

ELJÁRÁS A KROMÁN-KARBONSAV ELŐÁLLÍTÁSÁRA

KIVONAT

A jelen találmány tárgyát egy kromán-karbonsav előállítására szolgáló eljárás képezi, amelynek során egy szekunder amin és egy sav jelenlétében egy dialkil-fenol-vegyületet, egy formaldehidet és egy alkoholt reagáltatunk egymással, hogy egy alkoxi-metilált fenol-vegyületet kapjunk (1. Lépés); az így kapott alkoxi-metilált fenol-vegyületet 100°C-nál nem alacsonyabb hőmérsékleten egy szén-szén kettős kötéssel rendelkező észterrel reagáltatjuk, hogy egy dialkil-kromán-karbonsav-észtert kapjunk (2. Lépés); az így kapott dialkil-kromán-karbonsav-észtert hidrolizáljuk, hogy egy dialkil-kromán-karbonsavat kapjunk (3. Lépés); és végül, az így kapott dialkil-kromán-karbonsavat egy Lewis-sav jelenlétében egy aromás szénhidrogénnel reagáltatjuk (4. Lépés).

óbr. nélkül

02-11-21

CP

Pol 3480

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

52307

A2

73.262/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ELJÁRÁS A KROMÁN-KARBONSAV ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A jelen találmány tárgyát a kromán-karbonsav előállítására, valamint a kromán-karbonsav szintézise során felhasználható újfajta intermedier előállítására szolgáló eljárás képezi. A kromán-karbonsav a β_3 -adrenerg-receptor-aktivitást mutató gyógyszerészeti termékek esetén például kiindulási anyagként (lásd a WO 99/32475 számú, nemzetközi közzétételi iratot) használható, továbbá kiindulási anyagként használható az α_2 -antagonista hatású gyógyszerészeti termékek (lásd az EP 0 115 142 számú szabadalmi iratot), és egy gombaölőszer (lásd az USP 4,745 114 számú szabadalmi leírást) előállítása során.

A kromán-karbonsav előállítására hagyományosan az alábbi módszereket ismerjük: 1) dietil-oxalátból és 2-hidroxi-acetofenonból 4-oxo-kromén-karbonsavat állítunk elő, majd ezt a 4-oxo-kromén-karbonsavat hidrogénezzük (lásd a JP-A--59-130286 számú szabadalmi iratot), vagy 2) bróm-butirolaktonból és fenolból fenoxilaktont állítunk elő, majd a fenoxilaktont redukáljuk [J. Med. Chem., 14: 758-766, (1971)]. Ezenkívül, az EP 0 891 974 számú szabadalmi irat egy további eljárást ismertet egy kromán-vegyület előállítására, amely eljárás során egy fenol-vegyületet (amelyben a fenolos hidroxil-csoportokhoz képest legalább az egyik orto-helyzet nincs szubsztituálva), egy

formaldehidet és egy alkoholt reagáltatunk, hogy egy alkoxi-metilált fenol-vegyületet kapjunk, majd az így kapott alkoxi-metilált fenol-vegyületet egy olyan vegyülettel reagáltatjuk, amely egy szén-szén kettős kötést tartalmaz, és a molekulában a szén-szén kettős kötésben résztvevő szénatomokhoz nem kapcsolódik közvetlenül hidroxici-csoport vagy egy elektronszívó-csoport.

Azonban a fent említett 1) eljárás nagymennyiségű savat és bázist, valamint mérgező oxálsav-észtert, a 2) eljárás pedig drága bróm-butirolaktont használ. Ezen eljárások egyike sem előnyös iparilag.

A jelen találmány célja ezért az, hogy olyan eljárást biztosítson, aminek a segítségével a kromán-karbonsav könnyen hozzáférhető vagy gazdaságos kiindulási anyagokból magas ki-termeléssel és nagy ipari termelékenységgel könnyen és problémamentesen előállítható.

Azt találtuk, hogy ha egy szekunder amin és egy sav jelenlétében egy könnyen hozzáférhető és gazdaságos dialkil-fenol-vegyületet, egy formaldehidet és egy alkoholt reagáltatunk egymással, akkor egy alkoxi-metilált fenol-vegyületet kaphatunk, ahol az orto-helyzet (a fenolos hidroxici-csoport-hoz képest) van alkoxi-metilálva (1. Lépés); ha az így kapott alkoxi-metilált fenol-vegyületet 100°C-nál nem alacsonyabb hőmérsékleten egy szén-szén kettős kötéssel rendelkező észterrel reagáltatjuk, akkor egy dialkil-kromán-karbonsav-észterhez juthatunk (2. Lépés); az így kapott dialkil-kromán-karbonsav-észter hidrolízisével pedig egy dialkil-kromán-karbonsavat kaphatunk (3. Lépés);

és végül, ha az így kapott dialkil-kromán-karbonsavat egy Lewis-sav jelenlétében egy aromás szénhidrogénnel reagáltatjuk, akkor problémamentesen és magas kitermeléssel megkaphatjuk a kromán-karbonsavat (4. Lépés).

