

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143339 B

- (21) Ansøgning nr. 560/76 (51) Int.Cl.³ C 07 D 307/77
(22) Indleveringsdag 11. feb. 1976
(24) Løbedag 11. feb. 1976
(41) Alm. tilgængelig 25. aug. 1976
(44) Fremlagt 10. aug. 1981
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 24. feb. 1975, 552402, US

(71) Ansøger MERCK & CO. INC., Rahway, US.

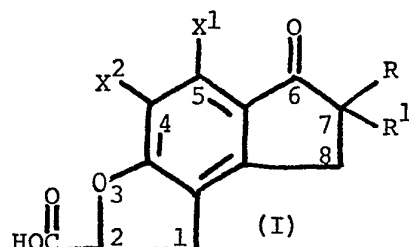
(72) Opfinder Edward Jethro Cragoe Jr., US: Otto William Wolters=
dorf Jr., US.
(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

- (54) Analogifremgangsmåde til frem=
stilling af 6-oxo-7,7-disubsti=
tueret-1,2,7,8-tetrahydro-6H-in=
deno(5,4-b)furan-2-carboxyl=
syre.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 6-oxo-7,7-disubstitueret-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxylsyre, som er i besiddelse af diuretisk, saluretisk, uricosurisk og antihypertensiv aktivitet.

Fra dansk patentansøgning nr. 1149/75 kendes en analogifremgangsmåde til fremstilling af lignende 6-oxo-7-substitueret-6H-indeno[5,4-b]-furan-carboxylsyre i hvilke substituenterne i 7-stillingen er af alifatisk karakter, med diuretiske egenskaber. Disse forbindelser forøger udskillelsen af Na⁺-ioner, men der er ikke påvist uricosurisk virkning.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser, der er velegnede til behandling og fjernelse af symptomer på elektrolytisk ubalance og væsketilbageholdelse, såsom ødemer, der er forbundet med hypertension, har den almene formel:

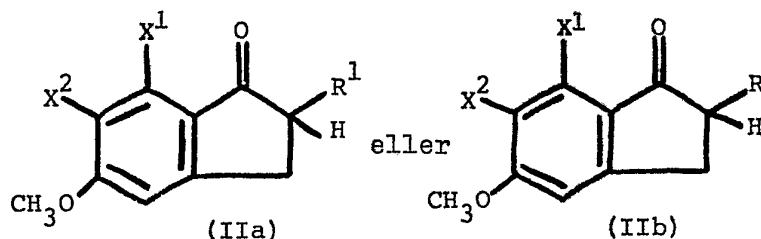


hvor R , R^1 , X^1 og X^2 har den i kravets indledning angivne betydning.

Farmakologiske studier har vist, at de omhandlede forbindelser er effektive diuretiske, saluretiske og uricosuriske midler, der kan anvendes til behandling af sådanne sygdomme, som skyldes tilbageholdelse af elektrolytter og væske, såsom hypertension. Disse forbindelser kan opretholde urinsyrekoncentrationen i legemet på en forud bestemt værdi eller endog forårsage en formindskelse af urinsyrekoncentrationen ved indgift i terapeutiske doser i de sædvanlige bæremedier.

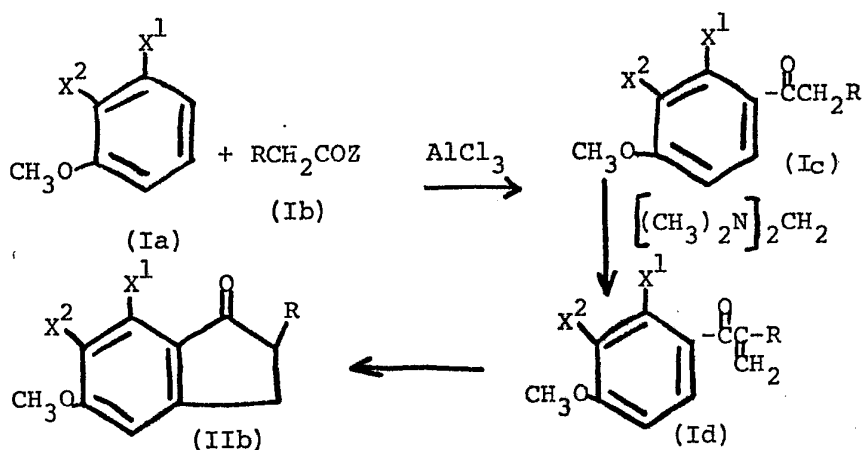
Mange af de hidtil anvendte diuretiske og saluretiske midler har en tilbøjelighed til ved indgift at inducere hyperuricemia, hvorved der kan udfældes urinsyre eller natriumurat eller begge dele i legemet, hvorved der kan opstå gigt i mild eller alvorlig form. De omhandlede forbindelser er velegnede midler til at behandle sådanne patienter (mennesker eller dyr), som kræver diuretisk og saluretisk behandling uden risiko for at fremkalde gigt, idet de ved anvendelse i passende doser fungerer som uricosuriske midler.

