



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

223875

(11) (B2)

[22] Přihlášeno 20 03 79

[21] [PV 1835-79]

[32] [31] [33] Právo přednosti od 22 03 78
[P 28 12 664.9]

Německá spolková republika

[40] Zveřejněno 28 01 83

[45] Vydáno 15 04 86

(51) Int. Cl.³

C 07 D 307/80

A 61 K 31/34

(72)

Autor vynálezu

GRIENGL HERFRIED, FOIDL GABRIELE, GRAZ (Rakousko)

(73)

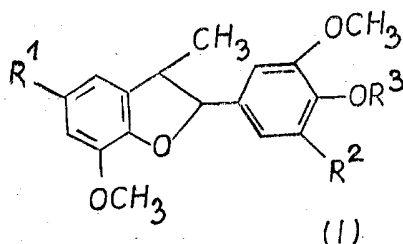
Majitel patentu

PHARMACEUTICAL LICENCES COMPANY LTD., PRANGINS, VAUD
(Švýcarsko)

(54) Způsob výroby dilignolům podobných sloučenin

1

Vynález se týká způsobu výroby dilignolům podobných sloučenin obecného vzorce I



kde znamená R^1 karboxylovou skupinu nebo skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, R^2 atom vodíku nebo methylovou skupinu popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou nebo znamená aminoskupinu popřípadě substituovanou jednou nebo dvěma alkylovými nebo hydroxyalkylovými, popřípadě karboxylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové, R^3 methylskupinu, avšak jen tehdy, značí-li R^1 karboxylovou skupinu ve formě soli s aminem s 1 až 4 atomy uhlíku, 2-dimethylaminoethylskupinu, hydrogensulfátovou nebo dihydrogenfosfátovou skupinu nebo též atom vodíku, avšak jen tehdy, není-li R^2 atomem vodíku, a jejich soli, zejména soli fyziologicky nezávadných.

2

Určité nové sloučeniny podobné dilignolům podle vynálezu jsou vhodné pro terapii jaterních onemocnění.

Jako lignoly se označují podle K. Freudenberg [Brennstoffchemie **44**, 328 (1963); Adv. Chem. Ser. **59**, 1 (1966)] oligomerní meziprodukty syntézy ligninu, které vznikají in vivo nebo in vitro při dehydrataci p-kumaralalkoholu, koniferylalkoholu nebo sinapinalkoholu, představující sloučeniny ze třídy derivátů styrenu.

Lignoly nedoznaly dosud žádného technického významu. Použití dilignolům podobných sloučenin se strukturou dostupnou způsobem podle vynálezu jako léčiv není známo. Rovněž nejsou známy způsoby výroby dilignolům podobných sloučenin předmětné struktury.

Úkolem vynálezu je najít jednoduchý a hospodárný způsob výroby dilignolům podobných sloučenin s cennými farmakologickými vlastnostmi.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli se podle vynálezu vyrábí tím způsobem, že se isoeugenol oxidačně dimerizuje v přítomnosti chloridu železitého ve vodném alkoholickém roztoku při 0 °C a popřípadě se fenolická hydroxylová skupina převede v přítomnosti hydroxidu draselného methyljodidem nebo N,N-dimethyl-2-chlorethylamo-

niumchloridem na příslušné ethery nebo se popřípadě převede oxychloridem fosforečným nebo kyselinou chlórsulfonovou v přítomnosti bázi na příslušné estery nebo se provede hydroxymethylace formaldehydem v alkalickém prostředí nebo aminomethylace formaldehydem a amoniakem substituovaným jednou nebo dvěma alkylovými, hydroxyalkylovými nebo karboxyalkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly nebo popřípadě oxiduje v acetonu manganistanem draselným a popřípadě volné sloučeniny převedou na soli nebo soli na volné sloučeniny nebo jiné soli.

Zpracování se provádí odfiltrováním produktů vypadlých z reakční směsi popřípadě po předcházejícím odstranění organického rozpouštědla ve vakuu. Čisté sloučeniny obecného vzorce I se připraví krystalizací.

