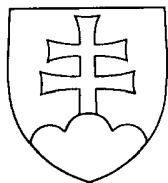


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 20.07.90
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 3699/89
(32) Dátum priority: 21.07.89
(33) Krajina priority: HU
(40) Dátum zverejnenia: 08.04.98
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

3629-90

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07D 405/04

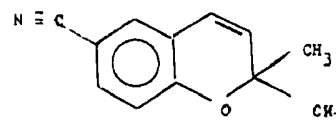
(71) Prihlasovateľ: Alkaloida Vegyészeti Gyár, Tiszavasvári, HU;

(72) Pôvodca vynálezu: Timár Tibor, Dr., Tiszavasvári, HU;
Eszenyi Tibor, Tiszavasvári, HU;
Sebök Péter, Tiszavasvári, HU;
Galamb Vilmos, Dr. Ing., Tiszavasvári, HU;
Fazekas Julia, Tiszavasvári, HU;
István Terézia, Tiszavasvári, HU;
Kovách Éva, Tiszavasvári, HU;
Nagy Erika, Tiszalök, HU;

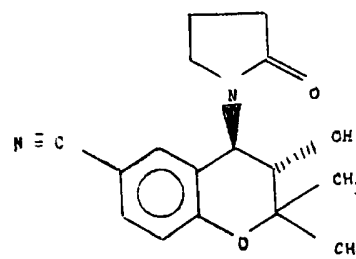
(54) Názov prihlášky vynálezu: **Spôsob výroby (±)-6-kyano-3, 4-dihydro-2,2-dimetyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-1-benzopyrán-3-olu**

(57) Anotácia:

Je opísaný spôsob výroby (±)-6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-1-benzopyrán-3-olu vzorca (VI), ktorý spočíva v reakcii 4-kyanofenolu s izoprénom pri 30 až 120 °C v rozpúšťadle za prítomnosti alkalických kovov alebo katalyzátorov, za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyránu, ktorý sa potom prevedie na 6-kyano-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrán pri 40 až 150 °C v rozpúšťadle za prítomnosti katalyzátora alebo oxidačného činidla, alebo bromáciou v benzylovej polohe a dehydrobromáciou získanej zlúčeniny: a) z 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-2H-1-benzo-pyránu v jednom stupni pri teplote medzi 0 a 20 °C použitím perkyselín v rozpúšťadle a následnou reakciou uvedenej látky s 2-pyrolidínom za prítomnosti alkalických kovov pri teplote medzi 20 a 100 °C, za vzniku výsledného produktu vzorca (VI), b) reakciou zlúčeniny vzorca (III) s N-brómsukcínimidom v rozpúšťadle pri teplote od 20 do 100 °C za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-trans-3-bróm-4-hydroxy-2H-1-benzopyránu, ktorý sa potom nechá reagovať s 2-pyrolidínom za prítomnosti alkalických kovov pri teplote od 20 do 100 °C, za vzniku konečného produktu vzorca (VI).



(III)



(VI)

celou epise opraviť: namiesto „... podľa vzorca...“, iba „vzor.“

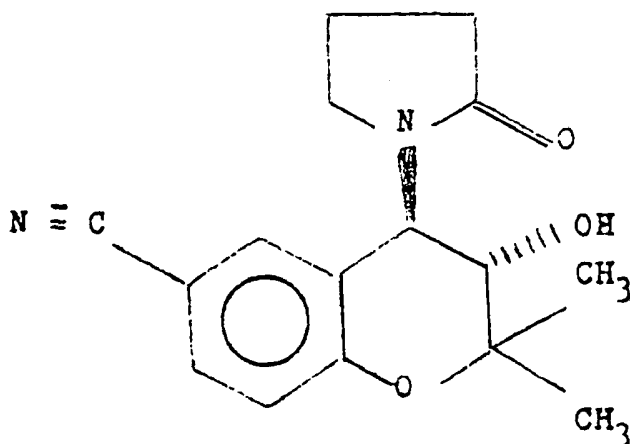
Spôsob výroby (±)-6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-1-benzopyrán-3-olu.

Oblasť techniky

Vynález je zameraný na spôsob výroby (±)-6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-1-benzopyrán-3-olu.

Doterajší stav techniky

(±)-6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-1-benzopyrán-3-ol podľa vzorca VI



(VI)

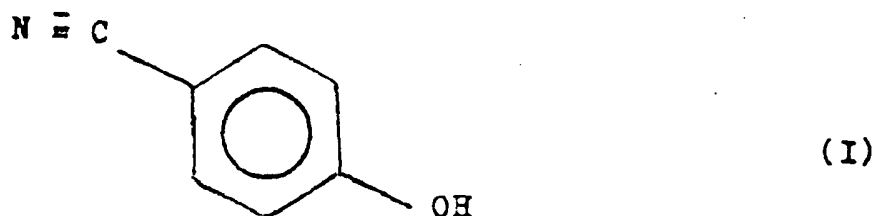
je známy ako kromakalim (BLR-34915).

Kromakalim je antihypertenzný prostriedok s novým mechanizmom účinku. Tento prostriedok patrí do periférnej skupiny antihypertenzných prostriedkov a účinkuje pomocou otvorenia draslíkových kanálikov v bunkách hladkého svalstva a pritom zabraňuje tomu, aby dochádzalo ku akumulácii elektrického potenciálu membránami. Preto táto látka patrí k aktivátorom draslíkových kanálikov [Drugs of the Future 11, 175 (1986), 12, 284 (1987), 13, 269 (1988), 14, 276 (1989)].

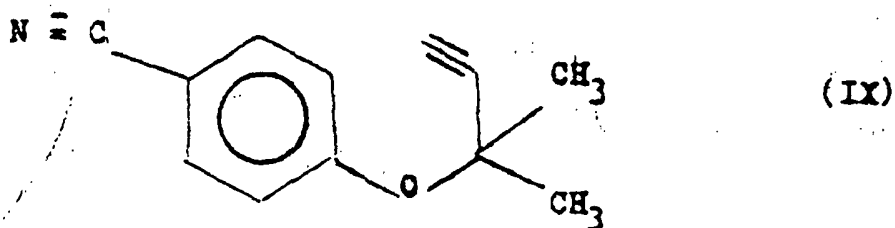
Na výrobu kromakalimu a jeho analogických zlúčenín je známych niekoľko metód, pozri J.M.Evans a kol.: J. Med.

Chem. 26, 1582 (1983), J. M. Evans a kol.: J. Med. Chem. 27, 1127 (1984), V. A. Ashwood a kol.: J. Med. Chem. 29, 2194 (1986), EPO 0 009 912, EPO 0 046 652, EPO 0 076 075, EPO 0 093 535, EPO 0 120 426, EPO 0 120 427, EPO 0 120 428, EPO 0 126 311, EPO 0 126 350, EPO 0 126 367, EPO 0 138 134, EPO 0 173 848, EPO 0 271 271, EPO 0 274 821, EPO 0 277 611, EPO 0 286 975, PCT WO 85 0062, PCT WO 85 01290, PCT WO 88 0082.