Efterfølgende skema B viser en syntesemetode til fremstilling af de omhandlede forbindelser, i hvilken sidste trin illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte. Som udgangsmateriale ved denne syntesemetode anvendes et tilsvarende substitueret 5-methoxyindanonderivat med en af formlerne:



hvor X^1 , X^2 , R og R^1 har den ovennævnte betydning. Fremstillingen af repræsentative indanoner med strukturen (IIa) er beskrevet i belgisk patent nr. 806.036. Indanoner med strukturen (IIb) fremstilles ved Friedel-Crafts reaktion af en tilsvarende substitueret anisol, efterfulgt af en modificeret Mannich-reaktion og cyclisering som vist i skema A. Skema A er vist i det efterfølgende:

SKEMA A



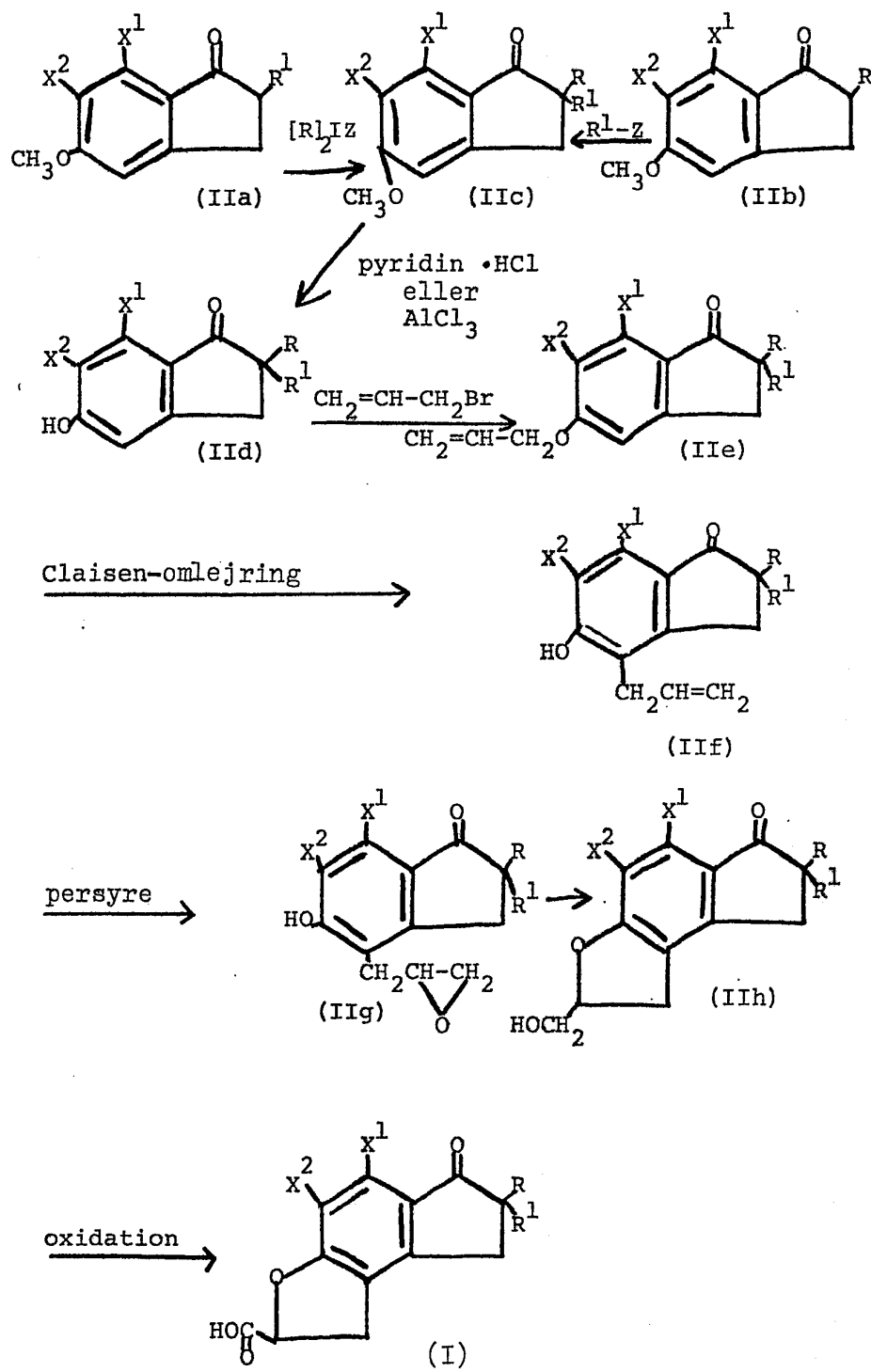
Ifølge skema A omsættes en tilsvarende substitueret anisol (Ia) under Friedel-Crafts-betingelser med et carboxylsyrehalogenid (Ib), hvor R har den ovenfor definerede betydning, og Z er halogen, såsom chlor eller brom, til dannelsen af 4-acyl-forbindelsen (Ic).

