methyl- nebo ethylmagnesiumhalogenidem za vzniku odpovídajícího karbinolu. Dehydratace karbinolu například p-toluensulfonovou kyselinou vede k odpovídajícímu alkenu, který se pak katalyticky hydrogenuje (Pd/C) na alkan (VIII). Etherové skupiny se odstraní (převedou se na hydroxyskupiny) postupem popsaným výše.

Převedení sloučeniny vzorce VIII na 4-chromanon (IX) se provádí reakcí sloučeniny vzorce VIII s krotonovou kyselinou nebo kyselinou vzorce $R_4R_5-C=CH-COOH$ v přítomnosti bortrifluorid-etherátu při teplotě od asi 20 do asi 125 °C. Kromě sloučeniny vzorce IX se získá druhý produkt, isomerní se sloučeninou vzorce IX (7-hydroxy-2,2- R_4R_5 -5-Z-W-4-chromanon).

Předložený vynález je blíže objasněn v následujících příkladech.

Příklad 1

dl-5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-4-fenylbutyl)-4-chromanon

Směs 2-(3,5-dihydroxyfenyl)-5-fenylpentanu (9,6 g) a 3-methylkrotonové kyseliny (5,6 g) se zahřívá na 125 °C v atmosféře dusíku a přidá se bortrifluorid-etherát (8,7 ml). Po jednohodinovém zahřívání k varu se reakční směs ochladí, přidá se voda (10 ml) a pak 6 N hydroxid sodný (40 ml). Reakční směs se zahřívá 5 minut na parní lázni, ochladí se a okyslí 6 N kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáze se extrahuje etherem (3 × 100 ml) a spojené etherické extrakty se promyjí 10% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (1 × 25 ml) a vodou (1 × 25 ml). Organická fáze se vysuší síranem sodným a zahuštěním ve vakuu se získá 12,7 g surového oleje, který se čistí chromatografií na silikagelu a získá se 5,0 g dl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-4-fenylbutyl)-4-chromanon ve formě bezbarvého oleje.

IČ: ($CHCl_3$) $C=O$ 1635 cm^{-1} .

NMR: δ ^{TMS}
 _{$CDCl_3$}

1—1,7 (M, 7, α -methyl, ethylen),
1,5 (S, 6, gem.dimethyl),
2,3—2,9 (M, 3, benzylový methylen, methinyl),
2,65 (S, 2, α -methylen),
6,1—6,35 (M, 2, aromatické protony),

6,9—7,4 (M, 5, aromatické protony),
11,53, 11,63 (d, 1, hydroxyl).

Obdobně se 2-(3,5-dihydroxyfenyl)-6-fenylhexan převede na dl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-5-fenylpentyl)-4-chromanon (olej):

NMR: δ ^{TMS}
 _{$CDCl_3$}

1,2 (d, 3, α -methyl, $J = 7$ cps),
1,4 (S, 6, gem.dimethyl),
1,0—1,9 (M, 6, $\emptyset-CH_2-(CH_2)_3-C(CH_3)-Ar$),
2,3—2,8 (M, 3, benzylový methylen, methinyl),
2,7 (S, 2, α -methylen),
6,2—6,4 (M, 2, aromatické protony),
7,1—7,3 (5, aromatické protony),
11,6 (S, 1, hydroxyl),

1-(3,5-dihydroxyfenyl)-2-fenylethan se převede na 5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(2-fenylethyl)-4-chromanon (olej):

IČ: ($CHCl_3$) $C=O$ 1645 cm^{-1}

NMR: δ ^{TMS}
 _{$CDCl_3$}

1,45 (S, 6, gem.dimethyl),
2,65 (S, 2, α -methylen),
2,85 (S, 4, ethylen),
6,25, 6,3 (2d, 2, aromatické protony),
7,2 (S, 5, aromatické protony),
11,6 (S, 1, hydroxyl- D_2O překrytí).

MS: molekulární ion 296.

2-(3,5-Dihydroxyfenyl)-4-fenylbutan se převede na dl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-3-fenylpropyl)-4-chromanon (olej):

NMR: δ ^{TMS}
 _{$CDCl_3$}

1,3 (d, 3, methyl),
1,45 (S, 6, gem.dimethyl),
1,55—2,1 (M, 2, methylen),
2,25—2,75 (M, 3, benzylový methylen, methinyl),
6,15 (d, 2, aromatické protony),
7,1 (S, 5, aromatické protony),
11,6 (S, 1, hydroxyl- D_2O překrytí).