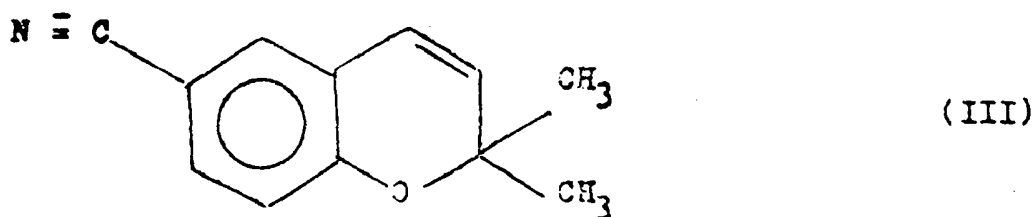
Podľa EPO 0 076 075, opisujúcej možnosti výroby kromakalimu, sa 4-kyanofenol podľa vzorca I



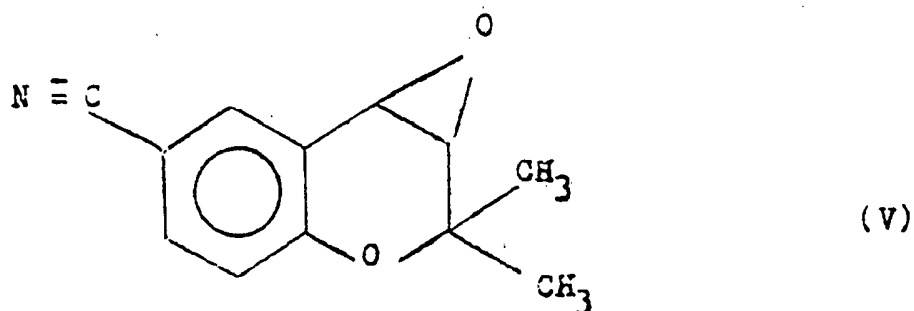
nechá reagovať s 3-chlór-3-metylbutínom za vzniku propargyl-éteru podľa vzorca IX



ktorý sa potom podrobí reakcii vedúcej k uzavretiu kruhu, za vzniku 6-kyano-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyránu podľa vzorca III

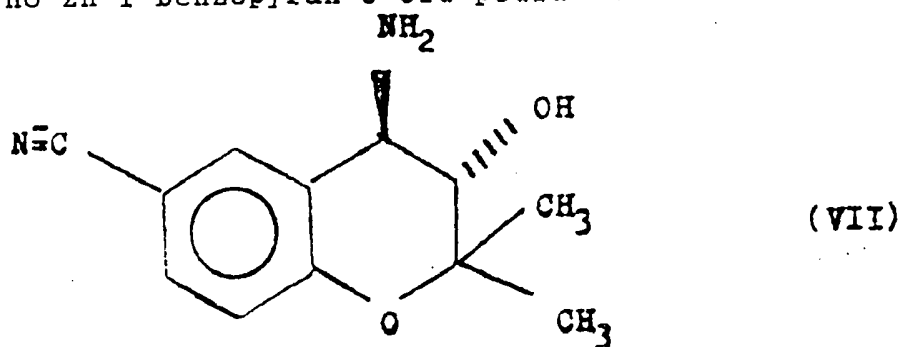


Zlúčenina podľa vzorca III sa potom prevedie cez 6-kyano-trans-3-bróm-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrán-4-ol na 6-kyano-3,4-dihydro-3,4-epoxy-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrán podľa vzorca V

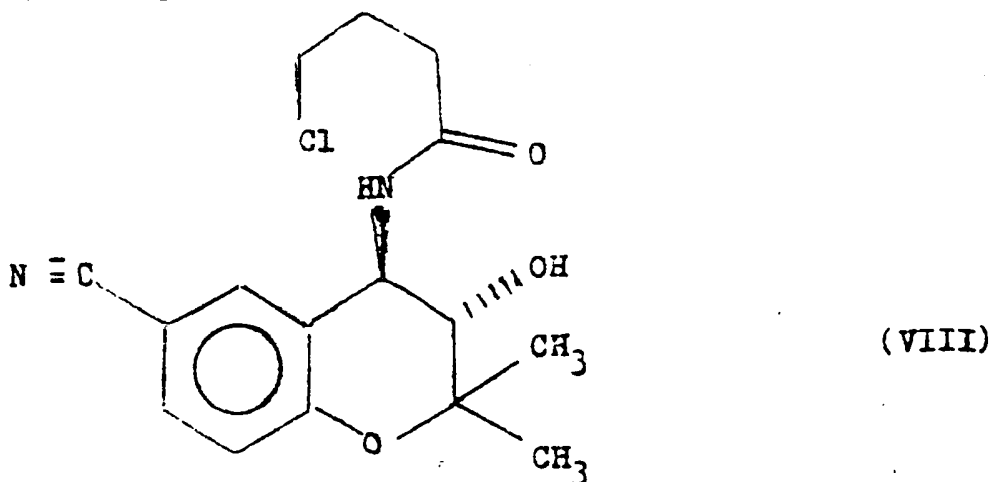


Zo zlúčeniny podľa vzorca V sa môže získať konečný produkt podľa vzorca VI tromi navzájom nezávislými spôsobmi.

1. Zlúčenina podľa vzorca V sa nechá reagovať s amoniakom za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-trans-4-amino-2H-1-benzopyrán-3-olu podľa vzorca VII



ktorý sa potom nechá reagovať s chloridom kyseliny 4-chlór-maslovej, za vzniku zlúčeniny podľa vzorca VIII



a táto zlúčenina sa podrobí pôsobeniu systému

nátriumhydrid-tetrahydrofurán na uzavretie kruhu.

2. Zlúčenina podľa vzorca V sa nechá reagovať s kyselinou 4-aminomaslovou v systéme tvorenom hydrogénuhličitanom sodným s etanolom a uzavretie kruhu má za následok konečný produkt podľa vzorca VI.

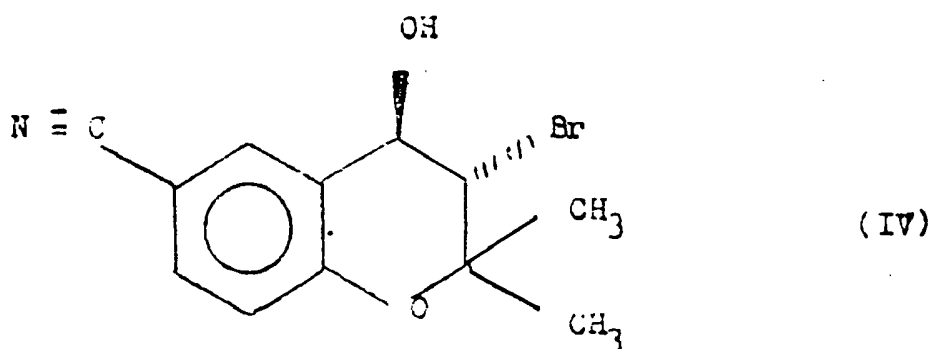
3. Zlúčenina podľa vzorca V sa nechá reagovať s 2-pyrolidínom za prítomnosti nátriumhydridu a dimetylsulfoxidu. Získa sa tak zlúčenina podľa vzorca VI.