Továbbá azt találtuk, hogyha az alkoxi-metilált fenol-vegyületet a szén-szén kettős kötéssel rendelkező észterrel egy sav jelenlétében reagáltatjuk (2. Lépés), akkor a reakciót felgyorsíthatjuk.

Azt találtuk továbbá, hogy a kromán-karbonsav előállítása során, amely magában foglalja a fent említett 4 reakciólépést, egy bizonyos intermedier egy újfajta vegyület.

Azaz, a jelen találmány tárgyát a (II) általános képletű kromán-karbonsav –ahol

az R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport (a (II) általános képletű vegyületet itt ezentúl kromán-karbonsavnak nevezzük)– előállítására szolgáló eljárás képezi, amely eljárás abból áll, hogy az (I) általános képletű dialkil-kromán-karbonsavat –ahol

az R^1 és az R^2 jelentése egymástól függetlenül alkil-csoport,

az R^3 jelentése pedig megfelel a fent definiáltaknak (az (I) általános képletű vegyületet itt ezentúl dialkil-kromán-karbonsavnak nevezzük)– egy Lewis-sav jelenlétében egy aromás szénhidrogénnel reagáltatjuk.

A jelen találmány tárgyát képezi ezentúl egy kromán-karbonsav (II) előállítására szolgáló olyan eljárás is, amely eljárás az alábbiakat foglalja magába: egy szekunder amin és egy sav jelenlétében egy (III) általános képletű dialkil-fenol-vegyületet

–ahol

az R^1 és az R^2 jelentése megfelel a fent definiáltaknak (a (III) általános képletű vegyületet itt ezentúl dialkil-fenol-vegyületnek nevezzük)–, egy formaldehidet és egy alkoholt reagáltatunk egymással, hogy egy (IV) általános képletű, alkoxi-metilált fenol-vegyületet kapjunk, ahol

az R^1 és az R^2 jelentése megfelel a fent definiáltaknak,

az R^4 jelentése pedig alkoxi-csoport (a (IV) általános képletű vegyületet itt ezentúl alkoxi-metilált fenol-vegyületnek nevezzük); az így kapott alkoxi-metilált fenol-vegyületet (IV) egy szén-szén kettős kötéssel rendelkező, (V) általános képletű észterrel –ahol

az R^3 jelentése megfelel a fent definiáltaknak,

az R^5 jelentése pedig alkil- vagy aril-alkil-csoport (az (V) általános képletű vegyületet itt ezentúl telítetlen észternek nevezzük)– reagáltatjuk, 100°C -nál nem alacsonyabb hőmérsékleten, hogy egy (VI) általános képletű dialkil-kromán-karbonsav-észtert kapjunk, ahol

az R^1 , az R^2 , az R^3 és az R^5 jelentése megfelel a fent definiáltaknak (a (VI) általános képletű vegyületet itt ezentúl dialkil-kromán-karbonsav-észternek nevezzük); az így kapott dialkil-kromán-karbonsav-észtert (VI) hidrolizáljuk, hogy egy dialkil-kromán-karbonsavat (I) kapjunk; és végül, az így kapott dialkil-kromán-karbonsavat (I) egy Lewis-sav jelenlétében egy aromás szénhidrogénnel reagáltatjuk.

A jelen találmány tárgyát képezi még egy dialkil-kromán-karbonsav (I) és egy alkoxi-metilált fenol-vegyület (IV) is.

A jelen találmány tárgyát képezi továbbá egy dialkil-kro-

mán-karbonsav (I) előállítására szolgáló eljárás is, amely eljárás során egy szekunder amin és egy sav jelenlétében egy dialkil-fenol-vegyületet (III), egy formaldehidet és egy alkoholt reagáltatunk egymással, hogy egy alkoxi-metilált fenol-vegyületet (IV) kapjunk; az így kapott alkoxi-metilált fenol-vegyületet (IV) 100°C-nál nem alacsonyabb hőmérsékleten egy telítetlen észterrel (V) reagáltatjuk, hogy egy dialkil-kromán-karbonsav-észtert (VI) kapjunk; és végül az így kapott dialkil-kromán-karbonsav-észtert (VI) hidrolizáljuk.

A fent említett általános képletekben az alkil-csoport, amelyet R^1 -gyel, R^2 -vel, R^3 -mal és R^5 -tel jelöltünk, előnyösen egy 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-csoport, ilyen alkil-csoportok például az alábbiak: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, t-butil-, hexil-, 2-etil-hexil- vagy oktil-csoport, és így tovább. Az alkoxi-csoport, amelyet R^4 -gyel jelöltünk, előnyösen egy 1-8 szénatomos alkoxi-csoport, ilyen alkoxi-csoportok például az alábbiak: metoxi-, etoxi-, 1-propoxi-, 1-butoxi-, 1-hexán-oxi-, 1-oktán-oxi-, 2-etil-1-hexán-oxi-, 2-propoxi-, 2-butoxi-, ciklohexán-oxi-, 2-hidroxi-1-etoxi-, 4-hidroxi-1-butoxi-, 6-hidroxi-1-hexán-oxi-, benzil-oxi- vagy fenetil-oxi-csoport, és így tovább. Az aril-alkil-csoport, amelyet R^5 -tel jelöltünk, előnyösen egy olyan aril-alkil-csoport, ahol az aril-rész 6-14 szénatomos, az alkil-rész pedig 1-6 szénatomos, ilyen csoport például a benzil- vagy a fenetil-csoport, és így tovább.