Egnede katalysatorer for reaktionen er aluminiumchlorid og tinchlorid. Reaktionsmidlet og temperaturen er ikke kritisk, idet der kan anvendes et vilkårligt opløsningsmiddel, som er inert over for acylhalogenid-/anisol-reagenserne. I denne henseende omfatter egnede opløsningsmidler alifatiske og cycloalifatiske carbonhydrider, såsom heptan og cyclohexan, carbondisulfider og

halogenerede carbonhydrider, såsom carbontetrachlorid, og methylenchlorid. Reaktionen kan passende udføres ved temperaturer mellem 0°C og kogetemperaturen for det anvendte opløsningsmiddel, idet det foretrækkes at anvende carbondisulfid ved 0°C .

Friedel-Crafts-produktet (Ic) omdannes til 2'-methylen-derivatet (Id) via en modificeret Mannich-reaktion ved behandling af (Ic) med bis(dimethylamino)methan i nærværelse af eddikesyre. Cyclisering af (Id) i nærværelse af en Lewis-syre, såsom svovlsyre, trifluoreddikesyre eller polyphosphorsyre, giver (IIb).

Skema B er vist i det efterfølgende:

SKEMA B

Ifølge skema B aryleres en tilsvarende substitueret indanon (IIa) med et diaryliodonium-halogenid ($[R]_2IZ$), hvor Z er halogen, især iodid eller bromid, til dannelselse af (IIc). På tilsvarende måde alkyleres (IIb) med R^1Z til opnåelse af (IIc) ved en alternativ metode. Ved behandling af (IIc) med pyridinhydrochlorid eller aluminiumchlorid i et inert opløsningsmiddel fås indanonen (IIId).

Indanonen, (IIId), behandles derefter med allylbromid til opnåelse af den tilsvarende 5-allylether (IIe). Således kan anvendes overskud af allylbromid, idet det kan tjene som reaktionsmiddel. Andre opløsningsmidler, der er forligelige ved reaktionsforløbet, kan anvendes, f.eks. ethanol eller dimethylformamid. Reaktionen kan passende udføres i nærværelse af en base, såsom natriumalkoxid eller kaliumcarbonat, og ved en temperatur mellem 25 og 100°C og er i det væsentlige afsluttet mellem en halv og to timer. Claisen-omlejringen til opnåelse af 4-allyl-forbindelsen (IIIf) opnås ved fortsat opvarmning af reaktionsblandingen fra 100 til 220°C. I stedet kan 5-allyloxy-derivatet skilles fra reaktionsblandingen, opløses i et opløsningsmiddel, såsom N,N-dimethylanilin eller N,N-diethylanilin, hvorefter der opvarmes til kogetemperaturen for opløsningsmidlet i 0,5 - 4 timer til opnåelse af (IIIf). Indenofuran-forbindelsen (IIH) fås af forbindelsen (IIIf) ved behandling med en persyre, såsom m-chlorperbenzoesyre eller pereddikesyre, i et opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid, chloroform eller eddikesyre, ved en temperatur mellem 0°C og kogetemperaturen for opløsningsmidlet, hvorved det oprindeligt dannede epoxid (IIg) cycliseres til (IIH). Oxidationen af den dannede hydroxymethyl-substituerede indenofuran (IIH) giver de omhandlede indenofuraner (I). Typisk kan oxidationen udføres ved hjælp af et oxidationsmiddel, såsom chromsyre eller kaliumpermanganat, og reaktionstemperaturen ligger passende mellem 0°C og opløsningsmidlets kogepunkt.

De omhandlede forbindelser indeholder flere asymmetriske carbonatomer (dvs. i positionerne 2 og 7 af indenofuranringen), og de diastereoisomere kan adskilles på i og for sig kendt måde til de optiske antipoder som beskrevet i det efterfølgende. Opfindelsen omfatter således ikke blot fremstillingen af racemiske

indeno[5,4-b]furan-2-carboxylsyre-diastereoisomere, men også deres optisk aktive antipoder.

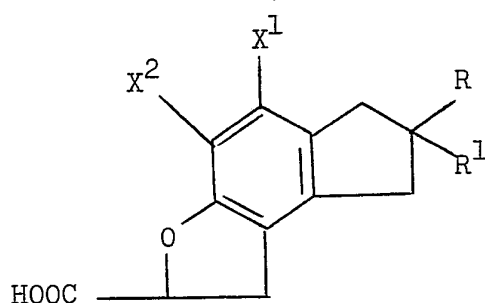
Hvorvidt der dannes den ene eller den anden eller begge af de mulige diastereoisomere, afhænger i hovedsagen af strukturen af forbindelsen (IIg) og af reaktionsbetingelserne, hvorunder furanringen dannes, dvs. under omdannelsen af forbindelsen (IIg) til (IIh). Lave reaktionstemperaturer (f.eks. 0°C til stuetemperatur) fremmer dannelsen af α -diastereoisomer (se eksempel 1), medens højere temperaturer (f.eks. 65 - 125°C) fremmer dannelsen af β -diastereoisomer (eksempel 2). Hvis blandinger af de to diastereoisomere dannes, kan de adskilles og identificeres på sædvanlig måde, f.eks. ved fraktioneret krystallisation eller kromatografi, da de har tilstrækkeligt forskellige smeltepunkter og opløselighedsegenskaber.

