



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 46674

cof d 5/44 24
Kl. 12 q, 25
Kl. internat. C 07 d 5/44 MS

F. Hoffmann-La Roche & Co.*)
Aktiengesellschaft
Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania spirocyklicznych ketoalkoholi

Patent trwa od dnia 10 lutego 1961 r.

Pierwszeństwo: 12 luty 1960 r. (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania ketoalkoholi spirocyklicznych o ogólnym wzorze 1, jak również ich estrów i eterów, przy czym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznaczają wodór, grupę alkilową, chlorowcoalkilową, alkoksylową, hydroksylową lub chlorowcową, R_5 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, a R_6 oznacza niższą grupę alkilową.

Sposób ten charakteryzuje się tym, że spirocykliczny keton o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 do R_6 posiadają wyżej podane znaczenie, redukuje się wodorkiem metalu alkalicznego i metalu, a powstały ketoalkohol ewentualnie przeprowadza znanym sposobem w ester lub eter.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Arnold Brossi, Max Gerecke i Emilio Kyburz.

W wyżej podanych wzorach jako grupy alkilowe brane są przede wszystkim pod uwagę niższe grupy alkilowe, jak na przykład grupy metylowe, etylowe, propylowe, izopropylowe, butylowe, proste lub rozgałęzione grupy heksylowe. Jako grupę chlorowcoalkilową można brać pod uwagę np. grupę chlorowcometylową, taką jak trójfluorometylową. Grupą alkoksylową może być np. grupa metoksylowa, etoksylowa, propoksylowa lub butoksylowa. Jako chlorowiec występować może fluor, chlor, brom lub jod.

Przez estryfikację ketoalkoholu zostaje podstawiony wodór grupy hydroksylowej przez grupę acylową. Grupę acylową może tu stanowić grupa alkanoilowa np. acetylowa, propionylowa, butyrylowa, piwaloilowa, oksalilowa; lub też grupa alkenoilowa np. rodniki kwasów akrylowego, krotonowego, undecynelowe-

go; lub też grupa aroilowa np. grupa benzoilowa; lub podstawiona grupa benzoilowa jak np. p-hydroksybenzoilowa względnie p-nitrobenzoilowa; lub też grupa aralkanilowa np. reszta kwasu fenyllooctowego lub arylooksyalkanilowa, np. fenoksyacetylowa.

Przez zeterowanie ketoalkoholu atom wodoru grupy hydroksylowej podstawiony zostaje grupą alkilową lub alkoksylową lub aryłową, przy czym grupą aryłową może być grupa fenylowa lub podstawiona grupa fenylowa.

Stosowane jako materiał wyjściowy dwuketonny spirocykliczne o wzorze 2 są związkami częściowo znanymi. Na przykład prawoskrętny związek, w którym R_1 i R_3 oznaczają grupy metoksyłowe, R_2 oznacza wodór, R_4 oznacza atom wodoru, a R_5 i R_6 oznaczają grupy metylowe, jest naturalnym antybiotykiem zwanym grizeofulwiną. Związki o wzorze 2 można ponadto wytworzyć przez połączenie 2-karballkoksykumaran-3-on o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 do R_4 posiadają znaczenie podane przy wzorze 1, a R_7 oznacza niższą grupę alkilową, z ewentualnie β -alkilowanym metylowinyloketonem, cyklizację powstałego związku przyłączeniowego i przeprowadzenie otrzymanego spirocyklicznego trójketonu w eter enolowy. Jeżeli reakcję przyłączenia przeprowadza się z β -alkilowanym metylowinyloketonem, to w surowcach używanych do reakcji występują dwa centra asymetrii. Oczekiwać więc można powstania dwóch izomerycznych racematów, które przed redukcją według wynalazku można rozdzielić znanymi sposobami, np. przez krystalizację lub chromatografię. Alkilowanie spirocyklicznych trójketonów, które przeprowadza się w ostatnim stadium otrzymywania surowców wyjściowych, jest na skutek obecności konfiguracji β -dwuketonowej powodem powstawania dwóch izomerycznych eterów enolowych, mianowicie ewentualnie podstawionego 2' - alkoksy-griz - 2' - en - 3, 4' - dionu i ewentualnie podstawionego 4' - alkoksy-griz - 3' - en - 2', 3-dionu, które przed przeprowadzeniem sposobu według wynalazku można rozdzielić na przykład przez frakcjonowaną krystalizację lub chromatografię.