Produkty dimerace isoeugenolu získané uvedeným způsobem lze podrobit chemickým přeměnám, což vede k dalším sloučeninám obecného vzorce I, jež vykazují zvlášť příznivé farmakologické a galenické vlastnosti pro použití jako účinných látek jaterních terapeutik.

K uvedeným chemickým přeměnám patří například éterifikace hydroxylových skupin alkylhalogenidy nebo dialkylsulfáty. Jako alkylační činidla přicházejí v úvahu zejména alkylchloridy nebo alkylbromidy s jedním nebo dvěma atomy uhlíku, které buď nejsou substituované, nebo mají na atomu uhlíku dosud nesubstituovaném halogenem nižší dialkylaminovou skupinu, zejména například 2-dimethylaminochloridhydrochlorid. Reakce se provádí ve vodném nebo alkoholickém prostředí. Dalšími možnými rozpouštědly jsou aceton, 2-butanon, cyklopentanon, 1,4-dioxan, benzen, toluen, xylen nebo chlorbenzen. Reakce probíhají v přítomnosti přebytku báze, k čemuž se hodí zejména podle rozpouštědla hydroxidy, alkoholáty nebo uhličitany lithné, sodné nebo draselné, avšak i silnější báze, jako hydrid sodný. Reakce se mohou provádět za teploty místnosti, avšak též za zvýšené teploty až k teplotě varu použitého rozpouštědla.

Dále přichází v úvahu esterifikace fenolických hydroxylových skupin v produktech dimerace isoeugenolu obecného vzorce I, popřípadě sloučenin získaných z nich další chemickou přeměnou, proveditelné reakcí halogenidů nebo anhydridů kyselin.

Příprava kyselých esterů kyseliny sírové, popřípadě jejich solí se provádí nejvýhodněji pomocí aduktů kysličníku sírového s terciárními bázemi jako triethylaminem, pyridinem nebo dimethylanilinem v přebytku jedné z bázi jako rozpouštědlem při teplotách mezi 0 °C a 80 °C s následným vlitím do vodných roztoků, popřípadě suspenzí uhličitany sodného, hydroxidu sodného, uhličitany draselného nebo hydroxidu barnatého a zahustěním ve vakuu.

K získání kyselých esterů kyseliny fosforečné, popřípadě jejich solí se uvedou v

reakci příslušné hydroxylové sloučeniny s oxychloridem fosforečným v přítomnosti terciárních aminů, výhodně pyridinu, 2,6-toluidinu, N,N-dimethylanilinu nebo triethylaminu v rozpouštědlech jako etheru, chloroformu, benzenu nebo toluenu nebo s přebytkem aminu jako rozpouštědlem při teplotách mezi -20 a 80 °C a pečlivě se odstraní veškerý těkavý podíl ve vakuu. Za účelem převedení na příslušné soli se přidá k takto získaným dichloridům esterů kyselin fosforečné vodný roztok nebo suspenze hydroxidů nebo uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, až se dosáhne hodnoty pH 8,5 a poté se buď zahustí ve vakuu, nebo vysráží přidávkem methanolu, ethanolu, 2-propanolu nebo acetonu.

Další skupinu chemických přeměn na produktech dimerace isoeugenolu zahrnuje elektrofilní substituce na aromatických kruzích, přičemž se získají nové sloučeniny s cennými farmakologickými vlastnostmi.

V této souvislosti je třeba uvést například hydroxymethylaci formaldehydem v alkalickém prostředí, aminoethylaci alifatickými aldehydy a primárními nebo sekundárními aminy, popřípadě aminokyselinami, aminoalkoholy. Nový substituent se při tomto postupu zavede do produktu dimerace isoeugenolu obecného vzorce I přednostně do ortopolohy, k již přítomné hydroxylové skupině, pokud tato poloha na jádru není obsazena.

Hydroxymethylace se provádí nejvýhodněji vodným nebo vodným ethanolovým (50/50) roztokem hydroxidu sodného nebo draselného jako rozpouštědlem (koncentrace hydroxidu 1 N až 6 N) a dvoj- až desateronásobným přebytkem vodného 35% roztoku formaldehydu při teplotách mezi 5 a 80 °C, přičemž činí reakční doba mezi 5 a 24 hodinami a zpracování se provádí obvyklým způsobem okyselením, extrakcí vhodným rozpouštědlem a překrystalováním.