Keď autori tohto vynálezu reprodukovali pracovné príklady z EPO 0 076 075, zistili tieto okolnosti:

- 4-kyanofenol reaguje s 3-chlór-3-metylbutínom za prítomnosti nátriumhydridu, benzyltrimetylamóniumhydroxidu, vody a dichlórbutánu pri teplote miestnosti počas 5 až 6 dní, podľa patentového opisu sa propargyléter podľa vzorca XI môže získať v koncentrácii 69%. Pri niekoľkonásobnom opakovaní reakcie mohla byť dosiahnutá iba 46 až 50% koncentrácia. Reakcia prebiehala v acetóne, dimetylsulfoxide, N-dimetylformamide, ako v rozpúšťadle, za prítomnosti uhličitanu draselného a jodidu draselného pri teplote 50 až 150°C a po reakčnej dobe 30 až 40 hodín sa podarilo dosiahnuť koncentráciu 40 až 55%. Ďalší problém spočíva v tom, že iba 3-hydroxy-2-metylbutín je komerčne dostupná látka a podľa skúseností autorov tohoto vynálezu sa 3-chlór-3-metylbutín môže vyrobiť z tejto látky iba v koncentrácii 55 až 60% náročnou reakciou. 3-chlór-3-metylbutín je zlúčenina s malou stálosťou, samovoľne sa rozkladá a súčasne dochádza k polymerizácii počas alkylačnej reakcie, alebo sa rozkladá pri vyššej teplote. Môže sa uviesť, že reakcia 4-kyanofenolu podľa vzorca I a 3-chlór-3-metylbutínu vedie k propargyléteru podľa vzorca IX, ktorý sa získa v koncentrácii iba 45 až 55%. Táto zlúčenina sa podrobí reakcii na uzavretie kruhu v o-dichlórbenzéne a získa sa 6-kyano-2,2-dimetyl-2H-

-1-benzopyrán podľa vzorca III v koncentrácii 80%, podľa EPO 0 076 075. Podľa skúseností autorov tohoto vynálezu sa reakcia môže vykonať s koncentráciou najviac 70% a čistenie produktu podľa vzorca III je komplikovaný postup a môže sa vykonávať destiláciou za zníženého tlaku alebo stĺpcovou chromatografiou. Touto reakciou sa chroménové deriváty podľa vzorca III môžu získať v koncentrácii 35%, vzhľadom na 4-kyanofenol podľa vzorca I a v koncentrácii 23%, vzhľadom na 3-chlór-3-metylbutín.

3-bróm-4-hydroxyderiváty podľa vzorca IV



by podľa EPO 0 076 075 malo byť možné vyrobiť z chroménu podľa vzorca III v systéme tvorenom dimetylsulfoxidom a vodou s koncentráciou 90%. Podobne by mal byť získaný epoxid podľa vzorca V s koncentráciou 90% reakciou 3-bróm-4-hydroxyderivátu podľa vzorca IV s hydroxidom sodným za prítomnosti zmesi dioxánu a vody ako rozpúšťadiel, takže by malo byť možné reprodukovat konverziu

(III) -> (IX) -> (V).

Výroba konečného produktu podľa vzorca VI uskotočňovaná týmto spôsobom sa zdá byť najjednoduchšou metódou, t.j. epoxid podľa vzorca V sa nechá reagovať s 3-pyrolidínom za prítomnosti natriumhydridu a dimetylsulfoxidu. Autori tohoto vynálezu s prekvapením zistili, že sa ako reakčná zmes získa zložitý systém a chromatografiou na tenkej vrstve sa môže určiť 6 až 8 zložiek v merateľnom množstve. Reakcia bola niekoľko krát opakovaná a konečný produkt podľa vzorca VI sa podarilo vyrobiť s koncentráciou iba 20 až 25% zložitou stĺpcovou chromatografiou, na rozdiel od koncentrácie 60%,

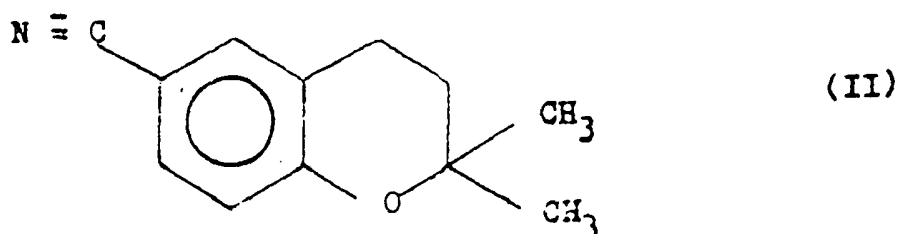
uvedenej v opise vynálezu.

Podľa postupu opísaného v EPO 0 076 075 sa konečný produkt podľa vzorca VI mohol vyrobiť iba v koncentrácii 22 až 26%, vzhľadom na 4-kyanofénol podľa vzorca I a postup, ak bol opakovaný vlastnými experimentmi autorov tohoto vynálezu, sa dávalo vykonávať s koncentraciou iba 6 až 8%.

Preto spôsob uvedený v EPO 0 076 075 nie je vhodný na priemyselnú výrobu kromakalimu podľa vzorca VI.

Podstata vynálezu

Predmetom tohoto vynálezu je ekonomicky a priemyselne vhodný spôsob výroby ($\pm$)-6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-1-benzopyrán-3-olu podľa vzorca VI, pri ktorom sa vychádza z 4-kyanofenolu podľa vzorca I a ktorý spočíva v tom, že sa 4-kyanofenol podľa vzorca I nechá reagovať s izoprénom za vzniku 6-kyano-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyránu podľa vzorca II

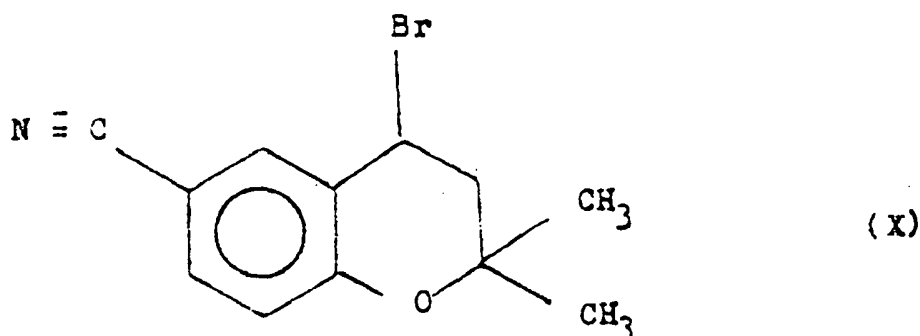


ktorý sa potom prevedie na 6-kyano-2,2-dimetyl-2H-benzopyrán podľa vzorca III, ktorý sa buď prevedie na epoxid podľa vzorca V v jednom stupni a získaný epoxid podľa vzorca V sa premení na konečný produkt podľa vzorca VI alebo sa zlúčenina podľa vzorca III prevedie na 3-bróm-4-hydroxyderivát podľa vzorca IV, ktorý sa potom v jednom stupni premení na konečný produkt podľa vzorca VI.