Również 2-karballkoksykumaran - 3 ony o ogólnym wzorze 3, których używa się do otrzymywania surowców wyjściowych są częściowo nowymi połączeniami, które można otrzymać znanymi sposobami. Jeden z nich np. polega na tym, że kwas salicylowy, ewentual-

nie podstawiony w pierścieniu aromatycznym, najpierw się estryfikuje a następnie w obecności alkalicznego środka kondensującego wprowadza w reakcję z estrem chlorowcooctowym, a otrzymany dwuester poddaje cyklizacji według Dieckmanna.

Redukcję według wynalazku przeprowadza się, stosując wodorek metalu alkalicznego i innego metalu, np. wodorek litowo-glinowy, wodorek litowo-borowy, wodorek sodowo-borowy lub wodorek potasowo-borowy, korzystnie w odpowiednim rozpuszczalniku, np. alkoholu takim, jak metanol, etanol lub też w cyklicznym eterze takim, jak czterohydrofuran, dioksan itd., lub też w odpowiednim środowisku wodnym. Szczególnie dobrze prowadzi się redukcję za pomocą wodoru sodowo-borowego z metanolu i przy temperaturze pokojowej.

Przez redukcję grup ketonowych do hydroksylowych powstaje nowe centrum asymetrii. Mogą więc powstać nowe stereoizomery. Wynalazek obejmuje sposób wytwarzania wszystkich możliwych stereoizomerów.

Spirocykliczne ketoalkohole, które nazywa się też ketoallyloalkoholami, można ewentualnie przeprowadzać znanymi sposobami w odpowiednie ketoestry za pomocą środków acylujących, np. kwasów karboksylowych, bezwodników kwasów karboksylowych lub chlorków tych kwasów. Ketoestry te przez reakcję z alkoholami dają odpowiednie ketoetery. Korzystnymi środkami estryfikującymi są bezwodnik kwasu octowego w pirydynie lub chlorek kwasu piwalinowego w pirydynie. Etery ketoalkilowe można otrzymać również wprost przez reakcję ketoalkoholu z halodkiem alkilowym, np. jodkiem metylu, w obecności środka wiążącego kwasy, np. metylanu sodu.

Ketoalkohole otrzymane sposobem według wynalazku, jak również ich estry i etery wyróżniają się działaniem przeciw grzybicy, małą szkodliwością dla organizmu ludzkiego i małą toksycznością. Z tych powodów mogą one znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze lub półprodukty do otrzymywania środków leczniczych.

Przykład I. 15 g grizeofulwiny zawiesza się w 1,2 litra absolutnego metanolu i redukuje w temperaturze pokojowej podczas mieszania 3 g wodoru sodowo-borowego. Po

jednogodzinnym mieszanii otrzymuje się przezroczysty roztwór. Po dalszym godzinnym mieszanii dodaje się 700 ml wody z lodem i zakwasza 2 n kwasem solnym do wartości pH = 6. Następnie zagęszcza się w próżni w temperaturze 50°C do objętości 1 litra i rozcieńcza tak powstały koncentrat 1 litrem wody. Wytrącony krystaliczny osad odsącza się i przekrystalizowuje z 150 ml metanolu. Otrzymuje się 14,5 g (+) - 7 - chloro - 4, 6, 2' - trójmetoksy - 6' - metylo-griz - 2' - en - 4' - ol - 3 - onu topniejącego w temperaturze 167°C (przy uprzednim spiekaniu) $[\alpha]_D = +164^\circ$ (Aceton; $c = 0,85$).

Przykład II. Ketoalkohol otrzymany w przykładzie I można uzyskać również w następujący sposób:

355 mg grizeofulwiny rozpuszcza się w 20 ml absolutnego czterohydrofuranu i wkrapla powoli do zawiesiny 44 mg wodoru litowo-glinowego w 12 ml absolutnego czterohydrofuranu. Następnie ogrzewa się do wrzenia w ciągu 2½ godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym postępując w sposób opisany w przykładzie I otrzymuje się 360 mg surowego produktu redukcji, który po przekrystalizowaniu z metanolu jest identyczny z produktem końcowym otrzymanym w przykładzie I.