Adskillelsen af de optiske isomere af racemiske syrer kan opnås ved dannelse af et salt af den racemiske blanding med en optisk aktiv base, såsom (+) eller (-) amfetamin, (-)-cinchonidin, dehydrobiethylamin, (+)- eller (-)- α -methylbenzylamin, (+)- eller (-)- α -(1-naphthyl)-ethylamin, brucin eller strychnin, i et opløsningsmiddel, såsom methanol, ethanol, 2-propanol, benzen, acetonitril, nitromethan eller acetone. På denne måde fås i opløsningen to diastereomere salte, hvoraf den ene sædvanligvis er mere opløselig i opløsningsmidlet end den anden. Ved gentagen omkrystallisation af det krystallinske salt fås den rene enantiomere. Den optisk rene indeno[5,4-b]furan-2-carboxylsyre fås ved syrning af saltet med mineralsyre, ekstraktion i ether, afdampning af opløsningsmidlet og omkrystallisation af den optisk rene antipode.

Den anden optisk rene antipode kan sædvanligvis fås ved anvendelse af en anden base til dannelse af det diastereomere salt. Det er en fordel at isolere den partielt spaltede syre fra filtratet under rensningen af den ene diastereomere og yderligere at rense dette stof ved anvendelse af en anden optisk aktiv base.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede aktive forbindelser kan indgives i de sædvanlige dosisformer, f.eks. ved oral indgift i form af tabletter, eller ved intravenøs indsprøjtning. Den effektive daglige dosisstørrelse varierer fra 0,1 mg til 10 mg/kg legemsvægt. Den foretrukne mængde er 0,3 mg til 1,0 mg/kg legemsvægt.

Forbindelserne er afprøvet for diuretisk og uricosurisk aktivitet. I det efterfølgende er anført data for to forbindelser, der er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, i sammenligning med de to kendte forbindelser furosemid og hydrochlorthiazid. Resultaterne fremgår af følgende tabel:



X ¹	X ²	R ¹	R	Aktivitet over for chimpanser	
				diuretisk	uricosurisk
Cl	α -Cl	CH ₃	phenyl	5	5
Cl	β -Cl	CH ₃	phenyl	> 5	4
Furosemid				5	0
Hydrochlorthiazid				1	0

Aktivitetstærdierne er målt ved følgende metode: Fastende han-chimpanser med en vægt på 21-77 kg blev immobiliseret med phencyclidin (hvilket viste sig ikke at indvirke på resultatet) (1,0-1,5 mg/kg im. plus 0,25 mg/kg iv. efter behov) og blev forberedt til kateterisation for standard renal-udtømningsundersøgelse ved kliniske aseptiske rutineprocedurer. Pyrogenfrit inulin (iv) anvendtes til måling af glomerulær filtreringshastighed (GFR). Udtømning af inulin, urat og udskillelseshastigheder for Na⁺, K⁺ og Cl⁻ blev bestemt ved standard autoanalyse-teknik. (Inulin og urat i plasma

fra chimpanser er frit filtrerbare). Middel-kontrol-udtømmning blev beregnet fra tre på hinanden følgende 20 minutter-perioder. Værdier for lægemiddel-respons blev bestemt som gennemsnittet af otte 15-20 min. udtømningsperioder efter oral indgift af en vandig opløsning af forbindelsen gennem et nasalt kateter. Alle data er bestemt som forskellen mellem (gennemsnit) behandlings- og kontrolværdier opnået fra enkelte forsøg.

De målte aktivitetsdata for chimpanser (D = diuretisk aktivitet og U = uricosurisk aktivitet) er angivet efter et point-system på følgende måde:

Data for den diuretiske prøve for chimpanser er oprindelig beregnet som et Δ/u ækviv./min., og urat-data er målt som $\Delta^C_{\text{urat}}/C_{\text{inulin}}$. Points er følgende:

Diuretisk points

Uricosurisk aktivitet

<u>Point</u>	<u>Δ/u ækviv./min.</u>	<u>Point</u>	<u>$\Delta^C_{\text{urat}}/C_{\text{inulin}}$</u>
0	0 - 49	0	0 - 0,05
±	50 - 99	±	0,05 - 0,09
1	100 - 199	1	0,1 - 0,19
2	200 - 299	2	0,2 - 0,29
3	300 - 399	3	0,3 - 0,39
4	400 - 499	4	0,4 - 0,49
5	500 - 599	5	0,5 - 0,59
> 5	> 600		

Alle doser var på 5 mg/kg po (oralt).

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det efterfølgende illustreres nærmere ved hjælp af nogle eksempler.