Najdôležitejší základ vynálezu autorov tohoto riešenia

spočíva v tom, že autori zistili, že reakciou 4-kyanofenolu s izoprénom za miernych podmienok sa získa nová zlúčenina podľa vzorca II, 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrán, vo vynikajúcej koncentrácii. Je známe, že reakcia substituovaných fenolov a izoprénu za prítomnosti alkalických kovov, výhodne draslíka a Lewisových kyselín výhodne chloridu hlinitého, v aromatických rozpúšťadlách, výhodne benzénu pri teplote 60 až 100°C v priebehu 6 až 10 hodín vedú k substituovaným 3,4-dihydro-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyránom s koncentráciou 80 až 90% [L. Bolzoni a kol.: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 684 (1978)]. Podľa japonských patentových spisov č. 40 637/80, 43 039/80 a 15 411/80, reakciou alkylfenolov a izoprénu pri kyslo katalyzovanej reakcii sa podobne môžu v kvantitatívnom výťažku získať alkoxy-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrány. Ako kyselina sa môže použiť kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina ortofosforečná, kyselina chloristá, kyselina metánsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, a ako rozpúšťadlo sa môže použiť rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou, ako napríklad hexán, benzén, toluén a chloroform, rovnako ako chlorid uhličitý, ktoré sú vhodné. Reakcia môže prebiehať pri teplote 30 až 120°C počas 5 až 15 hodín. Podľa pokusov uskutočnených autormi tohoto vynálezu, ak sa nechá reagovať 4-kyanofenol podľa vzorca I s izoprénom za uvedených reakčných podmienok, 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrán sa získa s koncentráciou 90 až 95%. Podľa vedomostí autorov vynálezu je 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrán nová zlúčenina. Prevedenie zlúčeniny podľa vzorca II na 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrán podľa vzorca III sa môže uskutočniť niekoľkými nezávislými spôsobmi:

1. Zlúčenina podľa vzorca II sa brómuje do benzylovej polohy pôsobením N-brómsukcínimidu v halogénalkánoch za prítomnosti stopy peroxidu. 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-4-bróm-2H-1-benzopyrán podľa vzorca X



sa vytvorí v podstate kvantitatívne a môže sa v skoro kvantitatívnom výťažku dehydrobrómoviť pôsobením alkoxidov alkalických kovov, čím sa vyrobí 6-kyano-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrán podľa vzorca III.

2. Nová zlúčenina podľa vzorca II sa môže oxidovať v jednom stupni v podstate kvantitatívnom výťažku pri použití octanu olovičitého v ľadovej kyseline octovej alebo s DDQ v nepolárnom rozpúšťadle.

Ďalší základný znak tohoto vynálezu spočíva v tom, že sa zlúčenina podľa vzorca III môže v jednom stupni epoxidovať na derivát podľa vzorca V za použitia perkyselín za prítomnosti rozpúšťadla halogénalkánového typu [M. Bartók a K.L. Láng: Oxiranes, kap. 14, 610-618, v: The Chemistry of Functional Groups (vyd. S. Patai), dopl. E, časť 2, Intersci. Publ. John Wiley and Sons (1980)].

Konečný produkt podľa vzorca VI sa môže vyrobiť z epoxidu podľa vzorca V za prítomnosti alkalického kovu, výhodne sodíka, alebo alkoxidu alkalického kovu, výhodne terc.-butoxidu draselného, reakciou s 2-pyrolidínom, slúžiacim tiež ako rozpúšťadlo, za teploty 25 až 70°C v priebehu 5 až 8 hodín v koncentrácii 90%.

Ak sa 3-bróm-4-hydroxyderivát podľa vzorca IV vyrába zo zlúčeniny podľa vzorca III za použitia N-brómsukcínimidu, potom sa reakcia uskutočňuje v zmesi rozpúšťadiel tvorenej tetrahydrofuránom alebo 1,4-dioxánom a vodou. Autori tohoto vynálezu ďalej zistili, že keď sa nechá reagovať

3-bróm-4-hydroxyderivát podľa vzorca IV s 2-pyrolidínom, slúžiacim tiež ako rozpúšťadlo, za prítomnosti alkoxidu alkalického kovu, výhodne terc.-butoxidu draselného, pri teplote medzi 25 a 70°C, potom sa konečný produkt podľa vzorca VI môže získať počas 8 až 12 hodín v podstate kvantitatívnom výťažku.

Zhrnuté, tento vynález je zameraný na nový spôsob výroby ($\pm$)-6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidiny)-2H-1-benzopyrán-3-olu podľa vzorca VI z 4-kyanofenolu podľa vzorca I, reakciou 4-kyanofenolu podľa vzorca I s izoprénom pri teplote od 30 do 120°C za prítomnosti rozpúšťadla, za prítomnosti alkalického kovu alebo katalyzátora, za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyránu podľa vzorca II, ktorý sa potom prevedie na 6-kyano-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrán podľa vzorca III za teploty medzi 40 a 150°C v rozpúšťadle za použitia katalyzátora alebo oxidačného činidla alebo bromáciou v benzylovej polohe a dehydrobromáciou zlúčeniny podľa vzorca X a

a) výrobou 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyránu podľa vzorca V v jednom stupni pri teplote medzi 0 a 20°C pri použití perkyseliny v rozpúšťadle a prevedení získanej zlúčeniny podľa vzorca V na konečný produkt podľa vzorca VI reakciou zlúčeniny podľa vzorca V s 2-pyrolidínom za prítomnosti alkalických kovov alebo alkoxidov alkalických kovov pri teplote medzi 20 a 100°C

b) reakciou zlúčeniny podľa vzorca III s N-brómsukcínimidom v rozpúšťadle pri teplote od 20 do 100°C za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-trans-3-bróm-4-hydroxy-2H-1-benzopyránu podľa vzorca IV, ktorý sa potom nechá reagovať s 2-pyrolidínom za prítomnosti alkalických kovov alebo alkoxidov alkalických kovov pri teplote od 20 do 100°C za vzniku konečného produktu podľa vzorca VI.

Tento vynález má výhody, ktoré sú ďalej uvedené:

- 4-kyanofenol podľa vzorca I reaguje jednoznačne s izoprénom v skoro kvantitatívnom výťažku,
- izoprén nie je nákladný a predstavuje priemyselne ľahko dostupný medziprodukt,
- chromén podľa vzorca III sa môže získať jednoznačne prebiehajúcimi reakciami v dobrom výťažku a môže sa čistiť kryštalizáciou (a ako sa predpokladá, vákuovou destiláciou, podľa údajov opísaných v EPO 0 076 075),
- epoxid podľa vzorca V sa môže získať podľa tohoto vynálezu vo vysokej čistote v kryštalickej forme,
- konečný produkt podľa vzorca VI sa môže získať za miernych reakčných podmienok (pričom nie je potrebné používať nákladný natriumhydrid a dimetylsulfoxid, ktorý je nebezpečný pre životné prostredie a môže spôsobiť ťažkosti, keď sa s ním manipuluje),
- čistenie produktu a spracovanie reakčnej zmesi sa vykonáva jednoducho,
- použité rozpúšťadlá sa môžu odstrániť destiláciou a môžu sa recirkulovať,
- reakčná zmes sa môže ľahko spracovať a reakčná násada sa môže zväčšovať,
- produkcia v priemyselnom meradle nevyžaduje špeciálne vybavenie a reakcie sa môžu uskutočňovať v zvyčajných priemyselných zariadeniach.

