



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

221353
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 211/82
C 07 D 211/80

[22] Přihlášeno 22 09 81
[21] (PV 6983-81)

[40] Zveřejněno 15 09 82

[45] Vydáno 15 02 86

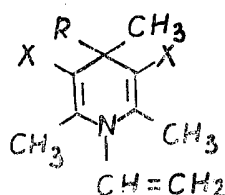
(75)
Autor vynálezu

PALEČEK JAROSLAV ing. CSc., PRAHA, PAVLÍK MANFRED ing.,
KRAVAŘE, KUTHAN JOSEF prof. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob výroby 1-vinyl-1,4-dihydropyridinových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby 1-vinyl-1,4-dihydropyridinových derivátů obecného vzorce I



(I)

kde

R značí vodík nebo alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

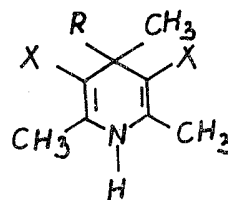
X značí CN skupinu nebo COOR¹ skupinu, kde R¹ je alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

1-Substituované-1,4-dihydropyridinové deriváty jsou používány jako scintilátory v přístrojích pro detekci jaderného záření (Čs. pat. spisy 141 300 /1971/, 160 780 /1975/, 168 272 /1977/, 191 477 /1978/, 159 682 /1975/, Chem. průmysl 30/55 473 /1980/). Doposud jsou užívány organické scintilátory (viz

2

Briks, J. B.: v knize The Theory and Practise of Scintillation Counting, London 1964) ve formě monokrystalů nebo na bázi kapalných nebo tuhých roztoků včetně polymerů a kopolymerů.

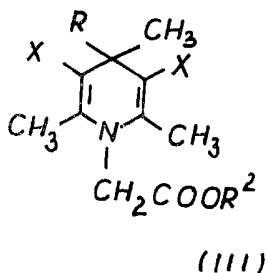
Způsob podle vynálezu navazuje na známou vysokou scintilační účinnost 1,4-dihydropyridinových derivátů v krystalickém stavu a popisuje způsob výroby doposud nepopsaných 1-vinyl-1,4-dihydropyridinových derivátů obecného vzorce I vhodných ke kopolymeraci pro tvorbu pevného roztoku. Jako výchozí sloučeniny slouží snadno dostupné, v poloze 1 nesubstituované deriváty, obecného vzorce II



(II)

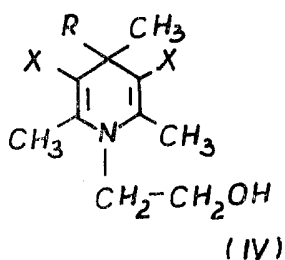
kde

R a X mají shora uvedený význam, které se postupným působením hydridu nebo amidu alkalického kovu a monohalogenoctanu alkylnatého $\text{HlgCH}_2\text{COOR}^2$, kde Hlg značí chlor, brom, nebo jod a R^2 značí alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku převedou na ester obecného vzorce III,



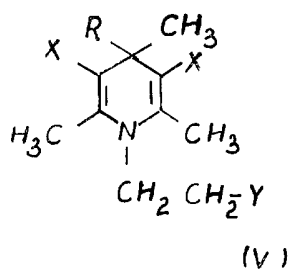
kde

R, R^2 a X mají shora uvedený význam. Tato reakce se provádí v prostředí aprotických polárních rozpouštědel jako dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo hexamethylfosfortriamid při teplotě 10 až 60 °C, přičemž molový poměr reakčních složek je 1:1 — 1,5:1 — 2. Z esteru obecného vzorce III se redukcí komplexním hydridem (lithiumaluminiumhydridem, natriumborohydridem, natrium bis-/methoxyethoxy/aluminiumhydridem) připraví v téměř kvantitativním výtěžku alkohol obecného vzorce IV



kde

R a X mají shora uvedený význam. V dalším reakčním stupni se převede alkohol obecného vzorce IV působením substituovaného fenylsulfonylchloridu v prostředí terc.aminu, jako pyridinu nebo triethylaminu na sulfoester, nebo působením halogenačních činidel, jako thionylchloridu, bromidu fosforečného, na halogenderivát obecného vzorce V,



kde

R a X mají shora uvedený význam a Y značí chlor, brom, jod nebo $\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Z}$ skupinu, kde Z značí vodík, methyl nebo brom.