MS: molekulární ion 324.

2-(3,5-Dihydroxyfenyl)-5-fenylpentan (5,27 g) se převede reakcí s bortrifluorid-etherátem (4,81 ml) a kyselinou krotonovou (2,08 g čerstvě destilované) místo s 3-methylkrotonovou kyselinou na dl-5-hydroxy-2-methyl-7-(1-methyl-4-fenylbutyl)-4-chromanon:

NMR: δ ^{TMS}
 _{$CDCl_3$}

1,1 (D, 3, α -methyl, $J = 7$ Hz),

1,4 (D, 3, 2-methyl, $J = 7$ Hz),
 1,3—1,8 (M, 4-ethylen),
 2,2—2,9 (M, 5, α -methylen, benzylový methylen, methinyl),
 4,5 (M, 1, methinyl ether),
 6,1, 6,2 (2, D, aromatické protony, $J = 1$ Hz),
 6,9—7,4 (M, 5, aromatické protony),
 11,7 (S, 1, fenolický OH).
 4-(3,5-Dihydroxyfenyl)-1-fenoxypentan se převede na dl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-4-fenoxybutyl)-4-chromanon, světle žlutý olej:

MS: molekulární ion 354.

$R_f = 0,61$ (silikagel, benzen-ethylacetát 18 : 1)

Analýza pro $C_{22}H_{26}O_4$:

vypočteno:

74,55 % C, 7,39 % H;

nalezeno:

74,56 % C, 7,36 % H.

4-(3,5-Dihydroxyfenyl)-1-(4-pyridyl)-pentan se převede na dl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-[1-methyl-4-(4-pyridyl)butyl]-4-chromanon olej:

$R_f = 0,39$ (silikagel, benzen-ethylacetát 1 : 1)

NMR: δ TMS $CDCl_3$

1—1,90 (M, 13-H, methylen, methyl dublet při 1,20, $J = 7$ Hz, a gem-dimethyl singlet při 1,5),
 2,43—2,86 (M, 5-H, methylen, methinyl, včetně singletu (dva C-3 H při 2,71),
 6,26 (b.d. S, 1-H, aromatický proton),
 6,33 (b.d. S, 1-H, aromatický proton),
 7,00—7,20 (b. d. D, 2-H, pyridin aromatické protony),
 7,25 (b.d. 1, 1-H- hydroxyl),
 8,41—8,61 (b.d. D, 2-H-pyridin aromatické protony).

dl-5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-3-fenoxypropyl)-4-chromanon se připraví z 3-(2,5-dihydroxyfenyl)-1-fenoxybutanu ve formě oleje.

$R_f = 0,7$ (silikagel, benzen-ethylacetát 18 : 1).

MS: molekulární ion 340.

Analýza pro $C_{21}H_{24}O_4$:

vypočteno:

74,09 % C, 7,11 % H;

nalezeno:

74,04 % C, 7,19 % H.

dl-2-(3,5-Dihydroxyfenyl)-1-(2-fenyl-ethoxy)propan se převede na dl-2,2-dime-

thyl-5-hydroxy-7-(1-methyl-2-(2-fenyl-ethoxy)ethyl)-4-chromanon (olej).

NMR: δ TMS $CDCl_3$

1,21 (d, $J = 7$ Hz, methyl),
 1,48 (s, gem.dimethyl),
 2,73 (s, C-3 methylen),
 2,86 (+, $J = 7$ Hz, CH_2Ph),
 2,9 (m, methin),
 3,50 (d, $J = 7$ Hz, $-CH_2O-$),
 3,65 (t, $J = 7$ Hz, $-OCH_2-$),
 6,31 (d, $J = 1$ Hz, ArH),
 6,38 (d, $J = 1$ Hz, ArH),
 7,26 (s, Ph) a
 13,33 (s, fenol).

Příklad 2

dl-5-Hydroxy-3-hydroxymethylen-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-4-fenylbutyl)-4-chromanon

K hydridu sodnému připravenému promytím 50 % hydridu sodného v minerální olejové dispersi (6,67 g) pentanem se přikape během 30 minut roztok dl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-4-fenylbutyl)-4-chromanonu (4,7 g) a ethylformiátu (23,1 g). Reakční směs se pak ochladí na teplotu místnosti a přidá se ether (350 ml). Vzniklá směs se zahřívá 18 hodin k varu, ochladí se na teplotu místnosti a okyslí se 1 N kyselinou chlorovodíkovou. Etherická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje etherem (3 $\times$ 100 ml). Spojené etherické extrakty se vysuší síranem sodným a zahuštěním ve vakuu se získá 5,7 g dl-5-hydroxy-3-hydroxymethylen-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-4-fenylbutyl)-4-chromanonu ve formě oleje.