Podľa nového spôsobu sa kromakalim môže získať v koncentrácii 55% až 65%, vzhľadom na 4-kyanofenol podľa vzorca I, na rozdiel od maximálneho výťažku 6 až 8%, uvedeného v EPO 0 076 075 a reprodukovanieho autormi tohoto vynálezu.

Tento vynález je bližšie ilustrovaný ďalej opísanými príkladmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca II

5,95 g (0,05 mol) 4-kyanofenolu a 13,3 g (0,1 mol) chloridu hlinitého sa rozpustí v 200 ml bezvodého benzénu. Za intenzívneho miešania sa prikvapká 10 ml (0,1 mol) izoprénu a 50 ml absolútneho benzénu. Reakčná zmes sa varí počas 6 hodín. Potom sa reakčná zmes ochladí a pridá sa k nej 250 ml nasýteného roztoku chloridu amónneho. Vrstvy sa oddelia, organická vrstva sa premýva do neutrálnej reakcie, vysuší sa síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. Získa sa 17,29 g (92%) bezfarebného oleja.

$$n_D^{24} = 1,5475$$

Analýza:

vypočítané:	76,98 % C, 6,99 % H, 7,48 % N,
nájdene:	76,80 % C, 7,07 % H, 7,40 % N.

PMR (CDCl_3): 1,35 (6H, s, 2CH_3), 1,83 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, 3- CH_2), 2,80 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, 4- CH_2), 6,80 (1H, dd, $J_1=8\text{Hz}$, $J_2=1\text{Hz}$, 7-H), 7,34 (2H, m, 5-H a 8-H).

MS (EI): 187 (60%, M^+), 172 (79%), 158 (32%), 144 (12%), 132 (100%), 116 (15%).

Príklad 2

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca X

19,7 g (0,01 mol) zlúčeniny podľa vzorca II sa rozpustí v 200 ml chloridu uhličitého a pridá sa 18,7 g (0,105 mol) N-brómsukcínimidu a 1 g dibenzoylperoxidu.

Reakčná zmes sa varí 5 hodín. Potom sa ochladí,

vyzrážaný sukcinimid sa odfiltruje, dvakrát sa premyje vždy 200 ml chloridu uhličitého a spojené organické vrstvy sa premyjú do neutrálnej reakcie a vysušia sa síranom sodným. Odstráni sa rozpúšťadlo a získa sa 25 g (94%) kryštalickej látky.

Teplota topenia: 78 až 79°C.

Analýza:

vypočítané:	56,16 % C, 4,54 % H, 30,02 % N Br,5,26
nájdené:	56,00 % C, 4,60 % H, 30,10 % N Br,5,20

PMR (DMSO -d₆): 1,29 (3H, s, CH₃), 1,47 (3H, s, CH₃), 2,26-2,69 (2H, m, 3-CH₂), 5,76 (1H, m, Br-CH), 6,93 (1H, d, J=10 Hz, 8-H), 7,64 (1H, dd, J₁=10 Hz, J₂=2Hz, 7-H), 7,90 (1H, d, J=2 Hz, 5-H).

Príklad 3

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca III

26,6 g (0,1 mol) zlúčeniny podľa vzorca X sa rozpustí v 300 ml benzénu a 11,2 g (0,1 mol) terc.-butoxidu draselného sa pridá k tomuto roztoku. Reakčná zmes sa varí počas 4 hodín. Potom sa ochladí a trikrát premyje vždy 200 ml vody a vysuší sa síranom sodným. Po odparení sa dostane 17,5 g (95%) kryštalickej látky.

Teplota topenia: 45 až 47°C.

IČ (KBr): 2230 cm⁻¹. [Teplota topenia uvádzaná v literatúre: 36 až 37°C (M. Harfenist a E. Thom: J. Org. Chem. 841 (1972).]

Príklad 4

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca III

26,6 g (0,1 mol) zlúčeniny podľa vzorca X sa rozpustí v 250 ml benzénu a pridá sa 75,5 g (0,1 mol) 90% etoxidu sodného. Reakčná zmes sa varí počas 6 hodín. Nasledujúci výrobný postup je ako v príklade 8. Získa sa 17 g (92%) pevnej látky, ktorá má teplotu topenia 45 až 46°C.

Príklad 5

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca II

K miešanej zmesi 220 g 48% roztoku kyseliny sírovej a 200 g chloroformu sa pridá 11,9 g (0,1 mol) 4-kyanofenolu. Potom sa pri teplote miestnosti pridá 14 g (0,2 mol) izoprénu a reakčná zmes sa intenzívne mieša pri teplote 60°C počas 5 hodín. Zmes sa ochladí, vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa dvakrát premyje vždy 100 ml vody, dvakrát vždy 150 ml 5% vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a dvakrát vždy 100 ml vody. Zmes sa potom vysuší síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Získa sa 17,7 g (95%) bezfarebného oleja, ktorého fyzikálne konštanty a spektrálne údaje sú identické s parametrami, ktoré sú uvedené v príklade 1.

Príklad 6

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca II

K miešanej zmesi 25 g 85% roztoku kyseliny ortofosforečnej a 250 g chloroformu sa pridá 11,9 g (0,1 mol) 4-kyanofenolu. Potom sa pri teplote miestnosti pridá 10,5 g (0,15 mol) izoprénu a zmes sa intenzívne mieša pri teplote 60°C počas 4 hodín. Ďalej sa postupuje, ako je opísané v príklade 5. Získa sa 17,5 g (93%) bezfarebného

oleja.

Príklad 7

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca II

K miešanej zmesi 40 g 30% roztoku kyseliny chlorovodíkovej a 200 g chloroformu sa pridá 11,9 g (0,1 mol) 4-kyanofenolu. Potom sa pri teplote miestnosti pridá 21 g (0,3 mol) izoprénu a zmes sa intenzívne mieša pri teplote 60°C počas 4 hodín. Ďalej sa postupuje, ako je opísané v príklade 5. Získa sa 16,8 g (90%) bezfarebného oleja.

Príklad 8

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca III

18,7 g (0,1 mol) zlúčeniny podľa vzorca II a 22,7 g (0,1 mol) 2,3-dichlór-5,6-dikyano-1,4-benzochinínu sa varí v 300 ml absolútneho benzénu počas 38 hodín. Roztok sa ochladí, filtruje a matičný lúh sa trikrát premyje vždy 100 ml 5% roztoku hydrogénuhličitanu sodného a trikrát vždy 100 ml vody, vysuší sa síranom sodným a rozpúšťadlo sa oddestiluje. Získa sa 17 g (92%) kryštalickej pevnej látky, ktorá má teplotu topenia 45 až 47°C.

Príklad 9

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca III

18,7 g (0,01 mol) zlúčeniny podľa vzorca II sa varí počas 2 hodín v 150 ml ľadovej kyseliny octovej za prítomnosti 41,5 g octanu olovičitého. Zmes sa ochladí a vyleje sa na 200 g drveného ľadu, extrahuje sa trikrát vždy 100 ml chloroformu a organická vrstva sa premyje trikrát vždy 100 ml 5% roztoku hydrogénuhličitanu sodného a trikrát

vždy 100 ml vody. Zmes sa vysuší síranom sodným a po oddestilovaní rozpúšťadla sa dostane 17,4 g (94%) pevnej látky, ktorá má teplotu topenia 46 až 47°C.