A fent említett 1. Lépés során egy szekunder amin és egy sav jelenlétében egy dialkil-fenol-vegyületet (III), egy formal-

dehidet és egy alkoholt reagáltatunk egymással, hogy egy alkoxi-metilált fenol-vegyületet (IV) kapjunk. Ez az alkoxi-metilált fenol-vegyület (IV) egy újfajta vegyület, amelyet elsőként a jelen találmány biztosít.

A formaldehidek közé például az alábbiak tartoznak: a formaldehid lineáris polimerjei, mint például a paraformaldehid, stb.; gyűrűs acetál-oligomerek, mint például a trioxán vagy a tetraoxán, stb.; és így tovább. Ezeket a formaldehideket alkalmazhatjuk önmagukban, vagy alkalmazhatjuk kettő vagy több ilyen formaldehid kombinációját.

Az alkohol lehet például telített, alifás primer alkohol, mint például metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-hexanol, 1-oktanol, 2-etil-1-hexanol, stb.; telített, alifás szekunder alkohol, mint például 2-propanol, 2-butanol, ciklohexanol, stb.; telített, alifás diol, mint például etilén-glikol, 1,4-butándiol, hexiléndiol, stb.; aril-alkil-alkohol, mint például benzil-alkohol, fenetil-alkohol; stb.; és így tovább. Ezeket az alkoholokat alkalmazhatjuk önmagukban, vagy alkalmazhatjuk kettő vagy több ilyen alkohol kombinációját. Az R^4 -gyel jelölt alkoxi-csoport a fent említett (IV) általános képletben az előbb említett alkoholokból származik.

A fent említett szekunder amin és sav katalizátor- és/vagy promotor-szerepet tölt be az alkoxi-metilált fenol-vegyület előállításánál.

Szekunder aminként akármilyen alifás vagy aromás szekunder amin használható. A szekunder amin lehet például nem-gyűrűs, alifás szekunder amin, mint például dietil-amin, dibutil-amin, bisz(2-etil-hexil)-amin, dioktil-amin, stb.; gyűrűs, ali-

fás szekunder amin, mint például piperidin, pirrolidin, morfolin, stb.; aromás szekunder amin, mint például N-metil-anilin, N-etil-anilin, stb.; és így tovább. Ezeket a szekunder aminokat alkalmazhatjuk önmagukban, vagy alkalmazhatjuk kettő vagy több ilyen szekunder amin kombinációját.

Savként bármilyen, szerves vagy szervetlen savat használhatunk. A szelektivitás szempontjából előnyösebb a szerves savak használata. Közelebbről, a 2-8 szénatomos, telített zsírsavak; valamint az aromás zsírsavak alkalmazása előnyös. Az alkalmas szerves savak közé például az alábbiak tartoznak: ecetsav, propionsav, vajsav, 2-metil-propánsav, valeriánsav, 3-metil-butánsav, 2-metil-butánsav, hexánsav, heptánsav, oktánsav, benzoésav, és így tovább. Ezeket a savakat alkalmazhatjuk önmagukban, vagy alkalmazhatjuk kettő vagy több ilyen sav kombinációját.

Az alkoxi-metilált fenol-vegyület (IV) problémamentes előállítása érdekében az 1. Reakciólépés során a formaldehidet előnyösen 0,8-10, előnyösebben 1-2, az alkoholt előnyösen 0,8-20, előnyösebben 1-10, a szekunder amint előnyösen 0,001-1, előnyösebben 0,01-0,5, a savat pedig előnyösen 0,01-5, előnyösebben 0,1-1,0 ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk, a dialkil-fenol-vegyület (III) 1 ekvivalensnyi mennyiségéhez viszonyítva.

Az 1. Reakciólépést oldószerben vagy oldószer jelenléte nélkül végezhetjük. Az oldószer többek között inert oldószer lehet, ilyen például a toluol, a xilol, az N-metil-pirrolidon, és így tovább. Az oldószert előnyösen 50-1000 tömegegységben alkalmazzuk a dialkil-fenol-vegyület (III) 100 tömegegységéhez viszonyítva.

Az 1. Reakciólépés során összekeverjük egymással a dialkil-fenol-vegyületet (III), a formaldehidet, az alkoholt, a szekunder amint, a savat, és ha szükséges, az oldószert. A reakcióhőmérséklet előnyösen 50 és 150, előnyösebben 80 és 120°C között van. Abban az esetben, ha az alkalmazott alkohol forráspontja alacsonyabb az előbb említett reakcióhőmérsékletnél, akkor a reakciót előnyösen nyomás alatt végezzük. A reakció ideje függ az alkalmazott dialkil-fenol-vegyülettől (III), formaldehidtől, alkoholtól, szekunder amintól, valamint savtól, előnyösen azonban 30 perc és 24 óra között van.

Az 1. Reakciólépés során melléktermékként víz képződik. Ha a reakció során a rendszerből eltávolítjuk a vizet, akkor csökkenthető a reakcióidő.