Przykład III. 15 g (+) - 7 - chloro - 4, 6, 2' - trójmetoksy - 6' - metylo-griz - 2' - en - 4' - ol - 3 - onu (otrzymanego według przykładu I) rozpuszcza się w 200 ml pirydyny i dodaje 200 ml bezwodnika kwasu octowego. Mieszaninę pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się podczas mieszania do 4 litrów wody z lodem i miesza w dalszym ciągu 1 godzinę. Wytrącony krystaliczny osad odsącza się na lejku Büchnera, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się czysty (+) - 4' - acetoksy - 7 - chloro - 4, 6, 2' - trójmetoksy - 6 - metylo-griz - 2' - en - 3 - on. Wydajność 15,5 g. Temperatura topnienia 205—206°C. $[\alpha]_D = +117^\circ$ (aceton, $c = 1,0$).

Przykład IV. Sposobem opisanym w przykładzie III można otrzymywać przy zastosowaniu bezwodnika kwasu propionowego i pirydyny (+) - 7 - chloro - 4, 6, 2' - trójmetoksy - 6' - metylo - 4' - propionylooksy-griz - 2' - en - 3 - on, o temperaturze topnienia 185—186°C; $[\alpha]_D = +94^\circ$ (aceton, $c = 1,02$).

Przykład V. 3 g (+) - 7 - chloro - 4, 6, 2' - trójmetoksy - 6' - metylo-griz - 2' - en - 4' - ol - 3 - onu (otrzymanego według przykładu I) rozpuszcza się w 60 ml pirydyny i dodaje, w temperaturze 0°C powoli 11 ml chloru benzoilu. Po pozostawieniu w ciągu 20 godzin w temperaturze pokojowej wlewa się mieszaninę do wody z lodem, ekstrahuje benzenem i roztwór benzenowy przemywa najpierw 1 n kwasem solnym, a następnie nasyconym roztworem sody oraz wodą. Pozostałość otrzymaną po zagęszczeniu roztworu benzenowego przekrystalizowuje się z metanolu, uzyskując 2 g surowego (+) - 4' - benzoiloksy - 7 - chloro - 4, 6, 2' - trójmetoksy - 6' - metylo-griz - 2' - en - 3 - onu, który po 3-krotnym przekrystalizowaniu z metanolu topnieje w temperaturze 190-191°C; $[\alpha]_D = +95^\circ$ (aceton, $c = 1,0$).

Według tych samych danych można otrzymać przy użyciu chlorku piwaloilu i chlorku fenoksy-acetylu następujące związki:

(+) - 7 - chloro - 4, 6, 2' - trójmetoksy - 6' - metylo - 4' - piwaloiloksy-griz - 2' - en - 3 - on. Temperatura topnienia 192°C; $[\alpha]_D = +81^\circ$ (aceton, $c = 1,0$).

(+) - 7 - chloro - 4, 6, 2' - trójmetoksy - 6' - metylo - 4' - fenoksyacetoksy-griz - 2' - en - 3 - on; temperatura topnienia 156—157°C; $[\alpha]_D = +89^\circ$ (aceton, $c = 0,8$).

Przykład VI. 355 mg (+) - 7 - chloro - 4, 6, 2' - trójmetoksy - 6' - metylo-griz - 2' - en - 4' - ol - 3 - on (otrzymanego według danych z przykładu I) i 138 mg kwasu p-hydroksybenzoesowego rozpuszcza się w 2 ml dwumetyloformamidu. Do tej mieszaniny dodaje się roztwór 226 mg decyloheksylokarbodiimidu w 1 ml dwumetyloformamidu. Po pozostawieniu w ciągu nocy odsącza się utworzony decyloheksylomocznik, zagęszcza ług macierzysty, rozpuszcza pozostałość w eterze, przemywa najpierw wodnym roztworem dwuwęglanu sodu i ekstrahuje utworzony produkt reakcji rozcieńczonym ługiem sodowym, o temperaturze 0°C. Tak uzyskany wyciąg w roztworze wodorotlenku sodu zakwasza się i uwolniony ester rozpuszcza się w eterze. Po wysuszeniu nad siarczanem sodu i zagęszczeniu, krystalizuje się otrzymaną pozostałość z estru etylowego kwasu octowego. Tym sposobem otrzymuje się 260 mg (+) - 7 - chloro - 4' - (p-hydroksybenzoiloksy) - 4, 6, 2' - trój-

metoksy - 6' - metylo-griz - 2' - en - 3 - onu, o temperaturze topnienia 166—167°C; $[\alpha]_D^{20} = +143^\circ$ (aceton, $c = 0,07$).

