



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.07.77 (P. 199364)

Pierwszeństwo: 06.07.76 dla zastrz. 1—4
Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.78

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1980

Int. Cl.² C07D 313/20

CZYTELNIĄ

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzoksocyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benzoksocyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy lub alkenyowy o 5—10 atomach węgla albo rodnik cykloalkilowy lub cykloalkenyowy o 5—8 atomach węgla.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stanowią produkty wyjściowe do wytwarzania pewnych pochodnych dwubenzopiranonu-9, mających cenne właściwości jako środki znieczulające oraz środki do zwalczania stanów lękowych i depresji.

Związki te są pochodnymi 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-2,6-metyleno-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyny podstawionej w pozycji 9. Pewne pochodne benzoksocyny są związkami znanymi. Na przykład, 2-metylo-5-izopropenylo-7-hydroksy-9-n-pentylo-2,6-metyleno-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocynę otrzymano przez reakcję eterowego kompleksu trójfluorku boru z 2- (3-metylo-6-izopropenylo-2-cykloheksenylo)-5-n-pentylorazorcyną, znaną pod nazwą cynnabidiol [patrz Caoni i Mechoulam, Tetrahedron, 22, 1481 (1966) i J. Am. Chem. Soc., 93, 217 (1971)]. Znanie jest, że wyżej wymienioną pochodną benzoksocyny można drogą reakcji z kwasem p-tolueno-sulfonowym przeprowadzić w odpowiednią pochodną izopropylidenu.

Ponadto z Tetrahedron Lett., 56, 4947 (1969), wiadomo iż 2-metylo-5-izopropylideno-7-hydroksy-9-n-pentylo-2,6-metyleno-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocynę można w środowisku kwaśnym przeprowadzić w 1-hydroksy-3-n-pentylo-6,6,9-trójmetylo-6a,7,8,10a-czterowodorodwubenzo[b,d]piran. Znanie jest z J. Am. Chem. Soc., 96 5860

2

(1974), że 2-metylo-5-izopropylideno-7hydroksy-9-n-pentylo-2,6-metyleno-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyny otrzymuje się w reakcji 5-n-pentylorazorcyny z 1-hydroksy-1-metylo-4-izopropenylocykloheksanem-2. Wszystkie wyżej wymienione pochodne benzoksocyny mają w pozycji 2 grupę metylową. Ze związków takich otrzymać można drogą przegrupowania dwubenzo[b,d]pirany-9 podstawione grupą metylową.

Nie znano dotychczas pochodnych benzoksocyny dających w wyniku przegrupowania dwubenzo[b,d]piranon-9, gdyż potrzebna do tego benzoksocyna musi być w pozycji 2 podstawiona grupą ketonową zamiast grupy metylowej, a takie związki 2-ketonowe nie były dotąd osiągalne. Pewne dwubenzo[b,d]piranony-9 otrzymywane z pochodnych 2-ketobenzoksocyny mają szczególne znaczenie jako leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe, co podano w opisach patentowych St. Zjedn. Am. nr nr 3 928 598, 3 944 673 i 3 953 603.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-2,6-metyleno-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyn o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 5—10 atomach węgla, rodnik alkenyowy o 5—10 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 5—8 atomach węgla lub rodnik cykloalkenyowy o 5—8 atomach węgla. Zgodnie z wynalazkiem związki te wytwarza się w ten sposób, że 1-alkoksy-4- (1-hydroksy-1-metyloetylo)-cykloheksadien-1,4 o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, poddaje się w organicznym rozpuszczalniku reakcji z podstawioną w pozycji 5 rezorcyną o ogólnym

!

10

15

20

25

31

3

4

!

15

25

31

3

6

tyloheptylo)-2,6-metyleno-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyny z około 2—4 molowym nadmiarem chlorku glinowego, w rozpuszczalniku takim jak dwuchloroetan, następuje przegrupowanie prowadzące do otrzymania D,L-trans-1-hydroksy-3-(1,2-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo(b,d)piranonu-9. Tego typu piranony są użyteczne w leczeniu stanów lęku i depresji, jak również stanowią środki przeciwbólowe.

