

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 96181

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 23.05.73 (P. 162770)

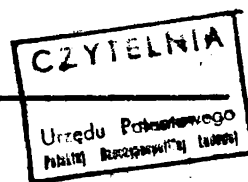
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 11.09.76

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978

Int. Cl.². C07D 303/02
C07D 303/12
C07D 303/38

MKP ~~C07d 1/02~~
C07d 1/18
C07d 1/20



Twórcy wynalazku: Marian Kocór, Wiesław Sobótka, Roman Sterzycki
Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk Instytut Chemii Organicznej,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 1-monopodstawionych pochodnych 2-metylo-2-(7,8-epoksy-4,8-dwumetylononen-3-ylo)-cyklopropanów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-mono-podstawionych pochodnych 2-metylo-2-(7,8-epoksy-4,8-dwumetylononen-3-ylo)-cyklopropanów o wzorze 1, w którym X oznacza grupę CH_2OH , CH_2OR , COOH , COOR , przy czym R w wymienionych grupach oznacza rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku są nowe i nie opisane dotychczas w literaturze. Wykazują one aktywność hormonomimetyczną w stosunku do owadów, zwłaszcza z rzędu pluskwiaków, chrząszczy i dwuskrzydłych. Aktywność ta objawia się zaburzeniami w ich rozwoju, a niekiedy działaniem letalnym.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1, w którym X ma wyżej podane znaczenie otrzymuje się na drodze epoksydacji związku o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, za pomocą kwasu podbromawego w mieszaninie rozpuszczalnika organicznego, z wodą, a powstały przy tym 7-bromo-8-hydroksy związek zamyka do epoksydu działaniem zasady.

W przypadku, gdy jako substrat stosuje się związek o wzorze 1, w którym X oznacza grupę CH_2OH lub COOH , korzystne jest przed przeprowadzeniem epoksydacji uprzednie zetyfikowanie grupy hydroksylowej lub zetryfikowanie grupy karboksylowej. Eteryfikację i estryfikację można również przeprowadzić po zepoksydowaniu substratu.

Badania van Tamelena (Acc. Chem. Rem. 1969) dowiodły, że reakcje odczynników elektrofilowych w rozpuszczalnikach polarnych z naturalnymi układami izoprenoidowymi przebiegają wyłącznie na końcowych wiązaniach podwójnych. Efekt ten tłumaczony jest odpowiednią konformacją łańcucha izoprenoidowego w środowisku polarnym. Analogiczny efekt stwierdzono w przypadku reakcji 1-monopodstawionych pochodnych 2-metylo-2-(4,8-dwumetylononadien-3,7-ylo)cyklopropanów. Przyłączenie kwasu podbromawego do tych układów w mieszaninie rozpuszczalnika organicznego w wodą przebiega wyłącznie w terminalnym wiązaniu podwójnym ($\text{C}_7=\text{C}_8$). Jako źródła kwasu podbromawego używa się w sposobie według wynalazku głównie N-bromomid kwasu bursztynowego, a jako rozpuszczalnika przeważnie 1,2-dwumetoksyetan w mieszaninie z wodą.

Eteryfikację grupy OH prowadzi się w znany sposób, najkorzystniej za pomocą jodku alkilu o 1–3 atomach węgla, w obecności wodoru metalu alkalicznego w środowisku rozpuszczalników eterowych. Estryfika-

cję grupy COOH prowadzi się w sposób konwencjonalny, przy czym w przypadku wytwarzania estru metylowego do estryfikacji stosuje się korzystnie roztwór eterowy dwuazometanu.

Poniższe przykłady ilustrują bliżej sposób według wynalazku, lecz nie ograniczają go.

Przykład I. Do roztworu 1-hydroksymetylo-2-metylo-2-(4,8-dwumetylononadien-3,7-ylo)-cyklopropanu (118 mg; 0,5 milimola) w mieszaninie tetrahydrofuranu z wodą w stosunku 3 : 1 (15 ml) dodano w temperaturze 0°C roztwór N-bromosukcynimidu kwasu bursztynowego (98 mg; 0,55 milimola) w wodzie (1 ml) i mieszano 30 minut pozwalając mieszaninie ogrzać się do temperatury pokojowej. Całość rozcieńczono wodą (30 ml) i ekstrahowano wyczerpująco eterem. Ekstrakt przemywano solanką, suszono bezwodnym siarczanem magnezu i po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano jasnożółty olej (140 mg), który rozdzielono preparatywną chromatografią cienkowarstwową otrzymując produkt jednorodny chromatograficznie (90 mg), który stanowi 1-hydroksy-2-metylo-2-(7-bromo-8-hydroksy-4,8-dwumetylononen-3-ylo)-cyklopropan.