A 2. Reakciólépés során az 1. Reakciólépésben kapott alkoxi-metilált fenol-vegyületet (IV) 100°C-nál nem alacsonyabb hőmérsékleten egy telítetlen észterrel (V) reagáltatjuk, hogy egy dialkil-kromán-karbonsav-észtert (VI) kapjunk.

A 2. Reakciólépés során az 1. Reakciólépésben kapott alkoxi-metilált fenol-vegyületet (IV) a reakcióelegyből történő izolálás nélkül használhatjuk. A dialkil-kromán-karbonsav-észter (VI) problémamentes és nagy kitermelésű előállítása érdekében a kapott alkoxi-metilált fenol-vegyületet (IV) azonban izolálnunk kell az 1. Lépés reakcióelegyéből, valamint szükség esetén a felhasználás előtt tisztítani. Az alkoxi-metilált fenol-vegyületnek (IV) az 1. Lépés reakcióelegyéből történő izolálására használhatunk például aromás szénhidrogénnel (pl. toluollal, xilollal, stb.), éterrel (pl. diizopropil-éterrel, stb.), vagy egyéb oldószerral történő extrakciót; vákuum-desztillációt; és

így tovább.

A 2. Lépés során legalább egyféle telítetlen észtert (V) alkalmazhatunk. A dialkil-kromán-karbonsav-észter (VI) problémamentes előállítása érdekében a telítetlen észtert (V) előnyösen 0,8-20, előnyösebben 1,0-10 ekvivalensnyi mennyiségben alkalmazzuk, az alkoxi-metilált fenol-vegyülethez (IV) képest.

A 2. Reakciólépést előnyösen oldószer nélkül végezzük, azonban használhatunk oldószert. Abban az esetben, ha oldószert használunk, akkor előnyösen például egy inert oldószert, mint például dekalint, mezitilént, N-metil-pirrolidont, stb. használunk. Az oldószert előnyösen 50-500 tömegegységben alkalmazzuk az alkoxi-metilált fenol-vegyület (IV) 100 tömegegységéhez viszonyítva.

A 2. Reakciólépést előnyösen egy sav jelenlétében végezzük. A sav katalizátor- és/vagy promotor-szerepet tölt be a dialkil-kromán-karbonsav-észter (VI) előállítása során. Savként bármilyen, szerves vagy szervetlen savat használhatunk, a selektivitás szempontjából azonban előnyösebb a szerves savak használata. Közelebbről, a 2-8 szénatomos, telített zsírsavak; valamint az aromás zsírsavak alkalmazása előnyös. Az ilyen savak közé például az alábbiak tartoznak: ecetsav, propionsav, vajsav, 2-metil-propánsav, valeriánsav, 3-metil-butánsav, 2-metil-butánsav, hexánsav, heptánsav, oktánsav, benzoesav, és így tovább. Ezeket a savakat alkalmazhatjuk önmagukban, vagy alkalmazhatjuk kettő vagy több ilyen sav kombinációját. A savat előnyösen 0,1-100, előnyösebben 1-10 mol-%-ban alkalmazzuk, az alkoxi-metilált fenol-vegyülethez (IV) viszonyítva.

A 2. reakciólépés során 100°C-on, vagy annál magasabb

hőmérsékleten összekeverjük egymással az alkoxi-metilált fenol-vegyületet (IV), a telítetlen észtert (V), és ha szükséges, a savat és az oldószert. A reakcióhőmérséklet előnyösen 100 és 250, előnyösebben 120 és 200°C között van. Abban az esetben, ha az alkalmazott telítetlen észter (V) forráspontja alacsonyabb az előbb említett reakcióhőmérsékletnél, akkor a reakciót előnyösen nyomás alatt végezzük. A reakció ideje függ az alkalmazott alkoxi-metilált fenol-vegyület (IV), és a telítetlen észter (V) fajtájától, előnyösen azonban 30 perc és 48 óra között van.

A 2. Reakciólépés során melléktermékként alkohol képződik. Ha a reakció során a rendszerből eltávolítjuk az alkoholt, akkor csökkenthető a reakcióidő.

A 3. Lépés során a 2. Lépésben kapott dialkil-kromán-karbonsav-észtert (VI) hidrolizáljuk, hogy egy dialkil-kromán-karbonsavat (I) kapjunk. Ez a dialkil-kromán-karbonsav (I) egy újfajta vegyület, amelyet elsőként a jelen találmány biztosít.

A 3. Lépés során a 2. Lépésben kapott dialkil-kromán-karbonsav-észtert (VI) a reakcióelegyből történő izolálás nélkül használhatjuk. Ámbár előnyös, ha a dialkil-kromán-karbonsav-észtert (VI) izoláljuk a 2. Lépés reakcióelegyből, valamint szükség esetén a felhasználás előtt tisztítjuk. A dialkil-kromán-karbonsav-észternek a 2. Lépés reakcióelegyből történő izolálására használhatunk például aromás szénhidrogénnel (pl. toluollal, xilollal, stb.), éterrel (pl. diizopropil-éterrel, stb.), vagy egyéb oldószerezrel történő extrakciót; vákuum-desztillációt; és így tovább.