Aminomethylace se provádí zahrátím produktů dimerace obecného vzorce I s ekvimolárními až trojnásobným množstvím aminu a aldehydu v rozpouštědlech jako methanolu, ethanolu nebo 2-propanolu při teplotách mezi 40 °C a teplotou varu rozpouštědla, přičemž reakční doba činí mezi 2 a 72 hodinami. Produkty vypadlé z reakční směsi se odfiltrují, jinak se zahustí ve vakuu k suchu. Příprava čistých sloučenin se provádí krystalizací popřípadě přes hydrochlorid.

Možnosti dalších přeměn existují pro sloučeniny obecného vzorce I, znamená-li R¹ skupinu -CH=CH-CH₃, oxidací, například manganistanem draselným, na karboxylovou skupinu.

K úspěšnému provedení této oxidační reakce je třeba převést hydroxylové skupiny, jež jsou popřípadě ve výchozí látce volné, na příslušné methylethery, například dimethylsulfátem ve vodném alkoholickém roz-

toku. Samotná oxidace se nejlépe provede v acetonu přidáváním manganistanu draselného po dávkách, jak například popsáno H. Erdtmannem v časopise Liebigs Annalen der Chemie ve svazku 503 (1933) na stránkách 283 až 294.

Pro terapeutické účely při onemocnění jater se mohou dilignolům podobné sloučeniny obecného vzorce I, pokud mají příslušné kyselé nebo bazické skupiny, použít též ve formě svých solí.

Jako soli sloučenin s kyselými skupinami přicházejí v úvahu především soli alkalických kovů, zejména lithia, sodíku nebo draslíku, nebo kovů alkalických zemin, zejména vápníku a hořčíku, jakož i soli s fyziologicky nezávadnými aminy jako N-methylglutaminem, glukosaminem, dimethylaminoethanolem, diethylaminoethanolem, diethanolaminem, ethanolaminem, hydroxyethylpiperazinem, ethylendiaminem nebo cholinem, nebo s bazickými aminokyselinami jako argininem, ornitinem, lysinem, karnitiinem nebo betainem.

Sloučeniny s bazickými skupinami se mohou použít zejména ve formě solí s anorganickými kyselinami jako kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou nebo fosforečnou nebo s fyziologicky nezávadnými organickými kyselinami jako kyselinou mravenčí, octovou, propionovou, jantarovou, glykolovou, mléčnou, jablečnou, vinnou, citrónovou, ethansulfonovou, hydroxyethansulfonovou, askorbovou, liponovou, asparagovou, α -ketoglutarovou, glukonovou, slizovou nebo thiazolindikarboxylovou.

Cenné vlastnosti dilignolům podobných sloučenin, jejichž způsob výroby je předmětem vynálezu, a jsou účinnou látkou v terapeutikách při onemocnění jater, lze prokázat farmakologickým výzkumem.

Standardními metodami zkoušení farmakologického účinku při experimentálním poškození jater jsou hexobarbitalový spánkový test, galaktosaminový test jakož i α -amanitinový test. Jsou mezi jinými popsány v práci G. Vogela a kol. uveřejněné v *Arzneimittelforschung*, svazek 25 (1975), na stránkách 82 až 89 a 179 až 188.

V hexobarbitalovém spánkovém testu byl porovnáván účinek dilignolům podobné sloučeniny trans-2,3-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuranu („dehydrodiisoeugenolu“) s účinkem známého jaterního preparátu sylimarinu. Za tím účelem obdržely krysy ve skupinách po 15 zvířatech 100 mg/kg testované sloučeniny v karboxymethylcelulóze intraperitoneálně a 90 minutu později 0,3 ml/kg chloridu uhličitého v olivovém olej pomocí jícnové sondy. 48 hodin později byly krysy narkotizovány intraperitoneálním podáním 70 mg/kg hexobarbitalu a stanovena doba spánku:

	min.
Chlorid uhličitý bez testovací sloučeniny	128
Kontrola (pouze hexobarbital)	83
Trans-2,3-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuran („dehydrodiisoeugenol“)	97
Sylimarin	115

Účinek trans-2,3-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methoxy-3-methoxyfenyl)-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuranu („dehydrodiisoeugenolu“) je vysoce výrazný ($p < 0,01$), účinek referenční sloučeniny sylimarinu naproti tomu statisticky nevýrazný.

