



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

233 585

(11)

(B1)

(61)

- (23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 17 04 82
(21) (PV 2757-82)

(51) Int. Cl.³ C 07 D 307/20,
(C 07 D 307/20, 307/14)
A 61 K 31/365

- (40) Zveřejněno 13 08 84
(45) Vydáno 01 02 87

(75)

Autor vynálezu JONAS JAROSLAV RNDr., BRNO,
JURKA ZDENĚK, ROUCHOVANY,
MAZAL CTIBOR, OTNICE

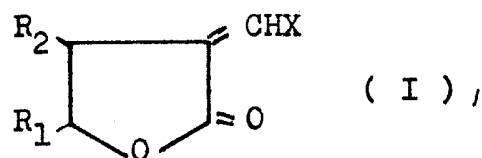
(54) Substituované 3-methylendihydro-2(3H)-furanony a způsob jejich přípravy

Předmětem vynálezu jsou substituované 3-methylendihydro-2(3H)-furanony a způsob jejich přípravy. Tyto látky se připravují podle vynálezu tak, že se na substituované 3-methylendihydro-2(3H)-furanony obecného vzorce II s danými substituenty působí chlorovodíkem nebo anorganickým azidem v rozpouštědle. Substituované 3-methylendihydro-2(3H)-furanony s určitými substituenty mají protinádorové účinky a jsou užitečnými meziprodukty v organické syntéze.

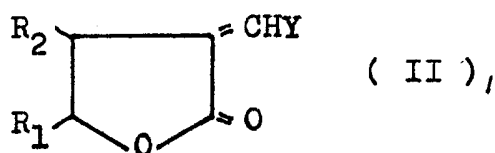
Předmět vynálezu se týká substituovaných 3-methylendihydro-2(3H)-furanonů a způsobu jejich přípravy.

V extraktech některých rostlin se nacházejí sesquiterpenické alfa,beta-nenasycené laktony, které jsou protinádorově účinné, zároveň však značně toxické. Mezi sloučeninami obecného vzorce I, připravenými v laboratoři, byly nalezeny účinné látky, konkrétně například pro R_1, R_2 značí H a X značí $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ nebo OSO_2CH_3 nebo OSO_2CF_3 , jak popisují P.J. Stang a W.L. Treptow (J. Med. Chem. 24, 468-472 (1981)). Protinádorová aktivita těchto sloučenin je připisována jejich výrazné reaktivitě vůči, zejména -SH, nukleofilům, jejímž nositelem je alfa,beta-nenasycené laktonové seskupení. Vzhledem ke značné reaktivitě látek podle vynálezu vůči, zejména -SH, nukleofilům jak popsáno v práci Mazal C., Jurka Z., Jonas J. (Coll. Czech. Chem. Commun.-zasláno do tisku) lze předpokládat i u nich podobné účinky. Látky podle vynálezu jsou užitečné meziprodukty pro výměnu substituentu na dvojné vazbě adičně-eliminačním mechanismem, látky podle vynálezu s azidogrupinou jsou navíc vhodné k uskutečnění dipolárních cykloadičních reakcí, vedoucích k novým heterocyklickým sloučeninám (Mazal C., Jurka Z., Jonas J.: Coll. Czech. Chem. Commun.-zasláno do tisku).

Podle vynálezu byly nalezeny substituované 3-methylendihydro-2(3H)-furanony obecného vzorce I,



kde R_1, R_2 značí vodík nebo methyl-, nebo tetramethylen- a X značí chlor nebo skupinu azido. Tyto látky lze připravit reakcí substituovaných 3-methylendihydro-2(3H)-furanonů obecného vzorce II,



kde R_1, R_2 značí vodík nebo methyl-, nebo tetramethylen- a Y značí odštěpitelný zbytek typu oxyskupiny nebo sulfonyloxy skupiny vázané na alifatický nebo aromatický zbytek s chlorovodíkem ve vhodném rozpouštědle, nebo reakcí výše uvedených látek s anorganickým azidem ve vhodném rozpouštědle.

Příklad 1

Roztok 13,5 g 3-(p-toluensulfonyloxymethylen)dihydro-2(3H)-furanonu (sloučenina obecného vzorce II, kde R_1, R_2 značí vodík, Y značí $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O-}$) a 6,5 g azidu sodného ve směsi 550 ml aceton - voda (10:1) byl míchán do skončení reakce při teplotě místnosti. Aceton byl oddestilován za sníženého tlaku a zbylá suspenze byla extrahována 5krát 50 ml chloroformu. Spojené extrakty byly sušeny síranem sodným, filtrovány a zahuštěny dosucha za sníženého tlaku. Bylo získáno 87 % 3-(azidomethylen)dihydro-

dro-2(3H)-furanonu (sloučenina obecného vzorce I, kde R_1, R_2 značí vodík, X značí $-N_3$), teplota tání 99 až 101 °C.