A 3. Reakciólépés során a hidrolízist előnyösen egy sav

vagy egy bázis, leginkább pedig egy bázis jelenlétében végezzük.

Az, hogy milyen savat használunk, nincs különösebben meghatározva, használhatunk például ásványi savat, mint például sósavat, kénsavat, stb.; szerves savat, mint például para-toluol-szulfonsavat, stb.; és így tovább. A savat előnyösen 0,1-10 mól mennyiségben alkalmazzuk, a dialkil-kromán-karbonsav-észter (VI) 1 móljához viszonyítva.

Az, hogy milyen bázist használunk, nincs különösebben meghatározva, használhatunk például alkálifém-hidroxidot, mint például nátrium-, kálium- vagy lítium-hidroxidot, stb.; alkáliföldfém-hidroxidot, mint például kalcium-, magnézium- vagy bárium-hidroxidot, stb.; és így tovább. A bázist előnyösen 0,7-5, előnyösebben 1,0-3 mól mennyiségben alkalmazzuk, a dialkil-kromán-karbonsav-észter (VI) 1 móljához viszonyítva.

A 3. Lépés során azért, hogy a hidrolízises reakció problémamentesen végbemenjen, alkoholt adhatunk a rendszerhez. Az, hogy milyen alkoholt használunk, nincs különösebben meghatározva, használhatunk például telített, alifás primer alkoholt, mint például metanolt, etanolt, 1-propanolt, 1-butanolt, 1-hexanolt, 1-oktanolt, 2-etil-1-hexanolt, stb.; telített, alifás szekunder alkoholt, mint például 2-propanolt, 2-butanolt, ciklohexanolt, stb.; telített, alifás diolt, mint például etilén-glikolt, 1,4-butándiolt, hexiléndiolt, stb.; és így tovább. Az alkoholt előnyösen 0,5-10, előnyösebben 1,0-3 tömegegységben alkalmazzuk a dialkil-kromán-karbonsav-észter (VI) 1 tömegegységéhez viszonyítva.

A 3. Reakciólépés során összekeverjük egymással a dial-

kil-kromán-karbonsav-észtert (VI), a vizet, és ha szükséges, a savat vagy a bázist, és az alkoholt. A reakcióhőmérséklet előnyösen 20 és 120, előnyösebben 50 és 100°C között van. Abban az esetben, ha a reakcióhőmérséklet magasabb, mint az alkalmazott alkohol, illetve a víz forráspontja, akkor a reakciót előnyösen nyomás alatt végezzük. A reakció ideje függ az alkalmazott dialkil-kromán-karbonsav-észter (VI) fajtájától, előnyösen azonban 30 perc és 48 óra között van.

A 4. Lépés során a 3. Lépésben kapott dialkil-kromán-karbonsavat (I) egy Lewis-sav jelenlétében egy aromás szénhidrogénnel reagáltatjuk, hogy egy kromán-karbonsavat (II) kapjunk.

A 4. Lépés során a fent említett 3. Lépésben kapott dialkil-kromán-karbonsavat (I) a reakcióelegyből történő izolálás nélkül használhatjuk. Ámbár előnyös, ha a dialkil-kromán-karbonsavat izoláljuk a reakcióelegyből, valamint szükség esetén a felhasználás előtt tisztítjuk. Az izolálására használhatunk például aromás szénhidrogénnel (pl. toluollal, xilollal, stb.), éterrel (pl. diizopropil-éterrel, stb.), vagy egyéb oldószerrel történő extrakciót; vákuum-desztillációt; és így tovább.

Abban az esetben, ha a hidrolízist egy bázis jelenlétében végezzük, a dialkil-kromán-karbonsav-sót előnyösen egy vizes fázisban oldjuk, és szerves oldószerrel extraháljuk, hogy eltávolítsuk a szennyeződéseket, mint például a polimert, stb..

A Lewis-sav a 4. Lépésben katalizátor- és/vagy promotor-szerepet tölt be a kromán-karbonsav előállítása során. Lewis-savként előnyösen valamilyen fém-kloridot használunk. Nincs különösebben meghatározva, hogy milyen fém-kloridot haszná-

lunk, a példa kedvéért azonban megemlítjük a következőket: alumínium-, cink- vagy vas-klorid, és így tovább. Ezeket a Lewis-savakat alkalmazhatjuk önmagukban, vagy alkalmazhatjuk kettő vagy több ilyen Lewis-sav kombinációját.

A Lewis-savat a kromán-karbonsav (II) problémamentes előállítása érdekében előnyösen 0,1-5, előnyösebben 0,5-2 ekvivalensnyi mennyiségben alkalmazzuk, a dialkil-kromán-karbonsav (I) egy ekvivalensnyi mennyiségéhez viszonyítva.

Az, hogy milyen, aromás szénhidrogént használunk, nincs különösebben meghatározva, a kromán-karbonsav (II) problémamentes előállítása érdekében azonban előnyösen például egy olyan, aromás szénhidrogént használunk, amely elektron-donor szubsztituensekkel rendelkezik, ilyen aromás szénhidrogén például a toluol, a xilol, a kumol, és így tovább. Ezeket az aromás szénhidrogéneket alkalmazhatjuk önmagukban, vagy alkalmazhatjuk kettő vagy több ilyen aromás szénhidrogén kombinációját.