2-Hydroksybenzoksocyny o wzorze 1 można przeprowadzać w odpowiednio D,L-cis-sześciowodorodwubenzopiranon, działając na nie chlorkiem cynowym. Jakkolwiek takie cis-sześciowodorodwubenzopirany wykazują aktywność farmakologiczną w leczeniu stanów lęku i depresji to jednak są one nieco mniej aktywne niż odpowiadające im trans-izomery. Jednakże działanie na takie cis-sześciowodorodwubenzopirany halogenkiem glinowym, takim jak chlorek glinowy, powoduje epimeryzację, w wyniku której otrzymuje się aktywniejszy farmakologicznie trans-sześciowodorodwubenzopiranon.

Przykładowo, reakcja D,L-cis-1-hydroksy-3-n-pentylo-6,6-dwumetylo-6,6a,7,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo(b,d)piranonu-9 z chlorkiem glinowym w dwuchlorometanie powoduje epimeryzację prowadzącą do otrzymania odpowiedniego D,L-trans-sześciowodorodwubenzopiranonu.

Przykład I. 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-9-(1,1-dwumetyloheptylo)-2,6-metyleno-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyna.

Roztwór 1,0 g 1-metoksy-4-(1-hydroksy-1-metyloetylo)cykloheksadienu-1,4 w 40 ml dwuchlorometanu zawierającego 1,18 g 5-(1,1-dwumetyloheptylo)rezorcyny chłodzi się lodową wodą do temperatury 5°C i mieszając wkrapla w ciągu 5 minut 1,5 ml kompleksu trójfluorku boru z eterem dwuetylowym, po czym miesza się w temperaturze 5°C w ciągu 5 godzin, a następnie przemywa 5% roztworem wodnym wodorowęglanu sodowego i suszy. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymany oleisty produkt rozciera się w n-heksanie i pozostawia w temperaturze pokojowej na okres 12 godzin, przy czym olej ulega zestaleniu. Stały produkt odsącza się i krystalizuje z metylocykloheksanu, otrzymując 580 mg 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-9-(1,1-dwumetyloheptylo)-2,6-metyleno-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyny o temperaturze topnienia 158—159°C.

Analiza dla $C_{24}H_{36}O_3$:

Obliczenia teoretyczne: C: 77,38 H: 9,74

Stwierdzono: C: 77,33 H: 9,55

NMR ($CDCl_3$): δ 6,2 i 6,4 (dwa dublety, 2H, aromatyczne) δ 4,3 (m, 1H, C_6 -H)

Stosowany w tym przykładzie jako produkt wyjściowy 1-metoksy-4-(1-hydroksy-1-metyloetylo)cykloheksadien-1,4 wytwarza się w ten sposób, że roztwór 33,2 g alkoholu p-metoksy-a, α -dwumetylobenzylowego w 500 ml alkoholu etylowego wkrapla się mieszając w ciągu 2 godzin do roztworu 14,0 g wiórków metalicznego litu w 800 ml ciepłego amoniaku i 200 ml czterowodorofuranu. Po zakończeniu wkraplania miesza się dodatkowo w ciągu 15 minut i następnie dodaje jeszcze alkoholu etylowego i otrzymany roztwór wlewa na 1000 g lodu. Otrzymaną wodną mieszaninę ekstrahuje się kilkakrotnie eterem etylowym, łączy wyciągi eterowe, przemywa je roztworem wodnym siarczanu amonowego, suszy i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleisty produkt przedestylowuje się, uzyskując 22 g 1-metoksy-4-(1-hydroksy-1-metylo-

etylo)-cykloheksadienu-1,4 o temperaturze wrzenia 85—90°C pod ciśnieniem 0,3 tora.

NMR ($CDCl_3$): 3,55 (s, 3H, grupa metoksylova)

1,38 (s, 6H, grupa izopropylowa)

Przykład II. 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-9-(1,1-dwumetyloheptylo)-2,6-metyleno-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyna.