Príklad 10

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca V

18,5 g (0,1 mol) zlúčeniny podľa vzorca III sa rozpustí v 300 ml chloroformu pri teplote miestnosti. Potom sa rozpúšťadlo ochladí ľadom na teplotu 0 až 5°C a pridá sa 37,74 g (0,011 mol) 50% kyseliny m-chlórperbenzoovej.

Zmes sa ďalej mieša počas 3 hodín a reakcia sa ukončí ochladením reakčnej zmesi, v ktorom sa pokračuje počas 20 hodín. Chloroformová vrstva sa potom premyje 5% roztokom hydroxidu sodného a vodou. Organická vrstva sa vysuší síranom sodným a odparí sa. Po ochladení sa získa žltý, pomaly kryštalizujúci olej.

Výťažok je 19,10 g (95%).

Teplota topenia: 104 až 105°C. [Literatúra: látka charakteru klovatiny (J.M. Evans a kol.: J. Med. Chem. 26, 1582 (1983).]

Príklad 11

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca V

12,50 g (0,15 mol) hydrogénuhličitanu sodného sa rozpustí v 200 ml vody a roztok sa za intenzívneho miešania zmieša s roztokom 18,52 g (0,1 mol) zlúčeniny podľa vzorca III v 300 ml chloroformu. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 0 až 5°C a pridá sa 37,74 g (0,11 mol) 50% kyseliny m-chlórperbenzoovej. Zmes sa ďalej mieša počas 3 hodín a potom sa reakcia zastaví ochladením reakčnej zmesi,

v ktorom sa pokračuje počas 20 hodín. Vrstvy sa oddelia, chloroformová vrstva sa premyje 5% roztokom hydroxidu sodného a vodou. Organická vrstva sa vysuší síranom sodným a odparí sa. Odstátím sa získa svetložltá, pomaly kryštalizujúca látka.

Výťažok produktu je 18,50 g (92%).

Teplota topenia: 103 až 104°C.

Príklad 12

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca IV

18,52 g (0,1 mol) zlúčeniny podľa vzorca III sa rozpustí v 200 ml 90% vodného roztoku tetrahydrofuránu a potom sa za teploty 32 až 35°C prikvapká roztok 35,59 g (0,2 mol) N-brómsukcínimidu v 100 ml 90% roztoku tetrahydrofuránu. Zmes sa ďalej nechá reagovať pri teplote miestnosti počas 7 dní a potom sa odparí. Po ochladení sa vyzráža žltá kryštalická látka, ktorá sa rozpustí v horúcom chloride uhličitom. Nerozpustený sukcinimid sa odfiltruje a filtrát sa odparí. Získa sa pomaly kryštalizujúci žltý olej.

Výťažok produktu je 26,8 g (95%).

Teplota topenia: 128,5 až 129,5°C. [Literatúra uvádza teplotu topenia 128 až 128,5°C (J. M. Evans a kol.: J. Med. Chem. 26, 1582 (1983).]

Príklad 13

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca VI

60 ml 2-pyrolidónu sa zahrieva na teplotu 70°C a pod inertnou atmosférou sa pridá 2,53 g (0,11 mol) kovového sodíka. Potom, čo je pridávanie ukončené, sa roztok ochladí

na teplotu miestnosti a pridá sa 20,12 g (0,1 mol) zlúčeniny podľa vzorca V. V reakcii sa pokračuje počas 4 hodín. Reakčná zmes sa potom vyleje na 200 g ľadu a všetko sa intenzívne mieša. Dostane sa biela zrazenina s odtieňom do siva, ktorá sa odfiltruje, premyje ľadovou vodou a vysuší. Surový produkt sa rekryštalizuje zo zmesi chloroformu a chloridu uhličitého v pomere 3:2.

Získa sa biela kryštalická látka, ktorá je vo forme malých ihličiek.

Výťažok je 25,7 g (90%).

Teplota topenia: 229 až 230°C. [Literatúra uvádza teplotu topenia 230 až 231°C (V. A. Ashwood a kol.: J. Med. Chem. 29, 2194 (1986).]

Príklad 14

Spôsob výroby konečného produktu, zlúčeniny podľa vzorca VI

60 ml 2-pyrolidónu sa zahrieva na teplotu 40°C a pod inertnou atmosférou sa pridá 4,30 g (0,11 atóm) kovového draslíka. Potom, čo je pridávanie ukončené, sa roztok ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa 20,12 g (0,1 mol) zlúčeniny podľa vzorca V. Všetko sa mieša počas 4 hodín, potom sa reakčná zmes vyleje na 200 g ľadu a všetko sa opäť intenzívne mieša. Získa sa biela zrazenina s odtieňom do siva. Ďalej sa postupuje, ako je uvedené v príklade 13 a získa sa biela kryštalická látka, ktorá je vo forme malých ihličiek.

Výťažok produktu je 27,2 g (95%).

Teplota topenia: 229 až 230°C.

Príklad 15

Spôsob výroby konečného produktu, zlúčeniny podľa vzorca VI

90 g 2-pyrolidónu sa zahreje na teplotu 70°C a pod inertnou atmosférou sa pridá 4,83 g (0,21 atóm) kovového sodíka. Potom, čo je pridávanie ukončené, sa roztok ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa 28,21 g (0,1 mol) zlúčeniny podľa vzorca IV. Po štvorhodinovej reakčnej dobe sa reakčná zmes vyleje na 200 g ľadu a všetko sa intenzívne mieša. Ďalej sa postupuje, ako je uvedené v príklade 13

Získa sa biela kryštalická látka, ktorá je vo forme malých ihličiek.

Výťažok produktu je 27 g (94%).

Teplota topenia: 229 až 230°C.

Príklad 16

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca VI

20,12 g (0,1 mol) zlúčeniny podľa vzorca V sa rozpustí v 60 ml 2-pyrolidónu pri teplote miestnosti a pridá sa 12,35 g (0,11 mol) terc.-butoxidu draselného. Reakčná zmes sa udržiava pri teplote miestnosti počas 1,5 hodiny a potom sa vyleje na 200 g ľadu. Po chvíli sa získa svetložltá zrazenina. Ďalej sa postupuje ako v príklade 13. Získajú sa biele kryštáliky látky, ktoré tvoria malé ihličky.

Výťažok produktu je 25,5 g (85%).

Teplota topenia: 230 až 231°C.

Príklad 17

Spôsob výroby zlúčeniny podľa vzorca VI

28,21 g (0,1 mol) zlúčeniny podľa vzorca IV sa rozpustí v 90 ml 2-pyrolidínu pri teplote miestnosti a potom sa pri chladení ľadovou vodou pridá 23,56 g (0,21 mol) terc.-butoxidu draselného. Keď je pridávanie ukončené, zmes sa mieša počas 1,5 hodiny pri teplote miestnosti a vyleje sa na 200 g ľadu. Dostane sa svetložltá zrazenina. Ďalej sa postupuje, ako je uvedené v príklade 13.