Az aromás szénhidrogént a kromán-karbonsav (II) problémamentes előállítása érdekében előnyösen a lehető legnagyobb mennyiségben alkalmazzuk. Gazdaságossági szempontból azonban előnyösen 1-100, előnyösebben 2-50 ekvivalensnyi mennyiségben alkalmazzuk, a dialkil-kromán-karbonsav (I) egy ekvivalensnyi mennyiségéhez viszonyítva.

A 4. Reakciólépést előnyösen oldószer nélkül végezzük, azonban használhatunk oldószert. Abban az esetben, ha oldószert használunk, akkor előnyösen például egy inert oldószert, mint például hexánt, heptánt, stb. használunk. Az oldószert előnyösen 50-1000 tömegegységben alkalmazzuk a dialkil-kromán-

-karbonsav (I) 100 tömegegységéhez viszonyítva.

A 4. Reakciólépés során összekeverjük egymással a dialkil-kromán-karbonsavat (I), a Lewis-savat, az aromás szénhidrogént, és ha szükséges, az oldószert. A reakcióhőmérséklet előnyösen 0 és 200, előnyösebben 10 és 140°C között van. Abban az esetben, ha az alkalmazott aromás szénhidrogén forráspontja alacsonyabb, mint az előbb említett reakcióhőmérséklet, akkor a reakciót előnyösen nyomás alatt végezzük. A reakció ideje függ az alkalmazott dialkil-kromán-karbonsav (I) fajtájától, előnyösen azonban körülbelül 30 perc és 48 óra között van.

A fent említett reakció során előállított kromán-karbonsav (II) szükség esetén izolálható, és tisztítás céljából mosható vagy kristályosítható. A kromán-karbonsavnak a reakcióelegyből történő izolálására használhatunk például aromás szénhidrogénnel (pl. toluollal, xilollal, stb.), éterrel (pl. diizopropil-éterrel, stb.), vízzel vagy egyéb oldószerezrel történő extrakciót; valamint szükség esetén savat vagy bázist adhatunk a reakcióelegyhez; illetve vákuum-desztillációt alkalmazhatunk; és így tovább.

A jelen találmányt az alábbi példák segítségével mutatjuk be részletesebben. Ezek a példák azonban semmilyen formában sem korlátozzák a jelen találmány tárgyát.

1. Példa

A 2,4-di-(t-butil)-6-(butoxi-metil)-1-hidroxi-benzol előállítása

472,2 g (2,29 mól) 2,4-di-(t-butil)-fenolt, 87,3 %-os paraformaldehidet (95,1 g, 2,77 mól), 29,6 g (0,229 mól) di-(n-bu-

til)-amint, 69,8 g (1,16 mól) ecetsavat, 1183,1 g (15,96 mól) 1-butanolt és toluolt elegyítettünk egymással, majd az elegyet 10 órán keresztül refluxáltattuk. A reakció során keletkezett vizet eltávolítottuk. Miután végbement a reakció, a reakcióelegyet egymás után híg, vizes kénsavval; vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal; majd vízzel mostuk, és végül a szerves fázist vákuumban betöményítettük. A maradékot kvantitatívan elemeztük, folyadék-kromatográfia segítségével, a belső standard módszer szerint. Ez a vizsgálat azt mutatta, hogy a 2,4-di-(t-butil)-6-(butoxi-metil)-1-hidroxi-benzolt 91 %-os kitermeléssel állítottuk elő. Az általunk előállított 2,4-di-(t-butil)-6-(butoxi-metil)-1-hidroxi-benzol ^1H -NMR adatai az alábbiak:

δ ppm (CDCl_3 , 300 MHz) 7.27 (1H, d), 6.88 (1H, d), 4.68 (2H, s), 3.57 (2H, t, $J=6.45$ Hz), 1.5-1.8 (4H, m), 0.95 (3H, t, $J=7.32$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.30 (9H, s).

2. Példa

A 6,8-di-(t-butil)-2-(butoxi-karbonil)-kromán előállítása

Az 1. Példában kapott 2,4-di-(t-butil)-6-(butoxi-metil)-1-hidroxi-benzolhoz (665,2 g, nettó 586,71 g, 2,01 mól) 771,2 g (6,02 mól) butil-akrilátot és 12,26 g (0,10 mól) benzoesavat adtunk, majd az elegyet 150-165°C-on 30 órán keresztül kevertettük. A reakció során képződött 1-butanolt eltávolítottuk. Miután végbement a reakció, a reakcióelegyet kvantitatívan elemeztük, folyadék-kromatográfia segítségével, a belső standard módszer szerint. Ez a vizsgálat azt mutatta, hogy a 6,8-di-(t-butil)-2-(butoxi-karbonil)-krománt 87 %-os kitermeléssel állítottuk elő (1,74 mól). Ezzel egy időben 6,8-di-(t-butil)-3-(butoxi--karbo-

nil)-kromán (egy helyzeti izomer) is képződött, körülbelül 8 %-ban. A következő lépésben történő felhasználás céljára a felesleges butil-akrilátot vákuumban elpárologtattuk, majd a maradékhoz toluolt adtunk, a benzoesavat pedig vizes nátrium--hidrogén-karbonát-oldattal távolítottuk el. Az általunk előállított 6,8-di-(t-butil)-2-(butoxi-karbonil)-kromán ^1H -NMR adatai az alábbiak:

δ ppm (CDCl_3 , 300 MHz) 7.18 (1H, d), 6.90 (1H, d), 4.68 (1H, dd, $J=3.48$ Hz és 5.01 Hz), 4.18-4.22 (2H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 2.28 (1H, m), 2.18 (1H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.30 (9H, s), 0.92 (3H, t, $J=7.41$ Hz).

3. Példa

A 6,8-di-(t-butil)-2-(hidroxi-karbonil)-kromán előállítása

A 2. Példában kapott 6,8-di-(t-butil)-2-(butoxi-karbonil)-kromán toluolos oldatához (183,0 g, 0,2 mól) 120,0 g 10 %-os, vizes nátrium-hidroxid-oldatot (0,3 mól) és 120 g metanolt adtunk, majd az elegyet 70°C -on 2 órán keresztül kevertettük. Az elegyhez ezután toluolt adtunk, majd az elegyet kevertettük, és utána állni hagytuk, és végül a vizes fázisból eltávolítottuk a metanolt, stb.. Az eltávolítás után a vizes fázishoz vizes kénsav-oldatot adtunk, majd az elegyet toluollal extraháltuk. Az extraktumot vákuumban betöményítettük. A maradékot kvantitatívan elemeztük, folyadék-kromatográfia segítségével, a belső standard módszer szerint. Ez a vizsgálat azt mutatta, hogy a 6,8-di-(t-butil)-2-(hidroxi-karbonil)-krománt 98 %-os kitermeléssel állítottuk elő (nettó 56,92 g, 0,196 mól). Az általunk előállított 6,8-di-(t-butil)-2-(hidroxi-karbonil)-kromán ^1H -NMR

adatai az alábbiak:

δ ppm (CDCl₃, 300 MHz) 7.20 (1H, d), 6.93 (1H, d), 4.73 (1H, dd, J=3.45 Hz és 5.19 Hz), 2.78-2.98 (2H, m), 2.29-2.41 (1H, m), 2.12-2.28 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.29 (9H, m).

4. Példa

A 2-kromán-karbonsav előállítása

A 3. Példában kapott 6,8-di-(t-butil)-2-(hidroxi-karbonil)-krománt (2,90 g, 0,01 mól) 27 g toluolban oldottuk, majd az így kapott oldatot szobahőmérsékleten toluolban szuszpendált alumínium-kloridhoz (2,67 g, 0,02 mól) csepegtettük. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverttük, majd vizes kénsav-oldatba öntöttük, és végül a szerves fázist elválasztottuk. A szerves fázishoz ezután vizes lúgoldatot adtunk, majd a vizes fázist elválasztottuk. A vizes fázishoz ezután vizes kénsav-oldatot adtunk, majd az elegyet toluollal extraháltuk. Az extraktumot vákuumban betöményítettük. A maradékot kvantitatívan elemeztük, folyadék-kromatográfia segítségével, a belső standard módszer szerint. Ez a vizsgálat azt mutatta, hogy a 2-kromán-karbonsavat 90 %-os kitermeléssel állítottuk elő (nettó 1,60 g, 0,009 mól). Az általunk előállított 2-kromán-karbonsav ¹H-NMR adatai az alábbiak:

δ ppm (CDCl₃, 300 MHz) 7.12 (2H, m), 6.92 (2H, m), 4.77 (1H, dd, J=3.57 Hz és 4.38 Hz), 2.78-2.96 (2H, m), 2.32-2.42 (1H, m), 2.17-2.27 (1H, m).

A jelen találmány szerint a kromán-karbonsav könnyen hozzáférhető vagy gazdaságos kiindulási anyagokból magas ki-

termeléssel és nagy termelékenységgel problémamentesen előállítható.

A jelen bejelentés a Japánban benyújtott, 2000-259565 számú szabadalmi bejelentésen alapul, amelynek tartalma teljes egészében a jelen kitanítás részét képezi.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a (II) általános képletű kromán-karbonsav –ahol az R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport– előállítására, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű dialkil-kromán-karbonsavat –ahol

az R^1 és az R^2 jelentése egymástól függetlenül alkil-csoport,

az R^3 jelentése pedig megfelel a fent definiáltaknak– egy Lewis-sav jelenlétében egy aromás szénhidrogénnel reagáltatjuk.

