



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196375
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 317/72
C 07 D 319/08

(22) Přihlášeno 06 07 77
(21) {PV 2223-78}

(32) (31) (33) Právo přednosti od 06 07 76
(702804) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 03 83

(72) Autor vynálezu BLANCHARD WILLIAM BEVAN a
RYAN CHARLES WILBUR, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby ketalů 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových ketalů 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu, který spočívá v reakci ketalu cyklohexenonkarboxylátu s methylmagnesiumbromidem. Výše zmíněné nové sloučeniny jsou vhodné jako meziprodukty pro přípravu hexahydrodibenzopyranonů.

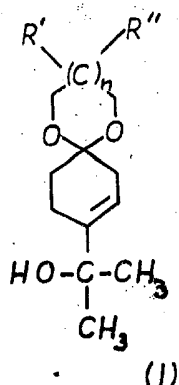
Určité dibenzopyranony jsou užitečnými farmakologickými činidly. V poslední době bylo zjištěno, že 6a,10a-trans-1-hydroxy-3-alkyl-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-ony jsou zvláště užitečné při léčbě bolestivých stavů, úzkostných stavů a depresí (viz patentní spisy US č. 3 928 598, 3 944 673 a 3 953 603). Tyto sloučeniny je možno připravit, v souladu s postupem, který popsali Fahrenholtz, Lurie a Kierstead v J. Am. Chem. Soc. **88**, 2079 (1966) a **89**, 5934 (1967), reakcí 5-alkylresorcinolu s diethyl- α -acetylglutarátem, při níž vznikne ethyl-4-methyl-5-hydroxy-7-alkylkumarin-3-propionát, který se cyklizuje působením hydridu kovu na odpovídající 1-hydroxy-3-alkyl-7,10-dihydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-6,9(8H)-dion. Ketalizací 9-ketoskupiny, následující reakcí s methylmagnesiumbromidem a deketalizací se získá odpovídající 1-hydroxy-3-alkyl-6,6-dimethyl-6,6a,7,8-tetrahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on.

2

Redukcí posledně zmíněné sloučeniny vzniká převážně odpovídající 6a,10a-trans-1-hydroxy-3-alkyl-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on spolu s malým množstvím méně aktivního 6,10a-cis-isomeru. Tento postup přípravy trans-dibenzopyranonů má nevýhody v tom, že je mnohastupňový a probíhá s nízkým celkovým výtěžkem, a kromě toho je při něm nutné oddělování trans-isomeru od cis-isomeru.

V poslední době bylo zjištěno, že 6a,10a-cis-hexahydrodibenzopyranony je možno převést na odpovídající trans-isomery a cis-hexahydrodibenzopyranony připravit ve vysokém výtěžku v jediném stupni, zejména že 6a,10a-cis-1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on je možno podrobit reakci s halogenidem hlinitým v organickém rozpouštědle, při níž dojde k epimerizaci za vzniku odpovídajícího 6a,10a-trans-hexahydrodibenzopyranonu. Tento postup je předmětem vynálezu našeho souvisejícího československého patentního spisu se stejným datem přihlášení jako má tento vynález.

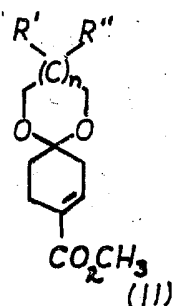
Předmětem vynálezu je způsob výroby nových ketalů 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexenonu, obecného vzorce I



ve kterém

n má hodnotu 0 nebo 1 a

R' a R'' nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, vyznačující se tím, že se ketal cyklohexen-karboxylátu obecného vzorce II



ve kterém n , R' a R'' mají shora uvedený význam, nechá reagovat s methylmagnesiumbromidem v přítomnosti diethyletheru při teplotě od 0 do 25 °C.

Ketaly 4-[1-hydroxy-1-methylethyl]-3-cyklohexen-1-onu shora uvedeného obecného vzorce I jsou novými látkami. Tyto sloučeniny se obecně připravují reakcí Grignardova činidla obsahujícího methylový zbytek, jako methylmagnesiumbromidu, s příslušným ketalem 4-methoxykarbonyl-3-cyklohexen-1-onu vzorce II. Ketaly 4-methoxykarbonyl-3-cyklohexen-1-onu se získají postupem, který popsali Danishefsky a spol. v J. Am. Chem. Soc. **96**, 7807 (1974) a J. Org. Chem. **40**, 538 (1975).

Konkrétně reakcí 1-methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadienu s methylakrylátém se získá 3-methoxy-4-methoxykarbonyl-1-trimethylsilyloxy-1-cyklohexen.

Reakce posledně zmíněné sloučeniny s glykolem, jako 1,2-ethandiolem, 1,3-propan-diolem, 2,2-dimethyl-1,3-propandiolem, 2-methyl-2-ethyl-1,3-propandiolem nebo 2,2-diethyl-1,3-propandiolem, v přítomnosti kyseliny, jako p-toluensulfonové kyseliny, vede k odštěpení methanolu, hydrolyze trimethylsilylové skupiny a k současné ketalizaci za

vzniku odpovídajícího ketalu 4-methoxykarbonyl-3-cyklohexen-1-onu, obecného vzorce II. Reakcí tohoto ketalu s methylmagnesiumbromidem v přítomnosti diethyletheru při teplotě od 0 do 25 °C se pak získá odpovídající terciární alkohol, tedy ketal 4-[1-hydroxy-1-methylethyl]-3-cyklohexen-1-onu obecného vzorce I.