NMR: δ TMS $CDCl_3$

1,05—1,8 (M, 13, gem.dimethyl, α -methyl, ethylen),
 2,45 (M, 3, benzylový methylen, methinyl),
 6,2—6,5 (M, 2, ArH),
 7,0—7,6 (M, 6, ArH, methinyl ether),
 11,3, 11,36 (2 b. d. S, 1, fenolický hydroxyl),
 13,3, 13,5, (2 b.d. S, 1, hydroxyl).

IČ: ($CHCl_3$) $C = O$ 1625 cm^{-1} .

Stejným způsobem se produkty příkladu 1 převedou na dl-5-hydroxy-3-hydroxymethylen-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-5-fenylpentyl)-4-chromanon:

NMR: δ TMS $CDCl_3$

1,2 (D, 3, α -methyl, $J = 7$ cps),
 1,6 (S, 6, gem.dimethyl),
 1,0—2,0 (M, 6, $OCH_2-(CH_2)_3-CH(CH_3)-Ar$),

2,3—2,8 (M, 3, benzylový methylen, methinyl),
6,2—6,4 (M, 2, ArH),
7,1—7,4 (M, 6, ArH, vinylový proton),
11,4 (bdS, 1, fenolický hydroxyl),
5-hydroxy-3-hydroxymethylen-2,2-dimethyl-7-(2-fenylethyl)-4-chromanon (olej):

IČ: (CHCl₃) C = O 1625 cm⁻¹.

NMR: δ TMS
CDCl₃

1,5 (S, 6, gem.dimethyl),
2,85 (S, 4, ethylen),
6,2, 6,3 (d, 2, ArH),
7,0—7,5 (M, 6, ArH, methinyl),
11,35 (S, 1, hydroxyl-D₂O překrytí),
13,4, 13,6 (d, 1, hydroxyl-D₂O překrytí).

MS: molekulární ion 324.

dl-5-Hydroxy-3-hydroxymethylen-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-3-fenylpropyl)-4-chromanon (olej):

NMR: δ TMS
CDCl₃

1,15 (d, 3, methyl),
1,5 (S, 6, gem.dimethyl),
1,65—2,1 (M, 2, methylen),
2,25—2,75 (M, 3, benzylový methylen, methinyl),
6,15, 6,3 (2d, 2, ArH),
7,1 (M, 6, ArH, olefinický proton),
11,3 (S, 1, hydroxyl-D₂O překrytí),
13,3, 13,8 (d, 1, hydroxyl-D₂O překrytí).

MS: molekulární ion 352.

dl-5-Hydroxy-3-hydroxymethylen-2-methyl-7-(1-methyl-4-fenylbutyl)-4-chromanon:

NMR: δ TMS
CDCl₃

1,1 (D, 3, α-methyl, J = 7 Hz),
1,5 (D, 3,2-methyl, J = 7 Hz),
1,3—1,8 (M, 4-ethylen),
2,3—2,9 (M, 3, benzylové protony),
4,9 (M, 1, methinyl ether, J = 5 Hz),
6,2, 6,3 (2D, 2, ArH, J = 1 Hz),
6,9—7,4 (M, 6, ArH, vinylový proton),
11,2 (b.d. S, 1, fenolický OH).

dl-5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-4-fenoxybutyl)-4-chromanon se převede na dl-5-hydroxy-3-hydroxymethylen-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-4-fenoxybutyl)-4-chromanon:

R_f = 0,44 [silikagel, benzen-ethylacetát 18 : 1].

MS: molekulární ion 382.

dl-5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-[1-methyl-4-(4-pyridyl)butyl]-4-chromanon se pře-

vede na dl-5-hydroxy-3-hydroxymethylen-2,2-dimethyl-7-[1-methyl-4-(4-pyridyl)-butyl]-4-chromanon, viskosní olej.

R_f = 0,15 [silikagel, benzen-ethylacetát 1 : 1].

dl-2,2-Dimethyl-5-hydroxy-7-[1-methyl-2-(2-fenylethoxy)ethyl]-4-chromanon se převede na dl-2,2-dimethyl-3-hydroxymethylen-5-hydroxy-7-[1-methyl-2-(2-fenylethoxy)ethyl]-4-chromanon (olej).