EKSEMPEL 1

4,5-dichlor-6-oxo-7-methyl-7-phenyl-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno-
[5,4-b]furan-2-carboxylsyre (α -isomer)

Trin A: 2',3'-dichlor-4'-methoxyisobutyrophenon

En blanding af 2,3-dichloranisol (100 g, 0,565 mol) og isobutyrylchlorid (66 g, 0,62 mol) i methylenchlorid (400 ml) afkøles til 5°C og behandles med aluminiumchlorid (83 g, 0,62 mol) i løbet af en time. Reaktionsblandingen henstilles til opvarmning til 25°C, og efter 24 timer hældes blandingen i 400 ml isvand og 30 ml salt-syre. Den organiske fase vaskes med 5% natriumhydroxid, vand, tørres over magnesiumsulfat og destilleres ved reduceret tryk, hvorved fås 68 g 2',3'-dichlor-4'-methoxyisobutyrophenon, som destillerer ved 120 - 130°C/0,5 mmHg.

Elementær analyse for $C_{11}H_{12}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 53,46 - H 4,89

Fundet : C 54,25 - H 5,07.

Trin B: 2-brom-2',3'-dichlor-4'-methoxyisobutyrophenon

En opløsning af 2',3'-dichlor-4'-methoxyisobutyrophenon (45 g, 0,183 mol) i eddikesyre (150 ml) behandles i løbet af en halv time med brom (30 g, 0,187 mol). Reaktionsblandingen omrøres i 10 minutter, hældes derefter i 600 ml isvand indeholdende 2 g natriumbisulfit. Det udskilte 2-brom-2',3'-dichlor-4'-methoxyisobutyrophenon (48 g) smelter ved 72 - 73°C efter omkrystallisation af hexan.

Elementær analyse for $C_{11}H_{11}BrCl_2O_2$:

Beregnet: C 40,52 - H 3,40

Fundet : C 40,68 - H 3,38.

Trin C: 2-methylen-2',3'-dichlor-4'-methoxypropiofenon

En opløsning af 2-brom-2',3'-dichlor-4'-methoxyisobutyrophenon (32 g, 0,1 mol) og vandfrit lithiumbromid (17,4 g, 0,2 mol) i DMF (200 ml) omrøres ved 95°C i en inert atmosfære i 3 timer og hældes i isvand (500 ml). Det udskilte 2-methylen-2',3'-dichlor-4'-methoxypropiofenon smelter ved 59°C efter omkrystallisation af petroleumether.

Elementær analyse for $C_{11}H_{10}Cl_2O_3$:

Beregnet: C 53,90 - H 4,11

Fundet : C 53,72 - H 4,11.

Trin D: 2-methyl-5-methoxy-6,7-dichlor-1-indanon

En opløsning af 2-methylen-2',3'-dichlor-4'-methoxypropiofenon (40 g, 0,163 mol) i koncentreret svovlsyre (75 ml) henstilles ved 25°C i 24 timer og hældes derefter langsomt under kraftig omrøring i 500 ml isvand. Det udskilte 2-methyl-5-methoxy-6,7-dichlor-1-indanon (40 g) smelter ved 129°C efter omkrystallisation af methylcyclohexan.

Elementær analyse for $C_{11}H_{10}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 53,90 - H 4,11

Fundet : C 53,84 - H 4,00.

Trin E: 2-methyl-2-phenyl-5-methoxy-6,7-dichlor-1-indanon

Kalium-tert.-butoxid (8,42 g, 0,075 mol) opløst i tert.-butanol (300 ml) sættes til en kogende opløsning af 2-methyl-5-methoxy-6,7-dichlor-1-indanon (12,26 g, 0,05 mol), idet tilbagesvalingen fortsættes i 2 timer, hvorefter en suspension af diphenyliodoniumchlorid (19,0 g, 0,06 mol) i tert.-butanol (1 liter) tilsættes, og

kogningen under tilbagesvaling fortsættes i 2 timer. Reaktionsblandingen afkøles til 25°C, 300 ml vand tilsættes, og blandingen inddampes til tørhed i vakuum, hvorved opnås 4,97 g 2-methyl-2-phenyl-5-methoxy-6,7-dichlor-1-indanon, som smelter ved 161-163°C efter omkrystallisation af benzen:cyclohexan, 1:2.

Elementær analyse for $C_{17}H_{14}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 63,57 - H 4,39

Fundet : C 63,24 - H 4,68.

Trin F: 2-methyl-2-phenyl-5-hydroxy-6,7-dichlor-1-indanon

En blanding af 2-methyl-2-phenyl-5-methoxy-6,7-dichlor-1-indanon (4,94 g, 0,015 mol) og pyridin-hydrochlorid (50 g) opvarmes til 175°C i en time og hældes dernæst i vand (500 ml). Det udskilte 2-methyl-2-phenyl-5-hydroxy-6,7-dichlor-1-indanon (2,05 g) smelter ved 194-196°C efter omkrystallisation af ethanol:vand, 2:1.

Elementær analyse for $C_{16}H_{12}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 62,56 - H 3,94

Fundet : C 62,60 - H 4,11.