V galaktosaminovém testu obdržely krysy ve skupinách po 15 zvířatech 100 mg/kg testované nové sloučeniny N-[5-(trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5(E)-propenylbenzofuran-2-yl)-2-hydroxy-3-methoxyfenylmethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamoniumchloridu a pro porovnání sylimarinu v tragantové suspenzi perorálně, o hodinu později intraperitoneálně 350 mg/kg galaktosaminhydrochloridu a 24 hodin později byly odebrány vzorky krve pro stanovení sérových enzymů GOT a GPT.

	GOT	GPT
Galaktosaminhydrochlorid bez testované sloučeniny	572	578
Kontrola	113	53
N-[5-(trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5(E)-propenylbenzofuran-2-yl)-2-hydroxy-3-methoxyfenylmethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamoniumchlorid	422	185
Sylimarin	794	225

Zejména u enzymu GPT byl účinek testované sloučeniny vysoce výrazný ($p < 0,01$) a jasně lepší než účinek sylimarinu.

V α -amanitinovém testu obdržely myši ve skupinách po 20 zvířatech 50 mg/kg N-[5-(trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5(E)-propenylbenzofuran-2-yl)-2-hydroxy-3-methoxyfenylmethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamoniumchloridu a pro porovnání sylimarinu intravenózně a o hodinu později 0,7 mg/kg α -amanitinu intraperitoneálně. Průběh úmrtnosti byl pozorován 7 dní. Sylimarin nevyvolal žádné snížení úmrtnosti oproti kontrolní skupině, u N-[5-(trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5(E)-propenylbenzofuran-2-yl)-2-hydroxy-3-methoxyfenylmethyl](2-hydroxyethyl)-N-methylamoniumchloridu činil naproti tomu podíl úmrtnosti pouze 20 %.

Toxikologický výzkum prokázal dobrou snášenlivost dilignolů a vpředu uvedených dilignolům podobných sloučenin.

Tak například činí LD₅₀ u kryš po perorálním podání pro trans-2,3-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-7-methoxy-3-methyl-5(E)-propenylbenzofuran („dehydrodiisoeugenol“) nad 16 g/kg, LD₅₀ pro N-[5-(trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5(E)-propenylbenzofuran-2-yl)-2-hydroxy-3-methoxyfenylmethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamoniumchlorid mezi 4 a 16 g/kg.

Dilignolům podobné sloučeniny jsou tedy cennými účinnými a vysoce aktivními látkami pro jaterní terapeutika.

Farmaceutické preparáty, obsahující dilignolům podobné sloučeniny jako účinné látky, jsou hodnotnými léčivy proti onemocnění jater a ochranné prostředky pro prevenci takových onemocnění. Dávkování účinné látky závisí na okolnostech individuálního případu, zejména na druhu poškození a přirozeně na způsobu aplikace, avšak denní dávky leží zpravidla mezi 10 a 1000 mg, především mezi 20 a 500 mg a přednostně mezi 25 a 250 mg aktivní látky. Farmaceutické preparáty obsahují dilignolům podobné sloučeniny ve volné formě nebo ve formě solí, zpravidla ve směsi s farmaceutickými anorganickými nebo organickými nosiči vhodnými pro enterální nebo parenterální, zejména orální, rektální nebo intravenózní aplikaci. Jako nosiče přicházejí v úvahu látky, které nereagují s účinnými látkami, například voda, želatina, laktosa, škrob, stearylalkohol, stearát hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, benzylalkohol, gumy, propylenglykoly, vazelína a jiné známé nosiče léčiv. Farmaceutické preparáty mohou být například ve formě tablet, dražé, kapslí, například želatinových kapslí, čípků, nebo v kapalné formě jako roztoky (například elixír, sirup), suspenzí nebo emulzí. Jsou popřípadě sterilované a/nebo obsahují pomocné látky jako konzervační prostředky, stabilizátory, smáčedla nebo emulgační činidla, látky zprostředkující rozpustnost nebo soli pro změnu osmotického tlaku nebo pufrů. Mohou obsahovat též jiné terapeuticky cenné látky. Farmaceutické preparáty se připravují obvyklými postupy.