Stejným způsobem bylo z 3-(methylsulfonyloxymethylen)dihydro-2(3H)-furanonu (sloučenina obecného vzorce II, kde R_1, R_2 značí vodík, Y značí CH_3SO_2O-) získáno 85 % 3-(azidomethylen)dihydro-2(3H)-furanonu.

Stejným způsobem bylo z 3-(benzoyloxymethylen)dihydro-2(3H)-furanonu (sloučenina obecného vzorce II, kde R_1, R_2 značí vodík, Y značí C_6H_5COO-) získáno 62 % 3-(azidomethylen)dihydro-2(3H)-furanonu.

Stejným způsobem bylo z 3-(acetoxymethylen)dihydro-2(3H)-furanonu (sloučenina obecného vzorce II, kde R_1, R_2 značí vodík, Y značí CH_3COO-) získáno 73 % 3-(azidomethylen)dihydro-2(3H)-furanonu.

Příklad 2

Směs 30 g 3-(p-toluensulfonyloxymethylen)dihydro-2(3H)-furanonu (sloučenina obecného vzorce II, kde R_1, R_2 značí vodík, Y značí p- $CH_3C_6H_4SO_2O-$) a 300 ml 2 N methanolického chlorovodíku byla refluxována do vymizení výchozí látky a poté protřepána s 300 ml nasyceného vodného uhličitanu draselného. Organická vrstva byla oddělena, vodná extrahována 7krát 50 ml chloroformu a spojené organické vrstvy byly sušeny síranem hořečnatým. Po zahuštění a destilací za sníženého tlaku bylo získáno 54 % 3-(chlormethylen)dihydro-2(3H)-furanonu (sloučenina obecného vzorce I, kde R_1, R_2 značí vodík a X značí chlor), teplota varu 90°C/0,7 kPa, $n_D^{20} = 1,5056$.

Stejným způsobem bylo z 3-(methylsulfonyloxymethylen)dihydro-2(3H)-furanonu (sloučenina obecného vzorce II, kde R_1, R_2 značí

vodík, Y značí $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}-$) získáno 48 % 3-(chlormethylen)dihydro-2(3H)-furanonu.

Stejným způsobem bylo z 3-(benzensulfonyloxymethylen)dihydro-2(3H)-furanonu (sloučenina obecného vzorce II, kde R_1, R_2 značí vodík, Y značí $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{O}-$) získáno 35 % 3-(chlormethylen)dihydro-2(3H)-furanonu.

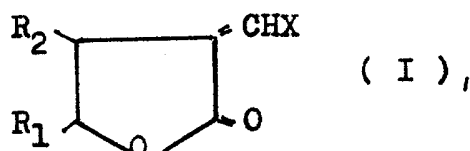
Stejným způsobem bylo z 3-(acetoxymethylen)dihydro-2(3H)-furanonu (sloučenina obecného vzorce II, kde R_1, R_2 značí vodík, Y značí $\text{CH}_3\text{COO}-$) získáno 42 % 3-(chlormethylen)dihydro-2(3H)-furanonu.

Stejným způsobem bylo z 3-(benzoyloxymethylen)dihydro-2(3H)-furanonu (sloučenina obecného vzorce II, kde R_1, R_2 značí vodík, Y značí $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}-$) získáno 42 % 3-(chlormethylen)dihydro-2(3H)-furanonu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

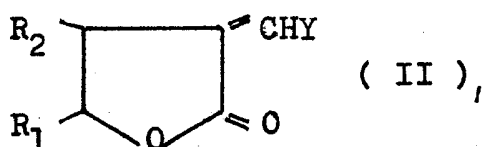
233 585

1. Substituované 3-methylen-dihydro-2(3H)-furanony obecného vzorce I,



kde R_1, R_2 značí vodík nebo methyl-, nebo tetramethylen- a X značí chlor nebo skupinu azido.

2. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle bodu 1, s výjimkou sloučenin obecného vzorce I, kde X značí azido, vyznačený tím, že se na substituované 3-methylen-dihydro-2(3H)-furanony obecného vzorce II,



kde R_1, R_2 značí vodík nebo methyl-, nebo tetramethylen- a Y značí odštěpitelný zbytek typu oxyskupiny nebo sulfonyloxoskupiny vázané na alifatický nebo aromatický zbytek, působí chlorovodíkem v rozpouštědle.

3. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle bodu 1, s výjimkou sloučenin obecného vzorce I, kde X značí chlor, vyznačený tím, že se na sloučeniny obecného vzorce II podle bodu 2 působí anorganickým azidem v rozpouštědle.