Halogenderivát obecného vzorce V lze také připravit ze sulfoesteru působením bezvodého halogenidu alkalického kovu v prostředí dialkylketonu několikahodinovým zahříváním reakční směsí.

Následující eliminací sloučeniny HY z látky obecného vzorce V působením sodného nebo draselného alkoholátu nižšího alkoholu (C_1 až C_4) při teplotě 40 až 130 °C nebo vodně-alkoholického roztoku hydroxidu alkalických kovů byl získán 1-vinyl-1,4-dihydropyridinový derivát obecného vzorce I. Uvedené látky jsou krystalické a snadno se čistí krystalizací.

Způsob podle vynálezu přináší jednoduchou syntézu doposud nepopsaných látek, s vysokými výtěžky v jednotlivých stupních syntézy. Nevyžaduje složitých aparatur a použité chemikálie jsou z hlediska bezpečnosti práce nezávadné.

Způsob podle vynálezu je ilustrován na několika příkladech, které žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

Příklad 1

3,5-Dikyan-1-ethoxykarbonyl-2,4,4,6-tetramethyl-1,4-dihydropyridin
(vzorec III, $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{CN}$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$)

K roztoku 10 g 3,5-dikyan-2,4,4,6-tetramethyl-1,4-dihydropyridinu v 50 ml dimethylformamidu bylo přidáno při teplotě 0 až 10 °C za intenzivního míchání po částech 2 g hydridu sodného (80% suspence v parafinovém oleji). Po 1 hodině míchání při teplotě 30 až 40 °C byla směs ochlazená, přikapána 10,7 g bromoctanu ethylnatého

a potom zahříváno 4 hodiny na teplotu $30 \pm 10^\circ\text{C}$. Reakční směs byla rozložena 100 ml ledové vody, vyloučený pevný produkt odsát a vodná fáze extrahována etherem, ve kterém byl rozpuštěn i pevný podíl produktu. Po vysušení etherického roztoku síranem sodným byla rozpouštědla odpařena a krystalizací bylo získáno 70 % produktu obecného vzorce III ($R = \text{CH}_3$, $X = \text{CN}$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$) s t. t. 98 až 100°C , jehož struktura je v soulase s interpretací hmotnostního infračerveného a ^1N NMR spektra.

Příklad 2

3,5-Diethoxy-1-ethoxykarbonylmethyl-2,4,6-trimethyl-1,4-dihydropyridin (vzorec III, $R = \text{H}$, $X = \text{COOC}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$)

K roztoku 26,7 g 3,5-diethoxykarbonyl-2,4,6-trimethyl-1,4-dihydropyridinu v 75 ml dimethylsulfoxidu bylo za vnějšího chlazení vodou a ledem přidáno 4,5 g 80% suspenze hydridu sodného v parafinovém oleji. Po půl hodině míchání při teplotě místnosti byla reakční směs opět ochlazená a přidáno 17 g chloroctanu ethylnatého a potom byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1. Bylo získáno 29,3 g produktu obecného vzorce III ($R = \text{H}$, $X = \text{COOC}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$) s t. t. 102 až 104°C .