Následující příklady objasňují blíže syntézu dilignolům podobných sloučenin.

Příklad 1

80 g oxidichloridu fosforečného, 14,5 g N,N-dimethylanilinu a 30 g trans-2,3-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-7-methoxy-3-methyl-5(E)-propenylbenzofuranu („dehydrodiisoeugenolu“) ve 400 ml absolutního toluenu se udržuje 12 hodin při teplotě místnosti a poté 3 hodiny při 70 °C, po ochlazení se vyloučený hydrochlorid N,N-dimethylanilinu oddělí a veškerý tekavý podíl se pečlivě odstraní ve vakuu při 60 °C. Ke zbylému viskóznímu oleji se přidá 400 ml destilované vody a při 60 °C se za stálého míchání přidá po dávkách tuhý uhličitán sodný, až se nepozoruje již vývin kysličníku uhličitě-

ho. Nechá se vychladnout na teplotu místnosti a přidávkem 2 N hydroxidu sodného se upraví pH roztoku na hodnotu 8,5. Poté se přidá za prudkého míchání 2 l 96% alkoholu, přičemž vznikne bílá vločkovitá sraženina, která se ihned oddělí od matečného louhu a vysuší ve vakuu nad P₄O₁₀. Po opakovaném srážení se získá 33 g dinatrium-4-[trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5(E)-propenylbenzofuran-2-yl]-2-methoxyfenylfosfátu; jemné hygroskopické krystaly, t. t. 185 až 187 °C (za rozkladu).

C₂₀H₂₁O₇PN₂ (450,16).

Vypočteno:

53,34 % C, 4,70 % H, 6,87 % P, 10,21 % Na.

Nalezeno:

52,91 % C, 4,92 % H, 6,43 % P, 10,02 % Na.

Příprava výchozího materiálu:

K roztoku 100 g (E)-isoeugenolu v 1,3 l 75% ethanolu se přidá 150 g chloridu železitého ve 400 ml vody a nechá 24 hodin stát při 0 °C. Vzniklá sraženina se odfiltruje a překrystaluje z ethanolu, přičemž se získá 53 g trans-2,3-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-7-methoxy-3-methyl-5(E)-propenylbenzofuranu („dehydrodiisoeugenolu“) jako bezbarvé krystaly; t. t. 132 až 133 °C.

Příklad 2

5 g trans-2,3-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-7-methoxy-3-methyl-5(E)-propenylbenzofuranu („dehydrodiisoeugenolu“) a 1,36 g N-methylglycinu v 50 ml ethanolu se po přidávku 1,22 ml 35% roztoku formaldehydu udržuje 16 hodin pod zpětným chladičem, přičemž se po 12 hodin přidá znovu stejné množství N-methylglycinu a formalinového roztoku. Po chlazení se nažloutlá sraženina oddělí a po překrystalování z vodného methanolu se získá 4,1 g N-[5-(trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5(E)-propenylbenzofuran-2-yl)-2-hydroxy-3-methoxyfenylmethyl]-N-methylglycinu; jemné bílé krystaly, t. t. 140,5 až 141,5 °C (za rozkladu).

C₂₄H₂₉O₆N (427,29).

Vypočteno:

67,40 % C, 6,86 % H, 3,28 % N.

Nalezeno:

67,13 % C, 6,73 % H, 3,21 % N.