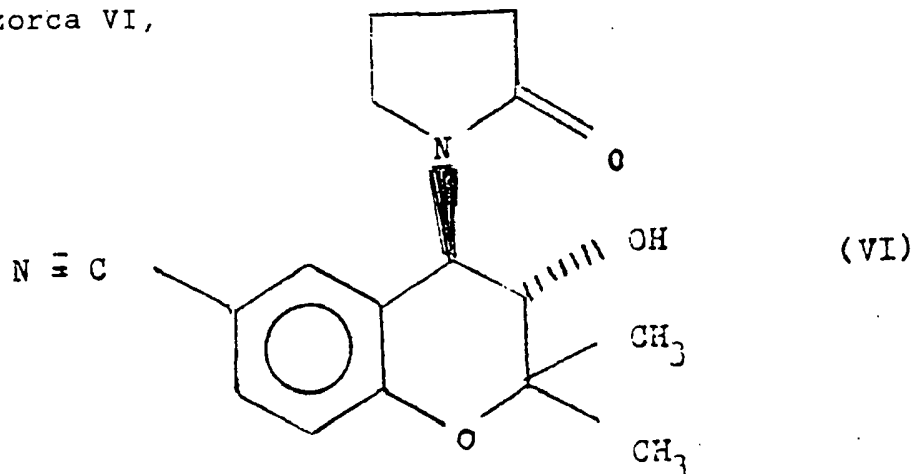
Získa sa požadovaná biela látka vo forme malých ihličiek.

Výťažok je 26 g (91%).

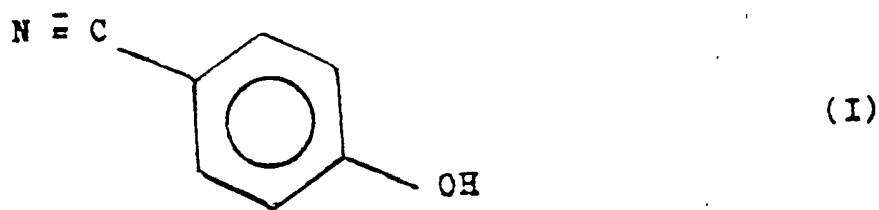
Teplota topenia: 230 až 231°C.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

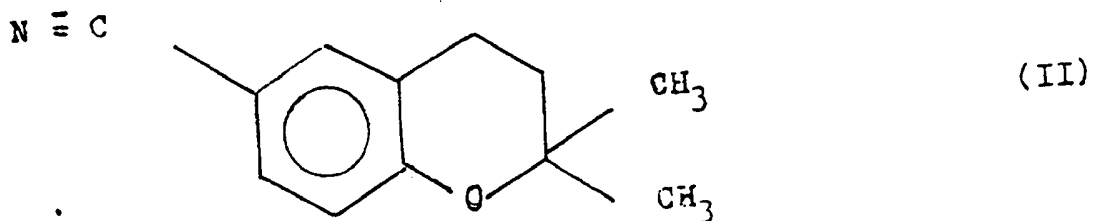
1. Spôsob výroby ($\pm$)-6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyltrans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-1-benzopyrán-3-olu ~~podľa~~ vzorca VI,



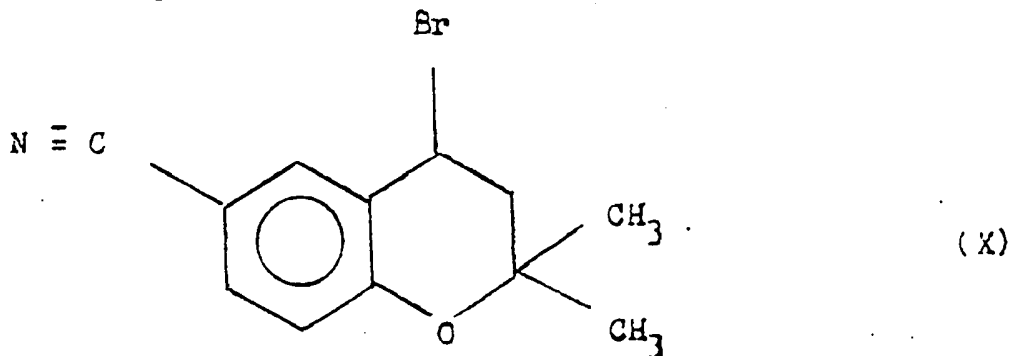
v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že s a n e c h á
reagovať 4-kyanofenol ~~podľa~~ vzorca I



s izoprénom pri teplote od 30 do 120°C v rozpúšťadle za prítomnosti alkalických kovov alebo katalyzátorov za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyránu ~~podľa~~ vzorca II

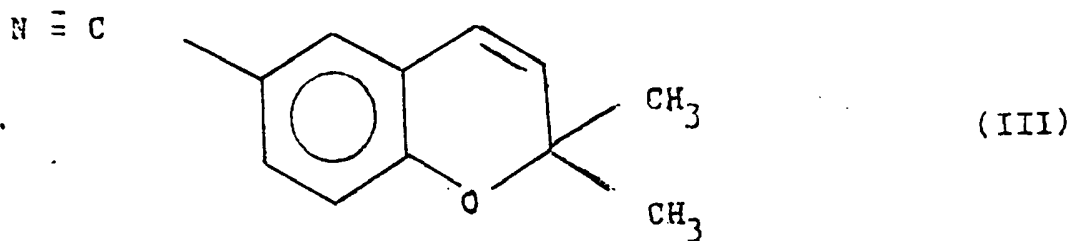


ktorý sa potom prevedie na 6-kyano-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyrán pri teplote od 40 do 150°C v rozpúšťadle za prítomnosti katalyzátora alebo oxidačného činidla alebo bromáciou v benzylovej polohe a dehydrobromáciou získanej zlúčeniny podľa vzorca X

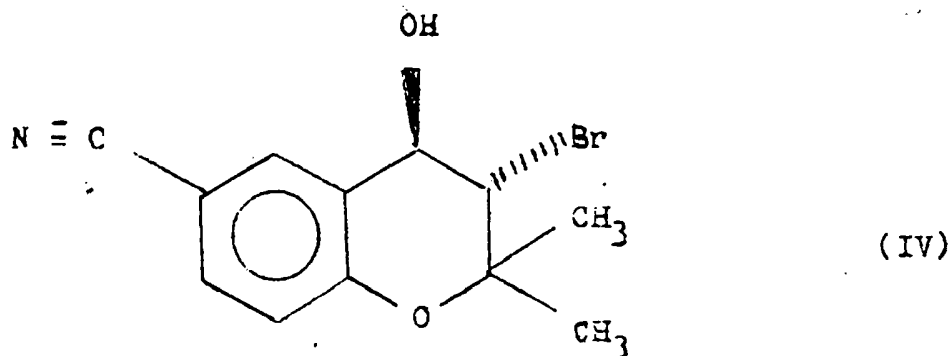


a) sa pripraví v jednom stupni 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyrán za použitia perkyseliny v rozpúšťadle pri teplote od 0 do 20°C a potom sa získaná látka nechá reagovať s 2-pyrolidínom za prítomnosti alkalických kovov za teploty od 20 do 100°C, za vzniku konečného produktu, zlúčeniny podľa vzorca VI,

b) nechá sa reagovať zlúčenina podľa vzorca III



s N-brómsukcínimidom v rozpúšťadle pri teplote od 20 do 120°C za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-trans-3-bróm-4-hydroxy-2H-1-benzopyránu podľa vzorca IV