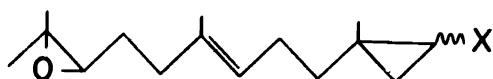
Do roztworu 1-hydroksymetylo-2-metylo-2-(7-bromo-8-hydroksy-4,8-dwumetylononen-3-ylo)-cyklopropanu (40 mg; 0,12 milimola) w bezwodnym metanolu (20 ml) dodano bezwodny węglan potasu (200 mg; 1,47 milimola) i zawieszinę mieszano w ciągu 15 minut. Całość wlało do wody (50 ml) ekstrahowano eterem, ekstrakt przemywano nasyconym roztworem chlorku amonu i solanką, suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Po usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostał bezbarwny olej jednorodny w chromatografii cienkowarstwowej, który stanowi 1-hydroksymetylo-2-metylo-2-(7,8-epoksy-4,8-dwumetylononen-3-ylo)-cyklopropan. IR_{film}: 3400 cm⁻¹ (s), OH; 1250 cm⁻¹, 870 cm⁻¹, 800 cm⁻¹ (w) epoksyd. NMR_{CDCl₃} (δ, ppm) 0,90 (m, 1H); 1,13 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 1,65 (s, 3H); 2,57 (t, 1H); 3,05 (m, 2H); 5,27 (m, 1H).

Przykład II. Do roztworu 1-metoksymetylo-2-metylo-2-(4,8-dwumetylononadien-3,7-ylo)-cyklopropanu (250 mg, 1 milimol) w mieszaninie 1,2-dwumetoksyetanu z wodą w stosunku 4 : 1 (25 ml) dodano w temperaturze 0°C N-bromosukcynimid kwasu bursztynowego (196 mg, 1,1 milimola) rozpuszczony w tym samym rozpuszczalniku (5 ml) i mieszano 30 minut pozwalając ogrzać się mieszaninie do temperatury pokojowej. Następnie całość rozcieńczono eterem (50 ml), przemywano solanką, suszono bezwodnym siarczanem magnezu i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostało 330 mg oleju o ostrym zapachu, który rozpuszczono w bezwodnym etanolu (15 ml) i mieszano przez 30 minut z dużym nadmiarem węglanu potasu. Mieszaninę rozcieńczono wodą, ekstrahowano wyczerpująco eterem, ekstrakt przemywano nasyconym roztworem chlorku amonu i solanką, suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Po odpędzeniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostało 180 mg jasnożółtego oleju, który rozdzielano na żelu krzemionkowym 0,05–0,2 mm firmy Merck (15 g). Z wymywania Ligoirną zawierającą 4% octanu etylu uzyskano 50 mg głównego produktu reakcji, tj. 1-metoksymetylo-2-metylo-2-(7,8-epoksy-4,8-dwumetylononen-3-ylo)-cyklopropan. IR_{film}: 1660 cm⁻¹ (w) C=C; 1255 cm⁻¹ (m) epoksyd; 1110 cm⁻¹ (w) C—O—CH₃. NMR_{CCl₄} (lock na CHCl₃, 60 HRz), (δ, ppm): 0,00 (m, 1H); 0,45 (m, 1H); 1,20 (s, 6H); 1,55 (m, 3H); 2,00 (m, 4H); 2,50 (t, J=10 Hz, 1H); 3,20 (m, 5H); 5,05 (t, 1H).

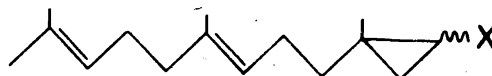
Przykład III. Postępując analogicznie jak w przykładzie II, lecz stosując jako substrat ester metylowy 1-karboksy-2-metylo-2-(4,8-dwumetylononadien-3,7-ylo)-cyklopropanu otrzymuje się jako produkt reakcji ester metylowy 1-karboksy-2-metylo-2-(7,8-epoksy-4,8-dwumetylononen-3-ylo)-cyklopropanu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1-monopodstawionych pochodnych 2-metylo-2-(7,8-epoksy-4,8-dwumetylononen-3-ylo)-cyklopropanów o wzorze 1, w którym X oznacza grupę CH₂OH, CH₂OR, COOH, COOR, przy czym R w wymienionych grupach oznacza rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie epoksyduje się przez poddanie go reakcji z kwasem podbromawym w mieszaninie rozpuszczalnika organicznego z wodą i następne zamknięcie powstałego 7-bromo-8-hydroksy związku do epoksydu działaniem zasady.



Wzór 1



Wzór 2