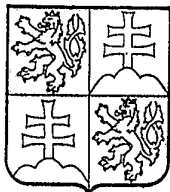


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATÍVNA
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNY ÚRAD
PRE VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

272 880

(21) PV 477-89.W
(22) Prihlásené 25 01 89

(40) Zverejnené 13 06 90
(45) Vydané 16 12 91

(11)

(13) B 1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 309/38

(75) Autor vynálezu

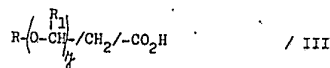
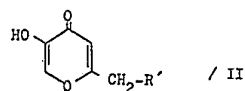
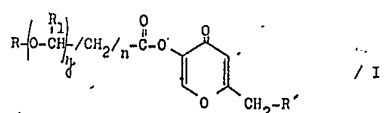
VEVERKA MIROSLAV ing. CSc., BRATISLAVA

(54)

Deriváty 5-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-4H-pyran-4-onu a spôsob ich prípravy

(57)

Riešenie sa týka 5-acyl derivátov 5-hydroxy-2-/hydroxymetyl/-4H-pyran-4-onu všeobecného vzorca I, kde R predstavuje fenyl substituovaný metylovou skupinou, nitroskupinou atómom chlóru, skupinu dichlormetyl, terc. butyl, etoxy, 2,2,2-trichlor-1-formamido-etyl, 2-hydroxymetyl-4-1H-pyran-4-on-5-yl/oxykarbonyl, R_1 predstavuje vodík, metyl, n, y je 0 alebo 1 R' predstavuje atóm brómu, chlóru, skupinu azido, hydroxy alebo skupinu všeobecného vzorca $NR_1R_2R_3$ kde R_1 až R_3 je C_1 až C_4 , skupina 2,4,5-tribromimidazol-1-yl, 1-pyridyl a ich soli. Látky sa pripravujú acyláciou zlúčeniny všeobecného vzorca II reaktívnym derivátom kyseliny všeobecného vzorca III kde R, R_1 a R' a n, y majú vyššie uvedený význam.



Vynález sa týka derivátov 5-hydroxy-2-/hydroxymetyl/-4H-pyrán-4-onu.

Pre niektoré deriváty 5-hydroxy-2-/hydroxymetyl/-4H-pyrán-4-onu Ichimoto a kol. [Agric. Biol. Chem., 39, 1311 (1975)] a Dobiáš a kol. [Biologia 32, 417 (1977)] uvádzajú antifungálne, antibiotické a bakteriostatické vlastnosti. Producentami 5-hydroxy-2-/hydroxymetyl/-4H-pyrán-4-onu sú napr. kmene *Aspergillus* [Beelik, A., *Advances Carbohydr. Chem.*, 11, 145 (1950)]. Reakcie derivátov karboxylových kyselín s 5-hydroxy-2-/hydroxymetyl/-4H-pyrán-4-onov za vzniku mono. resp. diacylderivátov opisuje Beelik, A., Purves V.C.; *Can. J. Chem.* 33, 1361 (1955). Nukleofilná výmena chlóru s dusíkatými nukleofilmi u 2-chlórmetyl derivátov je popísaná Ettelom [Ettel, V., Hebký, J.; *Coll. Czech. Chem. Commun.* 15, 356 (1950)].

Predmetom vynálezu sú deriváty 5-hydroxy-2-/hydroxymetyl/-4H-pyrán-4-onu všeobecného vzorca I



kde R predstavuje fenyl substituovaný nezávisle metylovou skupinou, nitroskupinou alebo chlorom, skupinu dichlormetyl, terc. butyl, etoxykarbonyl, 2,2,2-trichlor-1-formamido-etyl, /2-hydroxymetyl-4-H-pyran-4-on-5-yl/-oxykarbonyl, R_1 predstavuje atóm vodíka alebo metylovú skupinu, n je 0 alebo 1, y je 0 alebo 1, R' predstavuje atóm brómu alebo chlóru, skupinu azido, hydroxy alebo skupinu všeobecného vzorca $NR_1R_2R_3$ kde R_1 až R_3 predstavuje vodík alkyl C_1 až C_4 , skupinu 2,4,5-tribromimidazol-1-yl, 1-pyridyl a ich soli ako hydrobromidy alebo hydrochloridy a spôsob ich prípravy, ktorý spočíva v tom, že 0,9 až 1,0 molárnych dielov zlúčeniny všeobecného vzorca II



