



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208491

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 311/78

- (22) Přihlášeno 22 03 79
(21) (PV 346-80)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 31 03 78
(892350) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 31 12 80
(45) Vydáno 15 04 84

- (72) Autor vynálezu RYAN CHARLES WILBUR, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-benzoxocinů

Vynález se týká způsobu výroby 3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-benzoxocinů.

Reakcí 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu s 5-substituovaným resorcinolem v přítomnosti katalyzátoru vzniká 2,7-dihydroxy-5-isopropyliden-9-subst.-2,6-methano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-benzoxocin.

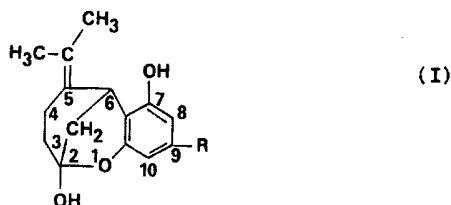
Nabilon je generický název pro 6a,10a-trans-1-hydroxy-3-(1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-8H-dibenzo[b,d]pyran-9-on. Nabilon patří do skupiny trans-hexahydrodibenzopyranonů, o nichž bylo v poslední době zjištěno, že jsou zvláště užitečné k léčbě úzkostných stavů, depresí a příbuzných poruch centrálního nervového systému (viz patentní spisy US č. 3 928 598, 3 944 673 a 3 953 603). Vzhledem k potenciální klinické upotřebitelnosti nabilonu a příbuzných dibenzopyranonů bylo vynaloženo velké úsilí k nalezení zlepšených a alternativních způsobů výroby těchto látek.

Původní syntéza 6a,10a-trans-hexahydrodibenzopyranonů je nevýhodná v tom ohledu, že probíhá v několika stupních a vede k nízkým celkovým výtěžkům, a kromě toho při ní vznikají směsi 6a,10a-cis- a 6a,10a-trans-isomerů, jejichž oddělování je poněkud obtížné (viz patentní spis US č. 3 507 885). V poslední době byla objevena řada relativně jednoduchých jednostupňových syntéz 6a,10a-cis-hexahydrodibenzopyranonů [shrnutí těchto syntéz je provedeno v práci: Archer a spol., J. Org. Chem., 42, 2 277 (1977)]. Zatímco jednostupňová syntéza 6a,10a-trans-hexahydrodibenzopyranonů z relativně jednoduchých a laciných výchozích materiálů nebyla dosud objevena, je způsob účelného převádění 6a,10a-cis-isomerů na odpovídající 6a,10a-trans-isomery již k dispozici (viz patentní spis US č. 4 054 582).

Benzoxociny připravené způsobem podle tohoto vynálezu lze rovněž snadno převést na 6a,10a-trans-hexahydridibenzopyranony (viz patentní spis BE č. 856 409 a patentní spis US č. 4 054 583).

Vynález popisuje alternativní způsob přípravy benzoxocinů, kteréžto sloučeniny představují mezi produkty pro přípravu biologicky aktivnějších 6a,10a-trans-isomerů, například nabílonu.

V souhlase s tím je předmětem vynálezu způsob výroby 3,4,5-6-tetrahydro-2H-1-benzoxocinů obecného vzorce I



ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se 5-substituovaný resorcinol obecného vzorce II



ve kterém

R má shora uvedený význam,

nechá reagovat s 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onem vzorce III



v přítomnosti fluoridu boritého nebo chloridu ciničitého v nereaktivním organickém rozpouštědle při teplotě od -30 do 100 °C, po dobu od 0,5 do 10 minut.

Ve shora uvedených obecných vzorcích je symbol R definován jako alkylová skupina s 5 až 10 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina s 5 až 8 atomy uhlíku. Jako příklady alkylových skupin s 5 až 10 atomy uhlíku je možno uvést n-pentylovou, 1,1-dimethylpentylovou, n-hexylovou, 1-ethylhexylovou, 1,2-dimethylheptylovou, 1-ethyl-2-methylhexylovou, 1,2,3-trimethylheptylovou, n-oktylovou, 1-methylnonylovou a n-decyllovou skupinu. Symbol R dále znamená cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku, jako skupinu cyklohexylovou, cykloheptylovou a cyklooktylovou.

Mezi typické 5-substituované resorcinoly obvykle používané při práci způsobem podle vynálezu náležejí

5-(1,2-dimethylheptyl)resorcinol,
5-(n-pentyl)resorcinol,
5-(1-ethyl-2-methylbutyl)resorcinol,
5-(n-oktyl)resorcinol,
5-cyklopentylresorcinol,
5-cykloheptylresorcinol apod.