Příklad 3

5 g trans-2,3-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-7-methoxy-3-methyl-5(E)-propenylbenzofuranu („dehydrodiisoeugenolu“), 0,9 g paraformaldehydu a 2,3 g 2-

-methylaminoethanolu v 60 ml absolutního ethanolu se udržuje 48 hodin při 65 °C, poté se odstraní rozpouštědlo ve vakuu a po krystalizaci zbytku z methylenchloridu/petroletheru (t. v. 60 až 80 °C) se získá 4 g N-[5-(trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuran-2-yl)-2-hydroxy-3-methoxyfenylmethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-N-methylaminu; jemné bezbarvé krystaly, t. t. 101 až 103 °C.

$C_{24}H_{31}O_5N$ (413,31).

Vypočteno:

69,68 % C, 7,58 % H, 3,39 % N.

Nalezeno:

69,59 % C, 7,51 % H, 3,17 % N.

Příklad 4

Pro přípravu hydrochloridu sloučeniny získané podle příkladu 3 se k roztoku 5 g N-[5-(trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuran-2-yl)-2-hydroxy-3-methoxyfenylmethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-N-methylaminu v 60 ml absolutního etheru přidá ekvimolární množství etherového roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vypadá sraženina se odsaje a promyje absolutním etherem. Získá se 8,8 g N-[5-(trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuran-2-yl)-2-hydroxy-3-methoxymethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamoniumchloridu; jemné, slabě nažloutlé, hygroskopické krystaly, t. t. 74 °C (za rozkladu).

$C_{24}H_{32}ClNO_5$ (449,77).

Vypočteno:

64,03 % C, 7,19 % H, 7,88 % Cl, 3,11 % N.

Nalezeno:

63,79 % C, 7,13 % H, 7,77 % Cl, 3,02 % N.

Pro přípravu aspargátu se přidá k roztoku 1 g N-[5-(trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuran-2-yl)-2-hydroxy-3-methoxyfenylmethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-methylaminu ve 25 ml ethanolu 0,32 g kyseliny L-asparagové v 15 ml horké vody. Udržuje se 2 hodiny na 70 °C a rozpouštědlo se odpaří na rotační odparce. Po vysušení ve vakuu se získá slabě nahnědlý amorfni zbytek N-[5-(trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuran-2-yl)-2-hydroxy-3-methoxyfenylmethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamoniumaspargátu.

Pro přípravu soli kyseliny liponové se přidá k roztoku 1 g N-[5-(trans-2,3-dihydroxy-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuran-2-yl)-2-hydroxy-3-methoxyfenylmethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-N-methylaminu v 50 ml methanolu 0,5 g kyseliny liponové, míchá se 2 hodiny k úplné homoge-

nizaci a po odpaření methanolu a vysušení se získá světlohnědý amorfni zbytek.

Příklad 5

3,8 g ornithinu se rozpustí ve 200 ml vody a přidá se roztok 10 g trans-2,3-dihydro-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-7-methoxy-3-methoxybenzofuran-5-karboxylové kyseliny ve 2 l ethanolu. Zpočátku čirý roztok se počne po asi 30 minutách kalit a vypadne objemná sraženina, která se po 2 hodinách odsaje, promyje 95% ethanolom a vysuší. Po překrystalování z vody/acetonu se získá 10 gramů bezbarvých krystalů L-ornithin-trans-2,3-dihydro-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-methoxy-3-methoxybenzofuran-5-karboxylátu, t. t. 192 až 193 °C (za rozkladu).

$C_{24}H_{32}N_2O_8$ (476,32).

Vypočteno:

60,46 % C, 6,79 % H, 5,88 % N.

Nalezeno:

60,19 % C, 6,66 % H, 5,79 % N.

Příprava výchozího materiálu:

Ke 40 g trans-2,3-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuranu v 800 ml 95% ethanolu se přidá 30 ml dimethylsulfátu a poté po částech za třepání celkem 48 ml 30% roztoku hydroxidu draselného, přičemž teplota nemá přestoupit 40 °C. Poté se míchá ještě 12 hodin při teplotě místnosti a nato zředí 1 l vody. Vzniklá sraženina se odsaje a promyje vodou. Po překrystalování z ethanolu se získá 34,8 g trans-2,3-dihydro-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuranu; t. t. 124 stupňů Celsia.