kde R' má vyššie uvedený význam, reaguje s 0,9 až 1,3 molárnymi dielmi reaktívneho derivátu karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca III



kde R_1 , R a n majú vyššie uvedený význam, ako je chlorid alebo anhydrid pri teplote -15°C až 110°C po dobu 0,5 až 12 hodín. Ak je reaktívnym derivátom chlorid kyseliny, reakcia sa uskutočňuje s výhodou za prítomnosti bázy. V osobitnom prípade sa prídavok bázy nahradí tým, že sa reakcia uskutočňuje v bázičkom rozpúšťadle. Zlúčeniny všeobecného vzorca I prejavujú herbicídnu a fungicídnu aktivitu, a preto je možné tieto zlúčeniny použiť ako látky pre ochranu rastlín. Zlúčeniny zasahujú do delenia rastlinných buniek a tým dochádza k chorobnému rastu nežiadúcich rastlín. Uvedené látky je možné charakterizovať ako auxinové regulátory rastu podobne ako iné deriváty fenoxycetových kyselín.

Postupy prípravy zlúčenín podľa vynálezu sa obecné uskutočňujú tak, že sa k 1 molárnemu dielu derivátu 5-hydroxy-2-/hydroxymetyl/-4H-pyrán-4-ónu všeobecného vzorca II pridá 0,9 až 1,3 molárneho dielu reaktívneho derivátu substituovaných kyselín všeobecného vzorca III. Ako reaktívny derivát možno obecné použiť halogenid, najmä chlorid alebo bromid, anhydrid kyseliny alebo zmesný anhydrid, alebo reaktívny ester kyseliny. V prípade,

že sa pracuje s acylhalogenidom, je výhodné použiť bázické agenty ako napr. uhličitany alkalických kovov alebo terciárne organické bázy, zvlášť je výhodné použiť pyridín. Acylačná reakcia sa môže uskutočniť v bezvodom alebo vodnoorganickom prostredí. Ako bezvodé prostredie sú vhodné ketóny ako acetón alebo etylacetát. Zmizenie komponentov reakcie väčšinou prebieha pri teplote -15°C až 50°C s výhodou 0°C až 5°C . Na doreagovanie je potrebná doba 0,5 až 12 hodín. Izolácia zlúčenín sa robí známymi postupmi s následnou purifikáciou, kryštalizáciou alebo chromatografiou.

Podrobnosti jednotlivých spôsobov prípravy sú uvedené v nasledujúcich príkladoch prevedenia bez toho, že by sa na tieto výlučne obmedzovali.

P r í k l a d 1

5-/2,2-dichloracetox/-2-hydroxymetyl-4H-pyran-4-on

Roztok 3,6 ml (0,0374 mol) chloridu kyseliny dichloroctovej v 20 ml acetonu sa pridá k 4,7 g (0,033 mol) 5-hydroxy-2-hydroxymetyl-4H-pyran-4-onu a 3,96 g (0,0374 mol) trietylamínu v 200 ml acetonu. Reakčná zmes sa mieša 12 hodín pri laboratórnej teplote, následne sa prefiltruje, rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku a zvyšok sa kryštalizuje z benzénu. Získa sa 4,7 g 5-/2,2-dichloracetox/-2-hydroxymetyl-4H-pyran-4-on

s t.t. 70 až 72°C . ^1H NMR spektrum $[(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ δ = 5,25 (2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 6,56 (1H, $\text{Cl}_2\text{CH-}$); 6,70 (1H, H_3); 8,06 (1H, H_6).