Způsob podle vynálezu se provádí tak, že se smísí zhruba ekvimolární množství 5-substituovaného resorcinolu obecného vzorce II a 4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-3-cyklohexen-1-onu v nereaktivním organickém rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru vybraného ze skupiny zahrnující fluorid boritý a chlorid ciničitý. Mezi nereaktivní organická rozpouštědla obvykle používaná při práci způsobem podle vynálezu náleží halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, 1,2-dibromethan, 1-brom-2-chlorethan, 1,1-dibromethan, 2-chlorpropan, 1-jodpropan, chlorbenzen, brombenzen a 1,2-dichlorbenzen, aromatická rozpouštědla jako benzen, toluen a xylen, a ethery, jako diethylether, methylethylether, dimethylether a diisopropylether.

Výhodnými nereaktivními organickými rozpouštědly jsou halogenované uhlovodíky a aromatická rozpouštědla.

Výhodným katalyzátorem pro reakci podle vynálezu je chlorid ciničitý. Pokud se jako katalyzátor používá fluorid boritý, nasazuje se k reakci obvykle ve formě komerčně dostupného diethyletherátového komplexu. Množství katalyzátoru obecně používané při práci způsobem podle vynálezu se pohybuje zhruba od ekvimolárního množství (vztaheno na výchozí resorcinol a cyklohexenon) do nadbytku cca 0,1 až 5 mol.

Způsob podle vynálezu je možno provádět při teplotě v rozmezí zhruba od -30 do 100 °C. Nejúčelněji se pracuje při teplotě v rozmezí zhruba od -25 do 40 °C, zejména zhruba od -25 do +25 °C. Jako příklad je možno uvést následující postup:

Resorcinol, jako 5-(n-pentyl)resorcinol, se smísí s cca ekvimolárním množstvím nebo mírným nadbytkem (0,1 až 0,5 mol) 4-(1-hydroxy-1-methylethyl-3-cyklohexen-1-onu v rozpouštědle, jako v benzenu a k směsi se přidá katalyzátor, jako bortrifluorid-diethyletherát, v nadbytku zhruba od 0,1 do 5 mol. Reakce se provádí při teplotě v rozmezí zhruba od -25 do 50 °C. Pokud se reakce přeruší po 0,5 až 10 minutách, získá se jako produkt n-pentylbenzoxocin obecného vzorce I.

Je třeba poznamenat, že cis-hexahydrodibenzo[b,d]pyranony rezultují při práci způsobem podle vynálezu v případě, že se reakce mezi resorcinolem a cyklohexenonem nechá probíhat zhruba 0,5 až 8 hodin. Pokud se reakce přeruší po 0,5 až 10 minutách, získá se jako produkt benzoxocin. Tak například reakci 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu s resorcinolem, jako 5-(1-2-dimethylheptyl)resorcinolem, v rozpouštědle, jako v benzenu, a v přítomnosti chloridu ciničitého, trvající zhruba 2 minuty, se získá benzoxocin, jmenovitě 2,7-dihydroxy-5-isopropyliden-9-(1,2-dimethylheptyl)-2,6-methano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-benzoxocin obecného vzorce I. Reakce se přeruší jednoduchým zředěním reakční směsi vodou nebo ledem a produkt je možno izolovat pouhou extrakcí rozpouštědlem nemísitelným s vodou, jako benzenem.

Deriváty benzoxocinu, které je možno tímto způsobem připravit, jsou popsány v patentním spisu US č. 4 054 583, který rovněž popisuje konverzi těchto derivátů benzoxocinu na 6a,10a-trans-hexahydrodibenzopyranony reakcí s halogenidem hlinitým. Deriváty benzoxocinu se rovněž přeměňují na odpovídající 6a,10a-cis-hexahydrodibenzopyranony působením katalyzátorů, jako chloridu ciničitého, a zdá se tedy, že tyto deriváty benzoxocinu vznikají při práci způsobem podle vynálezu jako primární produkty. Je-li to žádoucí, lze tyto meziprodukty izolovat a vyčistit pro následující konverzi buď na cis- nebo trans-hexahydrodibenzopyranony, je však nicméně výhodné jednoduše připravit cis-hexahydrodibenzopyranony a pak tyto cis-isomery převést na odpovídající trans-isomery postupem popsaným v patentním spisu US č. 4 054 582.

Způsob výroby shora zmíněných cis-hexahydrodibenzopyranonů je popsán v popise vynálezu souvisejícímu čs. patentu č. 208 493.