Příklad 3

3,5-Dikyan-1-(2-hydroxyethyl)-2,4,4,6-tetramethyl-1,4-dihydropyridin (vzorec IV, $R = \text{CH}_3$, $X = \text{CN}$)

K suspenzi 2,73 g sloučeniny obecného vzorce III, kde $X = \text{CN}$, $R = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ ve 150 ml etheru bylo přidáno během 30 minut 12,8 ml 0,7 M roztoku etherického lithiualuminiumhydridu a potom byla reakční směs zahřívána 2 hodiny k varu, ochlazená, rozložena 2 ml vody a nakonec 30 ml 20% kyseliny sírové. Vodná fáze byla oddělena a vytřepána 2 x 30 ml etheru. Spojená organická podíly byly promyty 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysušeny síranem hořečnatým a rozpouštědla odpařena ve vakuu. Z destilačního zbytku byl krystalizací ze směsi benzen-petrolether získáno 1,4 g (92 %) produktu obecného vzorce IV (vzorec $X = \text{CN}$, $R = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$) s t. t. 111 až 114°C , jehož spektrální charakteristiky jsou v soulase s navrženou strukturou.

Příklad 4

3,5-Dikyan-1-(2-p-toluensulfonyl-ethyl)-2,4,4,6-tetramethyl-1,4-dihydropyridin (vzorec V, $X = \text{CN}$, $R = \text{CH}_3$, $Y = \text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$)

K roztoku 1,77 g látky z příkladu 3 v

10 ml pyridinu bylo přidáno 3,0 g p-toluen-sulfonylchloridu a ponecháno při teplotě místnosti 24 hodin za občasného promíchání reakční směsí. Potom byl pyridin oddestilován, zbytek rozpuštěn v 10 ml ethanolu a přidáním 100 ml vody se vyloučil produkt, který po překrystalizování z benzenu tál při 150 až 152°C . Struktura produktu obecného vzorce V (vzorec $X = \text{CN}$, $R = \text{CH}_3$, $Y = \text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$) byla potvrzena pomocí spektrálních metod a elementární analýzy.

Příklad 5

3,5-Dikyan-2,4,4,6-tetramethyl-1-vinyl-1,4-dihydropyridin (I, $R = \text{CH}_3$, $X = \text{CN}$)

K roztoku terc.-butanolátu draselného (připraveného z 0,31 g draslíku v 30 ml terc.-butanolu) bylo přidáno 1,9 g p-toluen-sulfonylesteru obecného vzorce V, kde $R = \text{CH}_3$, $X = \text{CN}$, $Y = \text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ a reakční směs zahřívána 10 hodin k varu. Po odpaření rozpouštědel ve vakuu byl destilační zbytek extrahován 100 ml benzenem, benzenový roztok čistěn karborafinem a po zahuštění na malý objem vykristalovalo 1,01 g produktu obecného vzorce I ($R = \text{CH}_3$, $X = \text{CN}$) s t. t. 85 až 86°C , jehož elementární analýza a spektrální údaje jsou v soulase s navrženou strukturou.

Příklad 6

3,5-Dikyan-1-(2-jodethyl)-2,4,4,6-tetramethyl-1,4-dihydropyridin (vzorec V, $R = \text{CH}_3$, $X = \text{CN}$, $Y = \text{I}$)

K roztoku 2 g tosylátu z příkladu 4 rozpuštěného ve 100 ml 2-butanonu bylo přidáno 2,4 g jodidu sodného a reakční směs byla zahřívána 3 hodiny k varu. Potom byla vyloučená sraženina odsáta, z roztoku byla odpařena rozpouštědla a krystalizací zbytku ze směsi benzen-heptan bylo získáno 1,51 g produktu obecného vzorce V ($R = \text{CH}_3$, $X = \text{CN}$, $Y = \text{I}$) s t. t. 130 až 131°C . Elementární analýzy spektrální charakteristiky jsou v soulase s navrženou strukturou.

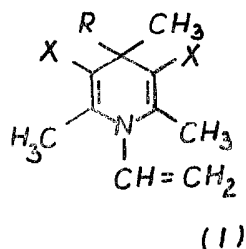
Příklad 7

3,5-Diethoxykarbonyl-2,4,6-trimethyl-1-vinyl-1,4-dihydropyridin (vzorec I, $R = \text{H}$, $X = \text{COOC}_2\text{H}_5$)