P r í k l a d 2

5-/2-metyl-4-chlorfenoxiacetox/-2-[/2,4,5-tribromimidazol-1-yl/metyl]-4-H-pyran-4-on

Stupeň A

5-hydroxy-2-[/2,4,5-tribromimidazol-1-yl/metyl]-4-H-pyran-4-on

Zmes 9,09 g 1H-2,4,5-tribromimidazolu (0,03 mol) 0,8 g hydridu sodného sa mieša pri teplote 60°C v 50 ml dimetyl formamidu a 10 ml tetrahydrofuránu s 6,7 g (0,033 mol) 5-hydroxy-2-brommetyl-4H-pyran-4-ónu počas 12 hodín. Reakčná zmes sa následne vyleje do 500 ml ľadovej vody a vylúčená zrazenina sa kryštalizuje z etanolu. Získa sa 9,2 g 5-hydroxy-2-[/2,4,5-tribromimidazol-1-yl/metyl]-4-H-pyran-4-on s t.t. 205 až 207°C . CHN = vypočítané/nájdené: % C = 25,2, 24,75; % H = 1,18, 1,39; % N = 6,53; 6,97.

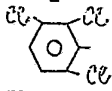
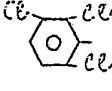
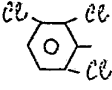
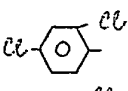
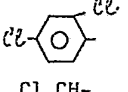
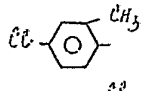
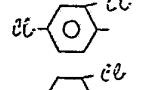
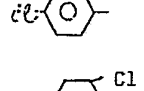
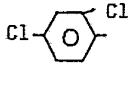
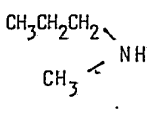
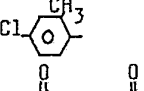
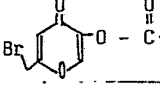
Stupeň B

K 3,4 g produktu zo stupňa A (0,008 mol), 1,2 ml trietylamin v 100 ml acetonu sa pridá 1,54 g chloridu kyseliny 2-metyl-4-chlorfenoxycetovej. Zmes sa zahrieva za refluxu počas 30 minút. Po ochladení sa reakčná zmes prefiltruje, rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Zvyšok sa kryštalizuje z benzénu. Získa sa 3,9 g 5-/2-metyl-4-chlorfenoxiacetox/-2-[/2,4,5-tribromimidazol-1-yl/metyl]-4-H-pyran-4-on s t.t. 130 až 133°C . ^1H NMR $[(\text{C}_3)_2\text{CO}]$ δ = 5,31 (2H,s, CH_2), 5,14(2H,s, CH_2) 6,6 (1H,s, H_3) 7,3-7,05 (3H,m,Harom).

P r í k l a d 3 až 20

Nasledující deriváty boli pripravené analogicky podľa príkladu 1 a sú uvedené v tab. 1.
Štruktúra bola potvrdená elementárnou analýzou a spektrálnymi údajmi

Tab. 1

Príklad	R	R ₁	y	n	R'	T.t. (°C)
3	Cl ₂ CH-	-	0	0	N ₃	158
4	Cl ₂ CH-	-	0	0	Br	105-107
5		-	0	0	OH	157-158
6		-	0	0	Cl	148-151
7		-	0	0	NH ₂ .HBr	195-198
8		CH ₃	1	0	OH	77-81
9		CH ₃	1	0	Cl	76
10	Cl ₂ CH-	-	0	0	Cl	107-109
11		CH ₃	1	0	NH ₂ .HBr	181-183
12		H	1	0	NH ₂ .HBr	197-181
13		H	1	0	(CH ₃) ₃ N.HCl	143-144
14		H	1	0		153-159
15	(CH ₃) ₃ C-	-	0	0		81-84
16	C ₂ H ₅ -O-CO-	-	0	0	OH	90-91
17	CCl ₃ -CH-NH-CHO	-	0	0	Br	155-157
18	CCl ₃ -CH-NH-CHO	-	0	0		tuhn. olej
19		H	1	0	NH ₂ .HCl	168-170
20		-	0	0	Br	181-183

Príklad 21

Di-(2-hydroxymetyl-4H-pyran-4-on-5-yl)oxalát

K 2,8 g 5-hydroxy-2-hydroxymetyl-4H-pyran-4-onu v 30 ml dimetylacetamidu sa pridá 1,27 g dichloridu kyseliny oxalovej pri teplote 0 - 5°C. Reakčná zmes sa mieša pri uvedenej teplote 2 hodiny a následne sa vyleje do 150 ml ľadovej vody. Kryštalizáciou z etanolu vylúčeného produktu sa získa 2,9 g di-(2-hydroxymetyl-4H-pyran-4-on-5-yl)oxalát s t.t. 214 až 216 °C.