Trin G: 2-methyl-2-phenyl-5-allyloxy-6,7-dichlor-1-indanon

En blanding af 2-methyl-2-phenyl-5-hydroxy-6,7-dichlor-1-indanon (15 g, 0,049 mol), kaliumcarbonat (7,4 g, 0,053 mol) og allylbromid (6,58 g, 0,054 mol) i dimethylformamid (80 ml) opvarmes til 55°C i 1 time og hældes derefter i vand (400 ml). Det udskilte 2-methyl-2-phenyl-5-allyloxy-6,7-dichlor-1-indanon smelter ved 105°C efter omkrystallisation af cyclohexan.

Elementær analyse for $C_{19}H_{16}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 65,72 - H 4,64

Fundet : C 66,14 - H 4,65.

Trin H: 2-methyl-2-phenyl-4-allyl-5-hydroxy-6,7-dichlor-1-indanon

En blanding af 2-methyl-2-phenyl-5-allyloxy-6,7-dichlor-1-indanon (12,5 g, 0,036 mol) i N,N-diethylanilin (120 ml) koges under tilbagesvaling i 1 1/2 time og hældes derefter i overskud af kold fortyndet saltsyre. Produktet ekstraheres i ether, vaskes med vand og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Ved afdampning af etheren opnås 2-methyl-2-phenyl-4-allyl-5-hydroxy-6,7-dichlor-1-indanon, som smelter ved 125°C efter krystallisation af butylchlorid.

Elementær analyse for $C_{19}H_{16}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 65,72 - H 4,64

Fundet : C 65,65 - H 4,74.

Trin I: 4,5-dichlor-2-hydroxymethyl-6-oxo-7-methyl-7-phenyl-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno[5,4-b]-furan (α-isomer)

Til en opløsning af 2-methyl-2-phenyl-4-allyl-5-hydroxy-6,7-dichlor-1-indanon (8,2 g, 0,024 mol) i dichlormethan (80 ml) sættes natriumacetat (150 mg) og 40% pereddikesyre (6 ml). Reaktionsblandingen omrøres ved 25°C i 12 dage, hvorunder to 1 ml portioner 40% pereddikesyre tilsættes med fire dages mellemrum. Reaktionsblandingen vaskes med vand, vandig natriumbicarbonat og saltopløsning. Opløsningsmidlet afdestilleres ved reduceret tryk og den olieagtige remanens opvarmes til 120°C i 20 minutter, hvorved fås 4,5-dichlor-2-hydroxymethyl-6-oxo-7-methyl-7-phenyl-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno-[5,4-b]-furan (α-isomer) som anvendes i næste trin uden yderligere rensning.

Trin J: 4,5-dichlor-6-oxo-7-methyl-7-phenyl-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno-[5,4-b]furan-2-carboxylsyre (α-isomer)

Til forbindelsen, som er opnået ved den i trin I angivne proces, opløst i 300 ml acetone, sættes en oxiderende opløsning af 7 g chromtrioxid i en blanding af 50 ml vand og 6,2 ml koncentreret svovlsyre. Reaktionsblandingen omrøres i 18 timer ved 25°C. Acetoneopløsningen indeholdende produktet dekanteres fra udfældede salte, fortyndes med 300 ml vand, behandles med 0,5 g na-

triumsulfid, destilleres ved reduceret tryk til et rumfang på 300 ml, ekstraheres med ether, som vaskes med vand og tørres over vandfrit magnesiumsulfat, til dannelsen af 4,5-dichlor-6-oxo-7-methyl-7-phenyl-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno-[5,4-b]furan-2-carboxylsyre (α -isomer), som smelter ved 244°C efter omkrystallisation af nitromethan.

Elementær analyse for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_4$:

Beregnet: C 60,49 - H 3,74 - Cl 18,80

Fundet : C 59,66 - H 4,01 - Cl 19,01.

EKSEMPEL 2

4,5-dichlor-6-oxo-7-methyl-7-phenyl-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno-[5,4-b]-furan-2-carboxylsyre (β -isomer)

Trin A: 2',3'-dichlor-4'-methoxy-2-phenylacetophenon

Aluminiumchlorid (395 g) sættes portionsvis og under omrøring til en opløsning af 2,3-dichloranisol (500 g) og phenylacetylchlorid (392 ml) i carbondisulfid (1200 ml) under afkøling til 5°C på et bad af is og vand. Efter tilsætningen henstilles reaktionsblandingen til opvarmning til stuetemperatur, hvorved der dannes en fast masse. Efter henstand ved $20-25^{\circ}\text{C}$ i 18 timer skylles reaktionsbeholderen med nitrogen i 15 minutter, og cirka 2 kg knust is og 400 ml 12N saltsyre tilsættes langsomt under periodisk afkøling på isbad. Det lysegule gummiagtige stof, som udfældes, opsamles ved vakuumfiltrering på en sintret glastragt til fjernelse af vand samt carbondisulfid. Det faste produkt vaskes grundigt med vand og suges tørt. Til fjernelse af eventuelt vedhængende carbondisulfid udrives produktet med hexan og filtreres igen. Udbytte efter tørring i en dampovn ved 70°C i 18 timer er 803,5 g (97%), smeltepunkt: $125 - 127^{\circ}\text{C}$. En prøve, der er omkrystalliseret af benzen-cyclohexan (2:1), smelter ved $128-129^{\circ}\text{C}$.