- ktorý sa potom nechá reagovať s 2-pyrolidónom za prítomnosti alkalických kovov pri teplote 20 až 100°C za vzniku konečného produktu, zlúčeniny podľa vzorca VI.
2. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa reakcia 4-kyanofenolu podľa vzorca I s izoprénom vykonáva za prítomnosti alkalických kovov, výhodne draslíka, za prítomnosti katalyzátora typu Lewisovej kyseliny, výhodne chloridu hlinitého, v aromatických rozpúšťadlách, výhodne v benzéne, pri teplote od 60 do 80°C počas 2 až 10 hodín, výhodne 5 až 8 hodín.
3. Spôsob podľa nároku 2, vyznačujúci sa tým, že molárny pomer 4-kyanofenolu podľa vzorca I, izoprénu, draslíka a chloridu hlinitého je 0,8 až 1,2 : 0,9 až 2 : 0,1 až 0,7 : 9,9 až 1,3, výhodne 1:1:0,5:1.
4. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že reakcia 4-kyanofenolu podľa vzorca I s izoprénom sa vykonáva postupom kyslej katalyzácie v rozpúšťadle nemiešateľnom s vodou a ako kyslý katalyzátor sa používa kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina ortofosforečná, kyselina chloristá, kyselina metánsulfónová, a kyselina p-toluénsulfónová, výhodne kyselina sírová, a ako rozpúšťadlá sa používajú alifatické a aromatické uhľovodíky, halogénalkány,

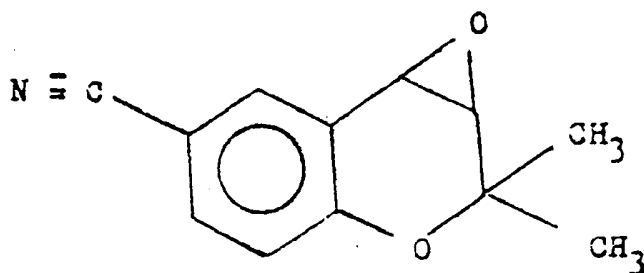
výhodne chloroform a reakcia sa vykonáva pri teplote od 60 do 80°C výhodne počas 4 až 6 hodín.

5. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že molárny pomer 4-kyanofenolu podľa vzorca I k izoprénu je 0,5 : 10, výhodne 1 : 4.
6. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina podľa vzorca III sa získa bromáciou v benzylovej polohe zlúčeniny podľa vzorca II a dehydrobromáciou získanej zlúčeniny ~~podľa~~ vzorca X.
7. Spôsob podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že bromácia v benzylovej polohe zlúčeniny podľa vzorca II sa uskutočňuje 0,9 až 1,5 molárnymi ekvivalentmi, výhodne 1 až 1,1-molárnym ekvivalentom N-brómsukcínimidu za prítomnosti dibenzoylperoxidu v halogénalkáne, výhodne chloridu uhličitého, pri teplote od 40 do 100°C, výhodne od 70 do 80°C, počas 3 až 15 hodín, výhodne 4 až 6 hodín, a dehydrobromácia zlúčeniny ~~podľa~~ vzorca X sa vykonáva za prítomnosti 0,7 až 1,5-molárneho ekvivalentu, výhodne 1 až 1,1-molárneho ekvivalentu alkoxidu alkalického kovu, výhodne etoxidu sodného alebo terc.-butoxidu draselného, v aromatických rozpúšťadlách, výhodne v benzéne, pri teplote od 75 do 85°C, počas 2 až 10 hodín, výhodne 4 až 7 hodín.
8. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že výroba zlúčeniny podľa vzorca III sa vykonáva dehydrogenáciou zlúčeniny ~~podľa~~ vzorca II.
9. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že dehydrogenácia sa vykonáva 0,5 až 10 molárnymi ekvivalentmi, výhodne 1 až 3 molárnymi ekvivalentmi, 2,3-dichlór-5,6-dikyanobenzochinónu (DDQ) v aromatických

rozpúšťadlách, výhodne benzénu, výhodne pri teplote od 75 do 80°C počas 20 až 60 hodín, výhodne počas 35 až 40 hodín.

10. Spôsob podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že dehydrogenácia sa vykonáva 0,5 až 10 molárnymi ekvivalentmi, výhodne 1 a 3 molárnymi ekvivalentmi octanu olovičitého v alifatickej karboxylovej kyseline, výhodne v řadovej kyseline octovej, pri teplote 90 až 100°C počas 0,5 hodiny, výhodne počas 1 až 2 hodín.

11. Spôsob podľa nároku 1, variantu a), v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina podľa vzorca V



(V)

získa oxidáciou zlúčeniny podľa vzorca III perkyselinami, výhodne 1 až 1,2 molárnymi ekvivalentmi kyseliny m-chlórperbenzoovej a reakcia sa vykonáva v halogénovaných uhľovodíkov, výhodne v chloroforme, za prítomnosti vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného, pri teplote od 0 do 5°C počas 3 až 40 hodín, výhodne počas 18 až 23 hodín.

12. Spôsob podľa nároku 1, variantu a), v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa konečný produkt, ~~zlúčenina podľa~~ vzorca VI, získa reakciou zlúčeniny podľa vzorca V a 2-pyrolidónu a reakcia sa vykonáva za prítomnosti 1 až 1,2 molárnych ekvivalentov alkalického kovu, výhodne sodíka, alebo alkoxidu.

alkalického kovu, výhodne metoxidu sodného alebo terc.-butoxidu draselného, pri teplote od 20 do 30°C počas 2 až 8 hodín, výhodne 3 až 5 hodín.

13. Spôsob podľa nároku 1, variantu b), vyznačujúci sa tým, že zlúčenina podľa vzorca IV sa získa reakciou zlúčeniny podľa vzorca III výhodne s 1 až 1,2 molárnymi ekvivalentami N-brómsukcínimidu a reakcia sa výhodne vykonáva v zmesi tetrahydrofuránu a vody pri teplote od 30 do 40°C, výhodne počas 1,5 až 2,5 hodiny.
14. Spôsob podľa nároku 1, variantu b), vyznačujúci sa tým, že konečný produkt, zlúčenina podľa vzorca VI, sa získa reakciou zlúčeniny podľa vzorca IV s 2-pyrolidónom a reakcia prebieha za prítomnosti 1 až 1,2 molárnych ekvivalentov alkalických kovov, výhodne sodíka, alebo alkoxidov alkalických kovov, výhodne metoxidu sodného alebo terc.-butoxidu draselného, pri teplote od 20 do 30°C počas 2 až 8 hodín, výhodne počas 3 až 5 hodín.
15. Medziprodukt na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca VI, ktorým je 6-kyano-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran vzorca II.