Roztwór 2,0 g 1-metoksy-4-(1-hydroksy-1-metyloetylo)-cykloheksadienu-1,4 w 80 ml technicznego dwuchlorometanu i 2,36 g 5-(1,1-dwumetyloheptylo)rezorcyny chłodzi się lodową wodą do temperatury 5°C i mieszając dodaje jako jedną porcję 3,4 g chlorku cynkowego, po czym miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze 0°—5°C i następnie przemywa wodą i rozcieńczonym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego. Po wysuszeniu mieszaniny reakcyjnej odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując oleisty produkt, który ulega zestaleniu po pozostawieniu go w temperaturze pokojowej. Produkt ten rozciera się w n-heksanie, otrzymując 1,8 g 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-9-(1,1-dwumetyloheptylo)-2,6-metyleno-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyny o temperaturze topnienia 153—155°C.

Przykład III. 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-9-(1,1-dwumetyloheptylo)-2,6-metyleno-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyna.

Roztwór 4,7 g 5-(1,1-dwumetyloheptylo)-rezorcyny i 4,0 g 1-metoksy-4-(1-hydroksy-1-metyloetylo)-cykloheksadienu-1,4 w 100 ml dwuchlorometanu chłodzi się lodową wodą i dodaje 0,36 ml wody, a następnie 6,8 g chlorku cynku, po czym usuwa się kąpiel wodną i mieszając pozostawia mieszaninę do ogrzania się do temperatury pokojowej. Po upływie 6 godzin mieszaninę poddaje się przeróbce opisanej w przykładzie II.

Przykład IV. 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-9-(1,1-dwumetyloheptylo)-2,6-metyleno-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyna.

Do roztworu 4,0 g 1-metoksy-4-(1-hydroksy-1-metyloetylo)-cykloheksadienu-1,4 i 4,72 g 5-(1,1-dwumetyloheptylo)-rezorcyny w 150 ml dwuchlorometanu dodaje się mieszając w temperaturze —5°C—0°C 6 ml kompleksu trójfluorku boru z eterem dwuetylowym, po czym utrzymując temperaturę 2°C miesza się w ciągu 7 godzin, a następnie poddaje mieszaninę przeróbce w sposób opisany w przykładzie II. Otrzymuje się 3,1 g 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-9-(1,1-dwumetyloheptylo)-2,6-metyleno-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyny o temperaturze topnienia 155—156°C.

Otrzymany produkt przeprowadza się w odpowiednią pochodną dwubenzopiranonu-9 w ten sposób, że do roztworu 100 mg 2,7-dwuhydroksy-5-izopropylideno-9-(1,1-dwumetyloheptylo)-2,6-metyleno-3,4,5,6-czterowodoro-2H-1-benzoksocyny w 5 ml dwuchlorometanu dodaje się w temperaturze pokojowej, mieszając, 100 mg chlorku glinowego w postaci jednej porcji i miesza w temperaturze 24°C w ciągu 6 godzin, po czym przemywa kolejno 1n roztworem kwasu solnego i wodą, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik. Stałą pozostałość przekrystalizowuje się z heksanu, otrzymując D,L-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo(b,d)piranon-9 o temperaturze topnienia 160—161°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzoksocyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alki-

lowy o 5—10 atomach węgla lub alkenylowy o 5—10 atomach węgla albo rodnik cykloalkilowy o 5—8 atomach węgla lub cykloalkenylowy o 5—8 atomach węgla, **znamienny** tym, że 1-alkoksy-4-(1-hydroksy-1-metyloetylo)-cykloheksadien-1,4 o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza rodnik metylowy i podstawioną w pozycji 5 rezorcynę o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w organicznym rozpuszczalniku, w obecności katalizatora, takiego jak trójfluorek boru trójbromek boru i chlorek cynku, przy czym jeżeli jako katalizator stosuje się trójfluorek boru lub trójbromek boru, wówczas ilość katalizatora jest większa od równomolowej i reakcję prowadzi się w temperaturze 0—5°C.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny** tym, że jako organiczny rozpuszczalnik stosuje się chlorowcowany węglowodór.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny** tym, że 1-metoksy-4-(1-hydroksy-1-metyloetylo)-cykloheksadien-1,4 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R_1 oznacza rodnik 1,1-dwumetyloheptylowy, stosując jako katalizator chlorek cynku, przy czym reakcję prowadzi się w dwuchlorometanie w temperaturze 5°C.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny** tym, że 1-metoksy-4-(1-hydroksy-1-metyloetylo)-cykloheksadien-1,4 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R_1 oznacza rodnik 1,1-dwumetyloheptylowy, stosując jako katalizator trójfluorek boru, przy czym reakcję prowadzi się w dwuchlorometanie, w temperaturze 5°C.