Elementær analyse for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2$:

Beregnet: C 61,04 - H 4,10

Fundet : C 61,46 - H 4,11.

Trin B: 2',3'-dichlor-4'-methoxy-2-phenylacrylophenon

2',3'-dichlor-4'-methoxy-2-phenylacetophenon (300 g) suspenderes i 1000 ml N,N,N,N-tetramethylmethandiamin ved 25°C under nitrogen, og 1000 ml eddikesyreanhydrid tildryppes. Reaktionsblandingen holdes ved under 40°C under afkøling på et bad af is og vand og ved regulering af hastigheden for anhydrid-tilsætningen. Reaktionsblandingen henstilles ved 25°C i 1 time og sættes derefter langsomt til en blanding af knust is og vand (8 liter) under omrøring. Det hvide bundfald opsamles på sugefilter, vaskes med vand og lufttørres ved 25°C i 2 dage. Udbytte: 310,5 g (99%), smeltepunkt 87-89°C. En prøve, der omkrystalliseres af benzenhexan, smelter ved 87-89°C.

Elementær analyse for $C_{16}H_{12}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 62,56 - H 3,94

Fundet : C 62,67 - H 4,04.

Trin C: 2-phenyl-5-methoxy-6,7-dichlor-1-indanon

2',3'-dichlor-4'-methoxy-2-phenylacrylophenon (160 g) opløses i dichlormethan (4 liter), og opløsningen dryppes til en blanding af 2 liter 12N svovlsyre og 2 liter dichlormethan ved en temperatur mindre end 5°C i løbet af 3 timer. Reaktionsblandingen omrøres i yderligere 30 minutter og hældes derefter langsomt på knust is. Dichlormethanlaget fraskilles, vaskes med mættet natriumchloridopløsning og tørres derefter over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes under reduceret tryk, hvorved efterlades en lysegullig remanens. Efter tørring i en dampovn ved 70°C fås 120,5 g af produktet (75%), smeltepunkt: 187-192°C. En prøve omkrystalliseret af benzen-cyclohexan (2:1) smelter ved 193-195°C.

Elementær analyse for $C_{16}H_{12}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 62,56 - H 3,94

Fundet : C 62,84 - H 4,00.

Trin D: 2-methyl-2-phenyl-5-methoxy-6,7-dichlor-1-indanon

2-phenyl-5-methoxy-6,7-dichlor-1-indanon, 50,84 g, opløses i 700 ml tørt DMF og 700 ml benzen i en 3-liter kolbe, udstyret med et nitrogen-indføringsrør, luftkondensator og tragt for NaOCH_3 . Reaktionsblandingen afkøles på isvand, og 103 ml iodmethan tilsættes. Der tilsættes portionsvis 13,5 g natriummethanolat gennem en tragt i løbet af 0,75 time. Efter omrøring i 0,5 time på et is-vand-bad sættes reaktionsblandingen til 4 liter vand, og der ekstraheres med benzen. Benzenlaget skilles fra, tørres over molekyllær sigte og inddampes til tørhed, hvorved fås 2-methyl-2-phenyl-5-methoxy-6,7-dichlor-1-indanon, smeltepunkt $164-165^\circ\text{C}$ efter omkrystallisation af benzen-cyclohexan, 1:2.

Elementær analyse for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_2$:

Beregnet: C 63,57 - H 4,39

Fundet : C 63,24 - H 4,68.

Trin E: 2-methyl-2-phenyl-5-hydroxy-6,7-dichlor-1-indanon

En blanding af 2-methyl-2-phenyl-5-methoxy-6,7-dichlor-1-indanon (4,94 g, 0,015 mol) og pyridin-hydrochlorid (50 g) opvarmes til 175°C i 1 time og hældes dernæst i vand (500 ml). Det udskilte 2-methyl-2-phenyl-5-hydroxy-6,7-dichlor-1-indanon (2,05 g) smelter ved $194-196^\circ\text{C}$ efter omkrystallisation af ethanol:vand, 2:1.

Elementær analyse for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2$:

Beregnet: C 62,56 - H 3,94

Fundet : C 62,60 - H 4,11.

Trin F: 2-methyl-2-phenyl-5-allyloxy-6,7-dichlor-1-indanon

En blanding af 2-methyl-2-phenyl-5-hydroxy-6,7-dichlor-1-indanon (15 g, 0,049 mol), kaliumcarbonat (7,4 g, 0,053 mol) og allylbromid (6,58 g, 0,054 mol) i dimethylformamid (80 ml) opvarmes til 55°C i 1 time og hældes i vand (400 ml). Det udskilte 2-methyl-2-phenyl-5-allyloxy-6,7-dichlor-1-indanon smelter ved 105°C efter omkrystallisation af cyclohexan.