K 15 g tohoto methylovaného produktu ve 300 ml absolutního acetonu se přidá za míchání a chlazení ledem během 16 hodin v malých dávkách celkem 21 g manganistanu draselného, aceton se odpaří ve vakuu na rotační odparce, odparek se suspenduje v 600 ml vody a zavádí kysličník siřičitý až do sežloutnutí roztoku, přičemž kysličník manganičitý přejde do roztoku a vypadne nová vločkovitá sraženina. Ta se oddělí, promyje vodou, digeruje 600 ml 10% hydroxidu sodného, odstředí od nerozpustného zbytku a zbytek se digeruje opět čtyřikrát po 200 ml vody. Spojené vodné alkalické fáze se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a po překrystalování nejdříve z ethylacetátu/petroletheru (t. v. 60 až 80 °C) a pak z ledové kyseliny octové se získá 6,4 g trans-2,3-dimethoxyfenyl)-7-methoxy-3-methylbenzofuran-5-karboxylové kyseliny; t. t. 135 až 136 °C.

K uvolnění L-ornithinu se vpraví příslušný hydrochlorid na sloupec iontoměniče

(Amberlit 120 v NH_4^+ -formě), eluuje poté 5% amoniakem a veškerý těkavý podíl se odpaří ve vakuu.

Pro přípravu soli s L-argininem se přidá k roztoku 5,1 g L-argininu ve 200 ml vody 10 g trans-2,3-dihydro-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-7-methoxy-3-methylbenzofuran-5-karboxylové kyseliny v 500 ml 90% ethanolu. Ohřívá se 2 hodiny na 60 °C a poté se odstraní rozpouštědlo ve vakuu, přičemž zbude slabě nažloutlý krystalický odparek L-arginin-trans-2,3-dihydro-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-7-methoxy-3-methylbenzofuran-5-karboxylátmonohydrátu, t. t. 130 až 135 °C.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (536,40).

Vypočteno:

55,93 % C, 6,78 % H.

Nalezeno:

55,56 % C, 6,82 % H.

Pro přípravu soli s cholinem se přidá k 4,1 g cholinchloridu ve 150 ml absolutního ethanolu za míchání 1,6 g KOH v 6 ml vody, po 2 hodinách zfiltruje od vypadlého KCl a tento promyje absolutním ethanolom. K roztoku se přidá po kapkách 10 g kyseliny trans-2,3-dihydro-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-7-methoxy-3-methylbenzofuran-5-karboxylové v 500 ml absolutního ethanolu a udržuje se pak 1 hodinu na 65 °C. Poté se zahustí ve vakuu a po přidání diethyletheru se získá 17 g cholin-trans-2,3-dihydro-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-7-methoxy-3-methylbenzofuran-5-karboxylátmonohydrátu; t. t. 163 až 165 °C.

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (465,38).

Vypočteno:

61,89 % C, 7,59 % H.

Nalezeno:

61,84 % C, 7,48 % H.

Příklad 6

Pod dusíkem se rozpustí 10 g trans-2,3-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuranu ve 400 ml 2 N hydroxidu draselného a přidá se 37 ml 35% roztoku formaldehydu. Poté se udržuje 24 hodin na 75 °C a přidá během této doby ještě dvakrát stejné množství roztoku formaldehydu. Po ochlazení se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou až k dosažení hodnoty pH 4, extrahuje se etherem, etherová fáze se promyje vodou, 5% roztokem NaHCO_3 ve vodě a vysuší nad Na_2SO_4 . Olej zbylý po odstranění etheru se překrystaluje z methylenchloridu/petroetheru (t. v. 60 až 80 °C) a získá se 7 g 5-[trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuran-2-yl]-2-

-hydroxy-3-methoxybenzylalkoholu, t. t. 117 až 119 °C.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (356,24).

Vypočteno:

70,74 % C, 6,80 % H.

Nalezeno:

70,93 % C, 6,67 % H.