Tak například reakcí 2,2-dimethyl-1,3-propandiolketalu 4-methoxykarbonyl-3-cyklohexen-1-onu s methylmagnesiumbromidem v rozpouštědle, jako v diethyletheru, po dobu cca 2 hodiny, následujícím zpracováním reakční směsi vodným roztokem chloridu amonného a odstraněním reakčního rozpouštědla se získá odpovídající terciární alkohol, tedy 2,2-dimethyl-1,3-propandiolketal 4-[1-hydroxy-1-methylethyl]-3-cyklohexen-1-on odpovídající obecnému vzorci I, ve kterém n má hodnotu 1 a R' a R'' znamenají methylové skupiny. Takto připravené sloučeniny obvykle nepotřebují další čištění, je-li to však žádoucí, lze je destilovat nebo chromatografovat za normálních podmínek.

Jak již bylo uvedeno výše, jsou dl-6a,10a-cis-1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-ony farmakologicky účinné a mimoto jsou užitečné pro přípravu léčiv proti úzkostným stavům a depresím, přičemž se snadno připravují z ketálů obecného vzorce I.

Tak například při reakci dl-6a,10a-cis-1-hydroxy-3-[1,1-dimethylheptyl]-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-ony s chloridem hlinitým v dichlormethanu proběhne úplná isomerizace na odpovídající dl-6a,10a-trans-derivát, tj. na dl-6a,10a-trans-1-hydroxy-3-[1,1-dimethylheptyl]-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on. Posledně zmíněná sloučenina je zvláště účinná při aplikaci v denní dávce zhruba od 0,1 do 100 mg při léčbě pacientů trpících úzkostí a/nebo depresí.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

α,α -Dimethyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-methanol, tj. ethylenketanol 4-[1-hydroxy-1-methylethyl]-3-cyklohexen-1-onu

K roztoku 110 mmol methylmagnesiumbromidu v diethyletheru se za míchání během 30 minut přikape roztok 11,0 g ethylenketalu 4-methoxykarbonyl-3-cyklohexen-1-onu ve 100 ml toluenu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě cca 15 °C, pak se ochladí na 5 °C a vnese se do 100 ml 1,3-molárního vodného roztoku chloridu amonného. Organická fáze se oddělí, promyje se vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 6,6 g ethylenketalu 4-[1-hydroxy-1-methylethyl]-3-cyklohexen-1-onu.

Analýza: pro $C_{11}H_{18}O_3$

vypočteno:

66,64 % C, 9,15 % H, 24,21 % O

nalezeno:

66,68 % C, 9,05 % H, 24,30 % O

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

1,3 [s, 6H, $C(CH_3)_2$]

2,6 [s, 1H, OH]

Příklad 2

$\alpha,\alpha,3,3$ -Tetramethyl-1,5-dioxaspiro[5,5]undec-5-en-9-methanol, tj. 2,2-dimethyl-1,3-propandiolketal 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu

Pracuje se stejným postupem jako v příkladu 1 pouze s tím rozdílem, že se reakce provádí při teplotě 25 °C. Získá se 80 g 2,2-dimethyl-1,3-propandiolketalu 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu o teplotě tání 110 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_{24}O_3$

vypočteno:

69,98 % C, 10,07 % H, 19,97 % O;

nalezeno:

70,17 % C, 10,11 % H, 20,07 % O

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ).

1,3 [s, 6H, $C(CH_3)_2-OH$]

1,0 (2 s, každý 3H, $C-C(CH_3)_2-C$]

Použití ketalů podle vynálezu k výrobě hexahydridibenzopyranů ilustrují následující příklad.

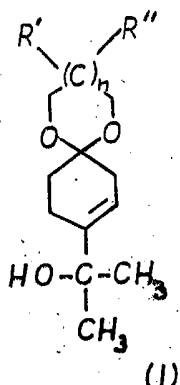
Příklad 3

dl-6a,10a-cis-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

Roztok 2,30 g ethyleketalu 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu a 2,12 g 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinolu v 50 ml dichlormethanu obchodní jakosti se za míchání ochladí v chladicí lázni tvořené pevným kyslíčným uhlíčkým v acetonu na -10 °C a k ochlazené směsi se za míchání přikape během 5 minut 3,6 ml chloridu ciničitého. Během přidávání chloridu ciničitého vystoupí teplota reakční směsi z -10 na 0 °C. Po skončení přidávání chloridu ciničitého se reakční směs za udržování teploty na 0 až 5 °C míchá ještě 4 hodiny, pak se směs ohřeje na cca 25 °C a míchá se ještě další 2 hodiny. Reakční směs se promyje vodou a 1 N roztokem hydroxidu sodného, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Pevný zbytek poskytne po krystalizaci z 20 ml n-hexanu 2,66 g dl-6a,10a-cis-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu o teplotě tání 160 až 162 °C, o čistotě 89 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby ketalů 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu, obecného vzorce I

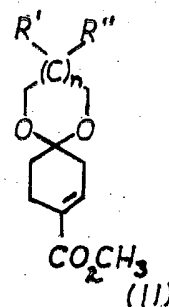


ve kterém

n má hodnotu 0 nebo 1 a

R' a R'' nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

vyznačující se tím, že se ketal cyklohexenon-karboxylátu obecného vzorce II



ve kterém n , R' a R'' mají shora uvedený význam, nechá reagovat s methylmagnesiumbromidem v přítomnosti diethyletheru.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, ve kterém n má hodnotu 0, nechá reagovat s methylmagnesiumbromidem.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se sloučenina obecného vzorce II, ve kterém n má hodnotu 1, nechá reagovat s methylmagnesiumbromidem.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se

tím, že se sloučenina obecného vzorce II, ve kterém n má hodnotu 1 a oba symboly R' a R'' znamenají methylovou skupinu, nechá reagovat s methylmagnesiumbromidem.