R_f = 0,35 [silikagel, 1 : 1 pentan : ether].

Příklad 3

dl-5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(2-heptyloxy)-4-chromanon

K roztoku 5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-4-chromanonu (18,5 g, 87,1 mmol) a hydroxidu draselného (2,44 g, 43,5 mmol) v N,N-dimethylformamidu (58 ml) se za míchání přidá 2-bromheptan (15,77 g, 88,0 mmol). Směs se 4 dny zahřívá na 100 °C, ochladí se na teplotu místnosti a pak se přidá do směsi vodného hydroxidu sodného (110 ml, 1 N), vody (45 ml) a chloroformu (150 ml). Směs se míchá a chloroformová fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje dalším množstvím chloroformu (150 ml). Spojené chloroformové fáze se promyjí 1 N roztokem hydroxidu sodného (2 × 100 ml), vysuší se síranem sodným a zahustí se na olejovitý odparek. Nezeagovaný 2-bromheptan se odstraní destilací a odparek se čistí chromatografií na silikagelu a získá se 6,90 g (22,1 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě oleje.

NMR: (CDCl₃) δ 12,4 (jednoprotonový singlet, hydroxyl),
5,7 a 6,0 (dva jednoprotonové dublety J = 3 Hz, aromatické protony),
4,1—4,7 (jednoprotonový multiplet, etherický methin),
2,7 (dvouprotonový singlet, C-3 methylen),
0,7—2,0 (22 protonů, multiplet zbývajících protonů, gem.dimethyl objevující se jako singlet při 1,5).

Stejným způsobem se dl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-[2-(5-fenyl)pentyl]-4-chromanon připraví záměnou 2-brom-5-fenylpentanu za 2-bromheptan, t. t. 83 až 84 °C.

IČ: (KBr) C = O 1639 cm⁻¹.

NMR: δ TMS
CDCl₃

1,3 (D, 3, α-methyl, J = 7 Hz),
1,3—2,0 (M, 4, ethylen),
1,5 (S, 6, gem.dimethyl),
2,7 (S, 2, α-methylen),

2,5—2,9 (M, 2, benzylový methylen),
4,1—4,7 (M, 1, methin),
5,9—6,1 (M, 2, ArH),
6,1—7,5 (M, 5, ArH),
12,2 (S, 1, fenolický proton).
MS: (molekulární ion) 354.

Analýza pro $C_{22}H_{26}O_4$:

vypočteno:

74,55 % C, 7,39 % H;

nalezeno:

74,68 % C, 7,46 % H.

dl-5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-3-fenylpropoxy)-4-chromanon se připraví z 2-brom-4-fenylbutanu jako olej:

NMR: δ TMS
CDCl₃

1,25, 1,35 (d, 3, methyl),
1,4 (S, 6, gem.dimethyl),
1,6—2,4 (M, 2, methylen),
2,6 (S, 2, benzylový methylen),
2,85 (S, 2, 3 α -methylen),
4,05—4,7 (M, 1, methinyl),
5,9 (5d, 2, ArH),
7,25 (S, 5, ArH).

dl-5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-cyklohexyloxy-4-chromanon se připraví z bromcyklohexanu, t. t. 72 až 75 °C.

IČ (KBr) C = O 1626 cm⁻¹, OH 3390 cm⁻¹.

MS: (molekulární ion) 290.

NMR: δ TMS
CDCl₃

1—2,1 (M, 10, C₅H₁₀-cyklohexyl),
1,4 (S, 6, gem.dimethyl),
2,65 (S, 2, α -methylen),
4,0—4,45 (M, 1, cyklohexyl methinyl),
5,85—6,05 (M, 2, ArH),
11,9 (S, hydroxyl, D₂O překrytí).

Příklad 4

dl-5-Hydroxy-3-hydroxymethylen-2,2-dimethyl-7-(2-heptyloxy)-4-chromanon

K hydridu sodnému získanému promytím 9,23 g (192 mmol) 50 % hydridu sodného v dispersi minerálního oleje v pentanu se během 30 minut přikape roztok dl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(2-heptyloxy)-4-chromanonu (5,90, 19,2 mmol) v ethylformiátu, 34,9 ml (432 mmol). Po skončení přidávání se přidá ether (475 ml) a vzniklá směs se zahřívá k varu. Po 18 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a okyslí se 1 N kyselinou chlorovodíkovou. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se dále extrahuje etherem (3 × 125 ml). Spojené etherické extrakty se vysuší síra-

nem sodným a zahuštěním ve vakuu se získá 6,41 g (>100 %) dl-5-hydroxy-3-hydroxymethylen-2,2-dimethyl-7-(2-heptyloxy)-4-chromanon ve formě oleje.