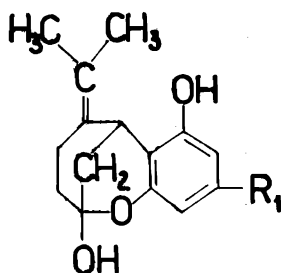
5. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzokso-cyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 5—10 atomach węgla lub alkenylowy o 5—10 atomach węgla albo rodnik cykloalkilowy o 5—8 atomach węgla lub rodnik cykloalkenylowy o 5—8 atomach węgla,

znamienny tym, że 1-alkoksy-4-(1-hydroksy-1-metyloetylo)-cykloheksadien-1,4 o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 2—4 atomach węgla i podstawioną w pozycji 5 rezorcynę o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w organicznym rozpuszczalniku, w obecności katalizatora, takiego jak trójfluorek boru, trójbromek boru i chlorek cynku, przy czym jeżeli jako katalizator stosuje się trójfluorek boru lub trójbromek boru, wówczas ilość katalizatora jest większa od równomolowej i reakcję prowadzi się w temperaturze od —30 C do 5°C.

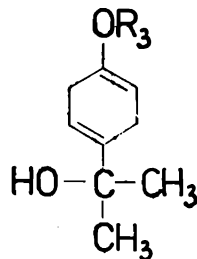
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny** tym, że jako organiczny rozpuszczalnik stosuje się chlorowcowany węglowodór.

7. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzokso-cyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 5—10 atomach węgla lub alkenylowy o 5—10 atomach węgla albo rodnik cykloalkilowy o 5—8 atomach węgla lub cykloalkenylowy o 5—8 atomach węgla, **znamienny** tym, że 1-alkoksy-4-(1-hydroksy-1-metyloetylo)-cykloheksadien-1,4 o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza rodnik metylowy i podstawioną w pozycji 5 rezorcynę o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w organicznym rozpuszczalniku, w obecności katalizatora, takiego jak trójfluorek boru, trójbromek boru i chlorek cynku, przy czym jeżeli jako katalizator stosuje się trójfluorek boru lub trójbromek boru, wówczas ilość katalizatora jest większa od równomolowej i reakcję prowadzi się w temperaturze od —30 C do 0 C.

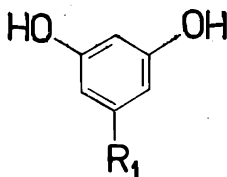
8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny** tym, że jako organiczny rozpuszczalnik stosuje się chlorowcowany węglowodór.



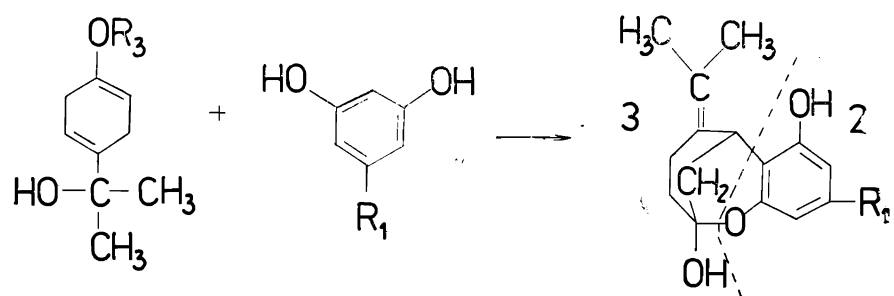
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

*Schemat 1*