K roztoku ethanolátu sodného (připravený z 0,23 g sodíku v 10 ml ethanolu) bylo přidáno 0,34 g 3,5-diethoxy-1-bromomethyl-2,4,6-trimethyl-1,4-dihydropyridinu a reakční směs zahřívána 10 hodin k varu. Po analogickém zpracování reakční směsi jako v příkladu 5 bylo získáno 0,23 g produktu obecného vzorce I ($R = \text{H}$, $X = \text{COOC}_2\text{H}_5$), jehož spektrální charakteristiky jsou v soulase s navrženou strukturou.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1-vinyl-1,4-dihydropyridinových derivátů obecného vzorce I

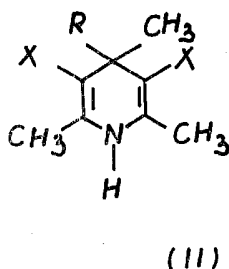


kde

R značí vodík nebo alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

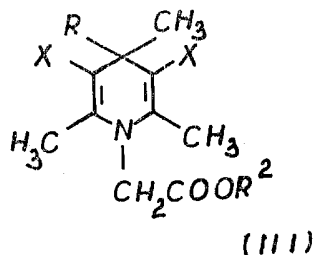
X značí CN skupinu nebo COOR¹ skupinu, kde R¹ je alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

vyznačený tím, že se v 1 poloze nesubstituovaný 1,4-dihydropyridinový derivát obecného vzorce II,



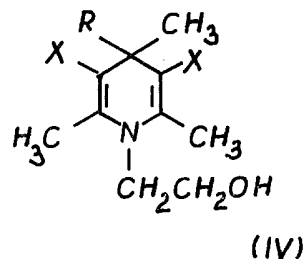
kde

R a X mají shora uvedený význam, převede v polárním aprotickém rozpouštědle postupným působením hydridu nebo amidu alkalického kovu a esteru monohalogenoctové kyseliny HlgCH₂COOR², kde Hlg značí chlor nebo brom a R² značí alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku na ester obecného vzorce III



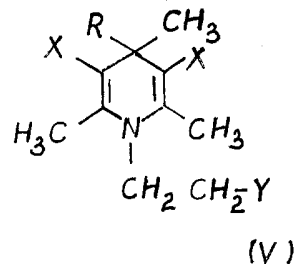
kde

R, R² a X mají shora uvedený význam, působením komplexního hydridu se získá alkohol obecného vzorce IV



kde

R a X mají shora uvedený význam, skupina OH se převede na skupinu Y buď reakcí se substituovaným fenylsulfonylchloridem v prostředí terc. aminu, nebo působením halogenačních činidel za vzniku sloučeniny obecného vzorce V,



kde

R a X mají shora uvedený význam a Y značí chlor, brom, jod nebo OSO₂C₆H₄Z skupinu, kde Z značí vodík, methyl nebo brom, přičemž se uvedená sulfoskupina popřípadě převede na atom halogenu ve významu substituentu Y, z kterého se po následující eliminaci sloučeniny vzorce HY působením přebytku alkalických činidel získá 1-vinyl-1,4-dihydropyridinový derivát obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se substituovaný fenylsulfonylderivát obecného vzorce V, kde R a X mají výše uvedený význam a Y = OSO₂C₆H₄Z, kde Z značí vodík, methyl nebo brom, v prostředí dialkylketonu působením halogenidů alkalických kovů převede na halogenderivát obecného vzorce V, kde R a X mají výše uvedený význam a Y značí brom nebo jod.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako hydrid nebo amid alkalického kovu použije hydrid nebo amid sodný nebo draselný.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím,

že se jako komplexní hydrid použije lithiium-alumíniumhydrid, natriumborohydrid nebo natrium bis(methoxyethoxy)alumíniumhydrid.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako terciární amin použije pyridin nebo triethylamin.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako halogenační činidlo použije thionylchlorid, bromid fosforečný.

7. Způsob podle bodů 1, 2, vyznačený tím, že se jako halogenid alkalického kovu použije jodid nebo bromid sodný.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako alkalické činidlo použije hydroxid sodný nebo draselný nebo C₁ až C₄ alkoholát sodný nebo draselný v přebytku alkoholu.