NMR: δ TMS
CDCl₃

13,4 (jeden proton široký singlet, hydroxyl),
11,8 (jeden proton, singlet, fenolický hydroxyl),
7,4 (jednoprotonový široký singlet, vinyl),
6,1, 6,0 (dva jednoprotonové dublety, J = 3 Hz, aromatické protony),
4,8—4,2 (jednoprotonový multiplet, methin),
2,1—0,7 (20 protonů, multiplet zbývajících protonů).

Stejným způsobem se příslušné reakční složky podle příkladu 3 převedou na dl-5-hydroxy-3-methylen-2,2-dimethyl-7-[2-(5-fenyl)pentyl]-4-chromanon, olej.

NMR: δ TMS
CDCl₃

1,3 (D, 3, α -methyl, J = 7 Hz),
1,3—2,0 (M, 4, ethylen),
1,4 (S, 6, gem.dimethyl),
2,3—2,8 (b.d. T, 2-benzylový methylen),
4,1—4,7 (M, 1, methin),
5,8—6,0 (M, 2, ArH),
7,0—7,4 (M, 6, aromatické a vinylové protony),
10,0 (S, 1, fenolický proton),
13,3 (b.d., S, 1, hydroxyl),
dl-5-Hydroxy-3-hydroxymethylen-2,2-dimethyl-7-[2-(4-fenylbutyloxy)-4-chromanon, olej.
dl-5-Hydroxy-3-hydroxymethylen-2,2-dimethyl-7-cyklohexyloxy-4-chromanon:

IČ: (KBr) C = O 1620 cm⁻¹, OH 3420 cm⁻¹.

MS: (Molekulární ion) 318.

NMR: δ TMS
CDCl₃

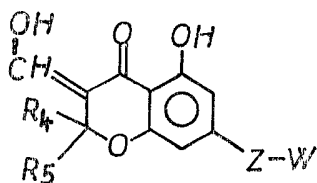
1,1—2,3 (M, 10, C₅H₁₀-cyklohexyl),
1,55 (S, 6, gem.dimethyl),
4,1—4,5 (M, 1, cyklohexyl-methinyl),
3,9—6,1 (M, 2, ArH),
7,1—7,5 (d, 1, methinyl),
11,6 (S, 1, hydroxyl, D₂O překrytí).

dl-5-Hydroxy-3-hydroxymethylen-2,2-dimethyl-7-(1-methyl-3-fenoxypentyl)-4-chromanon, olej (ze sloučeniny podle příkladu 1):

R_f = 0,42 (silikagel, benzen-ethylacetát 18 : 1).

MS: (molekulární ion) 368.

Způsob přípravy 3-hydroxymethylen-
chromanonu obecného vzorce I



(I)

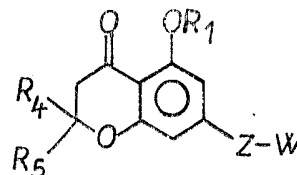
kde

R_4 a R_5 jsou atomy vodíku, methyly nebo ethyly,

Z je alkylen s 1 až 9 atomy uhlíku nebo skupina $-(alk_1)_m-X-(alk_2)_n-$ kde každý ze substituentů (alk_1) a (alk_2) obsahuje od 1 do 9 atomů uhlíku, přičemž součet atomů uhlíku v (alk_1) a (alk_2) je nejvýše 9,

m a n je 0 nebo 1,
 X je O, S, SO nebo SO_2 a

W je methyl, fenyl, p-chlorfenyl, p-fluorfenyl, pyridyl, piperidyl, cykloalkyl s 3 až 7 atomy uhlíku, který je popřípadě mono-substituován a kde substituenty jsou fenyl, p-chlorfenyl nebo p-fluorfenyl, přičemž jestliže W je methyl, je $Z-(alk_1)_m-X-(alk_2)_n$, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde

R_1 , R_4 , R_5 , Z a W mají výše uvedený význam, nechá reagovat s ethylformiátem v přítomnosti hydridu sodného.