Elementær analyse for $C_{19}H_{16}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 65,72 - H 4,64

Fundet : C 66,14 - H 4,65.

Trin G: 2-methyl-2-phenyl-4-allyl-5-hydroxy-6,7-dichlor-1-indanon

En blanding af 2-methyl-2-phenyl-5-allyloxy-6,7-dichlor-1-indanon (12,5 g, 0,036 mol) i N,N-diethylanilin (1200 ml) koges under tilbagesvaling i 1,5 timer og hældes i overskud af kold fortyndet saltsyre. Produktet ekstraheres i ether, vaskes med vand og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Ved afdampning af etheren fås 2-methyl-2-phenyl-4-allyl-5-hydroxy-6,7-dichlor-1-indanon, der smelter ved $125^{\circ}C$ efter omkrystallisation af butylchlorid.

Elementær analyse for $C_{19}H_{16}Cl_2O_2$:

Beregnet: C 65,72 - H 4,64

Fundet : C 65,65 - H 4,74.

Trin H: 4,5-dichlor-2-hydroxymethyl-6-oxo-7-methyl-7-phenyl-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno[5,4-b]-furan (β -isomer)

Til en opløsning af 2-methyl-2-phenyl-4-allyl-5-hydroxy-6,7-dichlor-1-indanon (1,73 g, 0,005 mol) i methylenchlorid (30 ml) sættes m-chlorperbenzoesyre (1,03 g, 0,006 mol) og 4,4'-thiobis-6-tert.-butyl-m-cresol (10 mg). Reaktionsblandingen opvarmes under tilbagesvaling i 5 timer og afkøles derefter til $25^{\circ}C$. Den udskilte m-chlorbenzoesyre filtreres, og opløsningen vaskes med vand, vandig natriumbicarbonat og saltopløsning. Opløsningsmidlet afdestilleres ved reduceret tryk, og den olieagtige re-manens opvarmes til $120^{\circ}C$ i 20 minutter, hvorved fås 4,5-dichlor-2-hydroxymethyl-6-oxo-7-methyl-7-phenyl-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno[5,4-b]-furan (β -isomer), der anvendes i næste trin uden yderligere rensning.

Trin I: 4,5-dichlor-6-oxo-7-methyl-7-phenyl-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno[5,4-b]-furan-2-carboxylsyre (β -isomer)

Til den i trin H dannede forbindelse, opløst i 60 ml acetone,

sættes en oxiderende opløsning af 1,4 g chromtrioxid i en blanding af 10 ml og 1,24 ml koncentreret svovlsyre. Reaktionsblandingen omrøres i 18 timer ved 25°C. Acetoneopløsningen indeholdende produktet dekanteres fra de udfældede salte, fortyndes med 60 ml vand, behandles med 0,1 g natriumsulfit, destilleres ved reduceret tryk til et rumfang på 60 ml og ekstraheres med ether, som vaskes med vand og tørres over vandfrit magnesiumsulfat, hvorved fås 4,5-dichlor-6-oxo-7-methyl-7-phenyl-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno-[5,4-b]furan-2-carboxylsyre (β -isomer), som smelter ved 188°C efter omkrystallisation af nitromethan og indeholder 1/6 mol nitromethan som solvat.

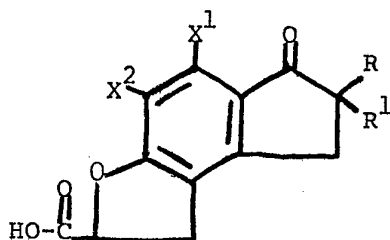
Elementær analyse for $C_{19}H_{14}Cl_2O_4(+1/6 CH_3NO_2)$

Beregnet: C 59,27 - H 3,77 - N 0,6

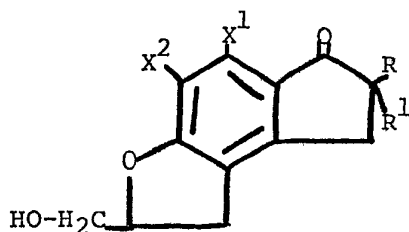
Fundet : C 59,00 - H 3,72 - N 0,24.

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af racemiske eller optisk aktive 6-oxo-7,7-disubstitueret-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno-[5,4-b]furan-2-carboxylsyre med den almene formel:



hvor R er eventuelt med alkyl eller halogen substitueret phenyl eller thienyl, R¹ er alkyl, X¹ er alkyl eller halogen, X² er hydrogen, alkyl eller halogen, idet alle alkylgrupper har 1-6 carbonatomer, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formelen:



hvor R, R¹, X¹ og X² har den ovennævnte betydning, omsættes med et oxidationsmiddel, hvorpå en dannet racemisk forbindelse om ønsket spaltes i de optisk aktive antipoder.

Fremdragne publikationer:

Dansk patentansøgning nr. 1149/75.