Przykład VII. 300 mg racemicznego 7 - chloro - 4, 6, 2' - trójmetoksy - 6' - metylo-griz - 2' - en - 3, 4' - dionu (temperatura topnienia 250—262°) rozpuszcza się w 100 ml metanolu i redukuje sposobem podanym w przykładzie I. Po zagęszczeniu produktu redukcji w próżni dodaje się do pozostałości wodę, produkt redukcji odsąca i przekrystalizowuje z estru etylowego kwasu octowego. Otrzymuje się 220 mg racemicznego 7 - chloro - 4, 6, 2' - trójmetoksy - 6' - metylo-griz - 2' - en - 4' - ol - 3 - onu, o temperaturze topnienia 244—246°C. Temperatura topnienia mieszaniny surowca wyjściowego i produktu końcowego wykazuje wyraźną depresję.

Według tych danych można również otrzymać racemiczny 4, 6, 2' - trójmetoksy-griz-2' - en - 4' - ol - 3 - on, o temperaturze topnienia 163—164°C przez redukcję 4, 6, 2' - trójmetoksy - griz - 2' - en - 3, 4' - dionu (temperatura topnienia 162—163°C). Na podstawie chromatografii w cienkich warstwach mamy tu do czynienia z alkoholem występującym w postaci mieszaniny dwóch stereoisomerycznych racematów.

Stosowany jako materiał wyjściowy racemiczny 7-chloro-4, 6, 2' - trójmetoksy - 6' - metylo-griz - 2' - en - 3, 4' - dion może być otrzymywany przez przyłączenie 2-karbometoksy - 7 - chloro - 4, 6-dwumetoksykumaran-3-onu (temperatura topnienia 146—149°C) do metylopropenyloketonu w roztworze metanolemym w obecności wodorotlenku benzylotrójmetyloamonowego i przez cyklizację topniejącego w temperaturze 185°C racematu 2-karbometoksy - 2- (1' - metylo - 3' - keto - n - butylo) - 4, 6-dwumetoksy - 7 - chloroku-maran-3-onu w metanolemym roztworze w obecności metylanu sodu. Otrzymany produkt cyklizacji, o temperaturze topnienia 233—235°C, metyluje się następnie za pomocą dwuazometauu w roztworze metanolemym, uzyskując w ten sposób produkt wyjściowy.

2-karbometoksy-7-chloro-4, 6-dwumetoksykumaran-3-on można otrzymywać na przykład z kwasu 3-chloro-4, 6-dwumetoksy-salicylowego poprzez ester metylowy (temperatura topnienia 185—186°C) i po reakcji tego ostatniego z estrem bromooctowym uzyskuje się ester metylowy

kwasu 2-(karbometoksy-metoksy)-3-chloro-4, 6-dwumetoksybenzoesowego (temperatura topnienia 80—81°C), który poddaje się cyklizacji.

Stosowany jako produkt wyjściowy 4, 6, 2'-trójmetoksy-griz-2'-en-3, 4'-dion można analogicznie do wyżej podanych sposobów otrzymywać z 2-karbometoksy-4, 6-dwumetoksy-kumaran-3-onu przez przyłączenie tego ostatniego do metylo-winyloketonu, cyklizację produktu przyłączenia, o temperaturze topnienia 117—119°C i metylowanie produktu cyklizacji, o temperaturze topnienia 204—206°C.

Przykład VIII. 2 g (+) - 4' - acetoksy-7-chloro-4, 6, 2'-trójmetoksy-6'-metylo-griz-2'-en-3-onu (otrzymanego według sposobu podanego w przykładzie III) rozpuszcza się w 200 ml metanolu i ogrzewa do wrzenia w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu rozpuszczalnika przekrystalizowuje się pozostałość z metanolu. Otrzymuje się (+)-7-chloro-4, 6, 2', 4'-czterometoksy-6' -metylo-griz-2' -en-3-on, o temperaturze topnienia 201—203°C; $[\alpha]_D^{20} = +189^\circ$ (aceton; $c = 0,8$).