Příklad 7

Rozpustí se 15 g trans-2,3-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuranu („dehydrodiisoeugenolu“) při 80 °C ve 150 ml absolutního toluenu a přidá 9,3 g N,N-dimethyl-2-chlorethylaminhydrochloridu a 15,5 g KOH v tuhé formě. Po 6 hodinách při 80 °C se nechá roztok vychladnout, dekantuje od tuhého KOH, promyje toluenový roztok od zbytků KOH a po vysušení nad síranem sodným se rozpouštědlo oddělí ve vakuu. Po krystalizaci zbytku ve vakuu se ještě přítomný nekrystalický podíl rozpustí v benzinu. Získá se 11,2 g N-[5-(trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuran-2-yl)]-2-(2-methoxyfenoxy)-ethyl-N,N-dimethylaminu; jemně slabě nažloutlé krystaly, t. t. 58 až 60 °C.

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}$ (397,22).

Vypočteno:

72,49 % C, 7,88 % H, 3,52 % N.

Nalezeno:

72,29 % C, 7,91 % H, 3,39 % N.

Pro přípravu hydrochloridu sloučeniny vyrobené podle příkladu 7 se přikape k roztoku 10 g N-[5-(trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuran-2-yl)-2-(methoxyfenoxy)-ethyl]-N,N-dimethylaminu ve 200 ml absolutního etheru ekvimolární množství etherového roztoku kyseliny chlorovodíkové. Přítom získaná, částečně nekrystalická sraženina krystaluje během 24 h úplně, odsaje se a promyje absolutním etherem. Získá se 10,0 g N-[5-(trans-2,3-dihydro-7-methoxy-3-methyl-5-(E)-propenylbenzofuran-2-yl)-2-(2-methoxyfenoxy)ethyl]-N,N-dimethylamoniumchloridu, jemně slabě nažloutlé hygroskopické krystaly, t. t. 135,5 — 137 °C.

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClNO}_4$ (433,78)

Vypočteno:

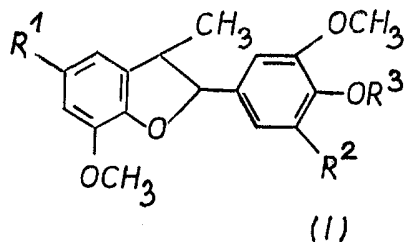
66,39 % C, 7,45 % H, 3,23 % N, 8,17 % Cl.

Nalezeno:

66,20 % C, 7,36 % H, 3,20 % N, 8,31 % Cl.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby dilignolům podobných sloučenin obecného vzorce I



kde znamená R^1 karboxylovou skupinu nebo skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, R^2 atom vodíku nebo methylovou skupinu, která je popřípadě substituována hydroxylovou skupinou nebo znamená aminoskupinu, popřípadě substituovanou jednou nebo dvěma alkylovými nebo hydroxyalkylovými, popřípadě karboxyalkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, R^3 methylskupinu, avšak jen tehdy, značí-li R^1 karboxylovou skupinu ve formě soli s aminem s 1 až 4 atomy uhlíku,

2-dimethylaminoskupinu, hydrogensulfátovou nebo dihydrogenfosfátovou skupinu nebo též atom vodíku, avšak jen tehdy, není-li R^2 atomem vodíku, a jejich soli, zejména soli fyziologicky nezávadných, vyznačující se tím, že se isoeugenol oxidačně dimerizuje v přítomnosti chloridu železitého ve vodném alkoholickém roztoku při 0°C a popřípadě se fenolická hydroxylová skupina převede v přítomnosti hydroxidu draselného methyljodidem nebo N,N-dimethyl-2-chlorethylamoniumchloridem na příslušné ethery nebo se popřípadě převede oxychloridem fosforečným nebo kyselinou chlorsulfonovou v přítomnosti bází na příslušné estery nebo se provede hydroxymethylace formaldehydem v alkalickém prostředí nebo aminomethylace formaldehydem a amoniakem substituovaným alkylovými, hydroxyalkylovými nebo karboxyalkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu nebo popřípadě oxiduje v acetonu manganistanem draselným a popřípadě volné sloučeniny převedou na soli nebo soli na volné sloučeniny nebo jiné soli.