2. Eljárás a (II) általános képletű kromán-karbonsav –ahol az R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport– előállítására, azzal jellemezve, hogy egy szekunder amin és egy sav jelenlétében egy (III) általános képletű dialkil-fenol-vegyületet –ahol

az R^1 és az R^2 jelentése megfelel a fent definiáltaknak–, egy formaldehidet és egy alkoholt reagáltatunk egymással, hogy egy (IV) általános képletű, alkoxi-metilált fenol-vegyületet kapjunk, ahol

az R^1 és az R^2 jelentése megfelel a fent definiáltaknak,

az R^4 jelentése pedig alkoxi-csoport; az így kapott alkoxi-metilált fenol-vegyületet egy szén-szén kettős kötéssel rendelkező, (V) általános képletű észterrel –ahol

az R^3 jelentése megfelel a fent definiáltaknak,

az R^5 jelentése pedig alkil- vagy aril-alkil-csoport– reagáltatjuk, 100°C-nál nem alacsonyabb hőmérsékleten, hogy egy

(VI) általános képletű dialkil-kromán-karbonsav-észtert kapjunk, ahol

az R^1 , az R^2 , az R^3 és az R^5 jelentése megfelel a fent definiáltaknak; az így kapott dialkil-kromán-karbonsav-észtert hidrolizáljuk, hogy egy dialkil-kromán-karbonsavat (I) kapjunk, ahol

az R^1 , az R^2 és az R^3 jelentése megfelel a fent definiáltaknak; és végül, az így kapott dialkil-kromán-karbonsavat egy Lewis-sav jelenlétében egy aromás szénhidrogénnel reagáltatjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (IV) általános képletű, alkoxi-metilált fenol-vegyületet, és a szén-szén kettős kötéssel rendelkező, (V) általános képletű észtert egy sav jelenlétében reagáltatjuk.

4. Az (I) általános képletű dialkil-kromán-karbonsav, ahol az R^1 és az R^2 jelentése egymástól függetlenül alkil-csoport,

az R^3 jelentése pedig hidrogénatom vagy alkil-csoport.

5. A 4. igénypont szerinti dialkil-kromán-karbonsav, ahol az (I) általános képletben

az R^1 és az R^2 jelentése t-butil-csoport,

az R^3 jelentése pedig hidrogénatom.

6. A (IV) általános képletű, alkoxi-metilált fenol-vegyület, ahol

az R^1 és az R^2 jelentése egymástól függetlenül alkil-csoport,

az R^4 jelentése pedig alkoxi-csoport.

7. A 6. igénypont szerinti alkoxi-metilált fenol-vegyület, ahol a (IV) általános képletben

az R^1 és az R^2 jelentése t-butil-csoport.

8. Eljárás az (I) általános képletű dialkil-kromán-karbonsav –ahol

az R^1 és az R^2 jelentése egymástól függetlenül alkil-csoport,

az R^3 jelentése pedig hidrogénatom vagy alkil-csoport-előállítására, azzal jellemezve, hogy egy szekunder amin és egy sav jelenlétében egy (III) általános képletű dialkil-fenol-vegyületet –ahol

az R^1 és az R^2 jelentése megfelel a fent definiáltaknak, egy formaldehidet és egy alkoholt reagáltatunk egymással, hogy egy (IV) általános képletű, alkoxi-metilált fenol-vegyületet kapjunk, ahol

az R^1 és az R^2 jelentése megfelel a fent definiáltaknak,

az R^4 jelentése pedig alkoxi-csoport; az így kapott alkoxi-metilált fenol-vegyületet egy szén-szén kettős kötéssel rendelkező, (V) általános képletű észterrel –ahol

az R^3 jelentése megfelel a fent definiáltaknak,

az R^5 jelentése pedig alkil- vagy aril-alkil-csoport– reagáltatjuk, 100°C-nál nem alacsonyabb hőmérsékleten, hogy egy (VI) általános képletű dialkil-kromán-karbonsav-észtert kap-

junk, ahol

az R^1 , az R^2 , az R^3 és az R^5 jelentése megfelel a fent definiáltaknak; és végül az így kapott dialkil-kromán-karbonsav-észtert hidrolizáljuk.

A meghatalmazott

1 kop esj zed

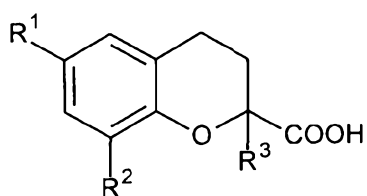
02 - 1 - 21

[Handwritten signature]

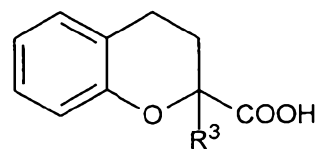
[Handwritten signature]
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

A2

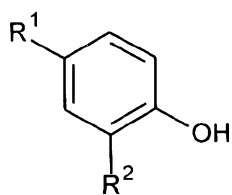
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



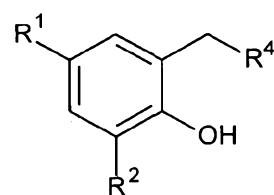
(I)



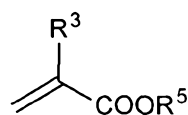
(II)



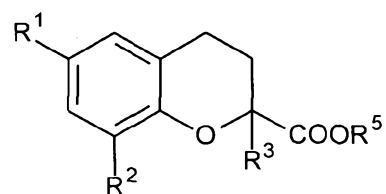
(III)



(IV)



(V)



(VI)