Ten sam produkt otrzymuje się przez działanie na (+)-7-chloro-4, 6, 2'-trójmetoksy-6'-metylo-griz-2'-en-4'-ol-3-on (otrzymany według przykładu I) jodkiem metylu w metanolu w obecności metylanu sodu.

Przykład IX. 12 g (+)-7-chloro-4, 6, 2'-trójmetoksy-6' -metylo-griz-2' -en-4' -ol-3-onu (otrzymanego według przykładu I) rozpuszcza się w 240 ml pirydyny i dodaje w temperaturze 0°C powoli 16 ml chlorku kwasu undecylenowego. Po mieszanii w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej wylewa się całość do wody z lodem i wylugowuje za pomocą estru etylowego kwasu octowego. Roztwór w estrze etylowym kwasu octowego przemywa się najpierw 1 n kwasem solnym, następnie wodnym roztworem sody oraz wodą i suszy nad siarczanem sodu, a następnie zagęszcza. Oleista pozostałość zostawia się po pewnym czasie. Pozostałość tę prze-mywa się w celu oczyszczenia 200 ml eteru nftowego. Otrzymuje się 11 g czystego (+)-7-chloro-4, 6, 2'-trójmetoksy-6'-metylo-4'-undecenoyloksy-griz-2'-en-3-onu, o temperaturze topnienia 84—85°C; $[\alpha]_D^{20} = +81^\circ$ (aceton, $c = 1,15$).

Przykład X. 15 g (+)-7-chloro-4, 6, 2'-trójmetoksy-6'-metylo-griz-2'-en-4'-ol-3-onu (otrzy-manego według przykładu I) rozpuszcza się w 300 ml pirydyny i dodaje w temperaturze 0°C 3 g chlorku p-nitrobenzoilu. Po dwugodzinnym

mieszaniu całość wlewa się do wody z lodem, mieszaninę wylugowuje się estrem etylowym kwasu octowego, ekstrakt przemywa 1 n kwasem solnym, wodnym roztworem sody, a następnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza. Otrzymuje się 14 g (+)-7-chloro-4, 6, 2'-trójmetoksy-6'-metylo-4'-(p-nitrobenzoyloksy)-griz-2'-en-3-onu, który przekształca się z mieszaniny acetonu i eteru izopropylowego. Temperatura topnienia 160°C (zestala się ponownie i ponownie topnieje w temperaturze około 200°C); $[\alpha]_D = +78^\circ$ (aceton, c = 1,13).

Zastrzeżenia patentowe

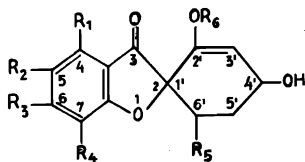
1. Sposób wytwarzania spirocyklicznych ketoalkoholi o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 , oznaczają wodór, grupę alkilową, chlorowcoalkilową, alkoksylową, hydroksylową lub chlorowiec, R_5 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, a R_6 oznacza niższą grupę alkilową jak również ich estrów i eterów, znamieny tym, że spirocy-

kliczny keton o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 do R_6 posiadają wyżej podane znaczenie, redukuje się wodorkiem metalu alkalicznego i innego metalu, a powstały ketoalkohol ewentualnie przeprowadza znany sposóbem w ester lub eter.

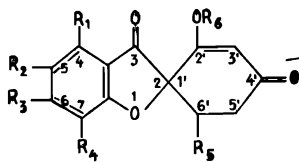
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że redukcję prowadzi się w rozpuszczalniku.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym, że redukcję prowadzi się za pomocą wodorku sodowo-borowego w metanolu.
4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że ketoeter wytwarza się przez acylowanie (+)-7-chloro-4, 6, 2'-trójmetoksy-6'-metylo-griz-2'-en-4'-ol-3-onu za pomocą bezwodnika kwasu octowego lub haloidku kwasu piwalinowego.

F. Hoffmann - La Roche & Co
Aktiengesellschaft

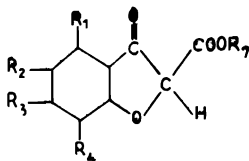
Zastępca: dr Andrzej Au-
rzczyński patentowy



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3