Pre $C_{14}H_{16}O_{10}$ (338,22)	vypočítané	C = 49,72 %	H = 2,98 %
	najdené	C = 49,51 %	H = 2,81 %

1H NMR spektrum (DMSO- d_6) δ = 8,12 (1H,s, H_6), 6,58 (1H,s, H_3) 5,15 (2H,s, CH_2).

Príklad 22

5-(2,2-dichloracetoxi)-2-azidometyl-4H-pyran-4-on

K roztoku 3,2 g 5-(2,2-dichloracetoxi)-2-brom-metyl-4H-pyran-4-onu v 40 ml dimetylformamidu sa pridá 0,7 g azidu sodného. Reakčná zmes sa mieša pri teplote 15 °C počas 5 hodín a následne sa vyleje do 400 ml vody. Vylúčený produkt sa odfiltruje a kryštalizuje z benzénu. Získa sa 2,1 g 5-(2,2-dichloracetoxi)-2-azidometyl-4H-pyran-4-onu s t.t. 158 °C.

1H NMR spektrum $[(CD_2)_2CO]d$ = 5,1 (2H,s, CH_2Cl) 6,59 (1H,s, Cl_2CH -) 6,70 (1H,s, H_3) 8,06 (1H,s, H_6)

Príklad 23

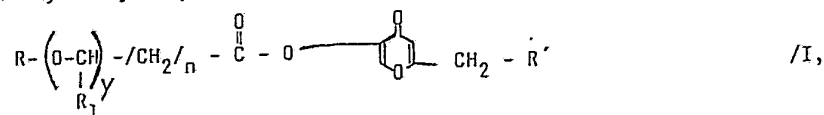
5-(2,2-dichloracetoxi)-2-aminometyl-4H-pyran-4-on hydrobromid

K 2,8 g (0,01 mol) produktu z príkladu 22 v 50 ml benzénu sa pridá 1,4 g (0,015 mol) fenolu a 50 ml kyseliny octovej, a za refluxu sa do zmesi fúka suchý bromovodík počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí na 10 °C a nechá stáť 1 hodinu. Vylúčený produkt sa kryštalizuje 2 krát zo zmesi metanol éter. Získa sa 1,15 g 5-(2,2-dichloracetoxi)-2-aminometyl-4H-pyran-4-on hydrobromid s t.t. 218 až 222 °C.

1H NMR spektrum (dimetylsulfoxid- d_6) = 6,52 (1H,s,CH) 6,68 (1H,s, H_3) 8,22 (1H,s, H_6) 8,65 (4H,bs,OH, NH_2).

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Deriváty 5-hydroxy-2-/hydroxymetyl/-4H-pyrán-4-onu všeobecného vzorca



kde R predstavuje fenyl substituovaný nezávisle netylovou skupinou alebo chlór, skupinu dichlormetyl, terc. butyl, etoxykarbonyl, 2,2,2-trichlor-1-formamido-etyl, /2-hydroxymetyl-4H-pyran-4-on-5-yl/-oxykarbonyl, R_1 predstavuje atóm vodíka alebo metylovú skupinu, n je 0 alebo 1 a R' predstavuje atóm brómu alebo chlóru, skupinu 2,4,5-tribromimidazol-1-yl, 1-pyridyl, skupina azido, hydroxy alebo skupinu všeobecného vzorca $NR_1R_2R_3$ kde R_1 až R_3 predstavuje vodík, alkyl C_1 až C_4 a ich soli ako hydrobromidy alebo hydrochloridy.

2. Spôsob prípravy derivátov podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že 0,9 až 1 molárnych dielov zlúčeniny všeobecného vzorca II



kde R' má vyššie uvedený význam, reaguje s 0,9 až 1,3 molárnymi dielmi reaktívneho derivátu kyseliny všeobecného vzorca III



kde R_1 , R a n majú vyššie uvedený význam, ako je chlorid alebo anhydrid pri teplote -15°C až 110°C po dobu 0,5 až 12 hodín.