Reakcí dl-cis-hexahydrodibenzopyranonu s halogenidem hlinitým, jako bromidem hlinitým nebo chloridem hlinitým, v halogenovaném uhlovodíkovém rozpouštědle, jako v dichlormethanu, dojde k úplné epimerizaci za vzniku výlučně odpovídajícího dl-trans-hexahydrodibenzopyranonu. Jako příklad je možno uvést následující postup:

dl-cis-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on je možno podrobit reakci s cca tří- až čtyřmolárním nadbytkem chloridu hlinitého v dichlormethanu při teplotě zhruba 25 °C, za vzniku výlučně pouze dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu, tj. nabílonu. Jak již bylo uvedeno výše, jsou tyto trans-hexahydrodibenzopyranony zvláště užitečné při léčbě úzkostných a depresivních stavů.

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

P ř í p r a v a 1

4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-on

Roztok 10,0 g 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1-methoxy-1,4-cyklohexadienu v 80 ml 2% vodného roztoku kyseliny octové se 2 hodiny míchá při teplotě 23 °C. Výsledný kyselý roztok se extrahuje dichlormethanem, organické extrakty se spojí a po promytí vodou se vysuší. Po odstranění rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku se získá 7,3 g 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty delta): 5,8 (triplet, 1H), 1,9 (singlet, 1H, OH), 1,33 (singlet, 6H); m/e = 154 (M⁺).

P ř í k l a d 1

2,7-Dihydroxy-5-isopropyliden-9-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-methano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-benzoxocin

Roztok 2,36 g 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinolu v 50 ml dichlormethanu, obsahující 1,85 g 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu, se za míchání ochladí v chladicí lázni tvořené pevným kysličníkem uhlíčitým v ethanolu na -22 °C a k takto ochlazenému roztoku se za míchání během 2 minut přikape 2,5 ml chloridu ciničitého. Okamžitě po skončení přidávání se reakční směs vylije na 50 g ledu a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Organická vrstva se oddělí, promyje se 50 ml 1N hydroxidu sodného a vodou. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá pevný zbytek, který po promytí 25 ml teplého hexanu a vysušení poskytne 3,06 g (82 %) 2,7-dihydroxy-5-isopropyliden-9-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-methano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-benzoxocinu o teplotě tání 158 až 159 °C.

P ř í k l a d 2

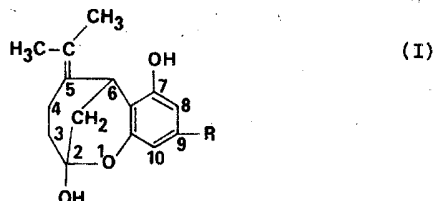
2,7-Dihydroxy-5-isopropyliden-9-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-methano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-benzoxocin

Roztok 5,9 g (0,025 mol) 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinolu ve 100 ml dichlormethanu obsahujícího 5,65 g (10% nadbytek za předpokladu 75% čistoty) 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onu se ochladí v ledu na 10 °C a za míchání se k němu v jediné dávce přidá 15 ml bortrifluorid-diethyletherátu, přičemž teplota vystoupí na 22 °C. Reakční směs se vylije na led, organická vrstva se oddělí, dvakrát se promyje nasyceným roztokem hydrogen-uhlíčitanu sodného a vysuší se. Dichlormethan se odpaří a zbytek se rozpustí v 50 ml teplého hexanu. Po ochlazení na teplotu místnosti se pevný produkt odfiltruje a po promytí hexanem se vysuší ve vakuu. Výsledný produkt taje při 153 až 155 °C.

Strukturu produktu potvrzuje NMR spektrum. Podle chromatografie na tenké vrstvě obsahuje produkt pouze stopy výchozího resorcinolu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-benzoxocinů obecného vzorce I



ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku,

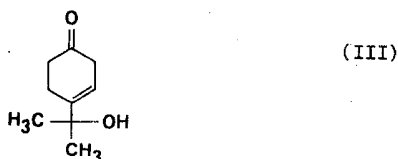
vyznačující se tím, že se 5-substituovaný resorcinol obecného vzorce II



ve kterém

R má shora uvedený význam,

nechá reagovat s 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onem vzorce III



v přítomnosti fluoridu boritého nebo chloridu ciničitého v nereaktivním organickém rozpouštědle při teplotě od -30 do 100 °C, po dobu od 0,5 do 10 minut.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti chloridu ciničitého.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti fluoridu boritého.

4. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako nereaktivní organické rozpouštědlo použije halogenovaný uhlovodík.

5. Způsob podle bodu 1, k výrobě 2,7-dihydroxy-5-isopropyliden-9-(1,1-dimethylheptyl)-2,6-methano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1-benzoxocinu, vyznačující se tím, že se 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinol nechá reagovat s 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-cyklohexen-1-onem.