

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94993

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 17.03.73 (P. 161333)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 11.09.76

Opis patentowy opublikowano: **31.12.1977**

MKP
C07d 7/10

Int. Cl.²
C07D 309/22

Twórca wynalazku: Andrzej Konował

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk
Instytut Chemii Organicznej,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania

N-acylo trans-2-alkoksy-6-/a-aminopropylo/5,6-dwuhydro-2H-piranów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-acylo trans-2-alkoksy-6-/a-aminopropylo/-5,6-dwuhydroksy-2H-piranów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy prosty lub rozgałęziony, zwłaszcza rodnik metylowy, R_2 oznacza rodnik alkilowy lub aryłowy, a zwłaszcza metylowy lub fenylowy.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku stanowią nową grupę pochodnych 6-podstawionych 2-alkoksy-5,6-dwuhydro-2H-piranów nieznaną dotychczas w literaturze.

Celem wynalazku jest otrzymanie związków o wzorze ogólnym 1, stanowiących substraty do pełnej syntezy 7-dezoksyoktopiranoz.

Stwierdzono, że wytwarza się związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, jeżeli trans-2-alkoksy-6-propionylo-5,6-dwuhydro-2H-piran o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, kondensuje się z chlorowodorkiem hydroksyloaminy otrzymując mieszaninę izomerów syn i anti związku o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a następnie redukuje do związku o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i podaje acylowaniu.

Według wynalazku redukcję mieszaniny izomerycznych oksymów o wzorze 3, otrzymaną po kondensacji chlorowodoru hydroksyloaminy z pochodnej piranu o wzorze 2, prowadzi się w roztworze eterowym za pomocą znanych czynników redukujących. Korzystnie jest stosować wodorki metali a zwłaszcza mieszane wodorki takie jak wodorek litowo-glinowy. Jako rozpuszczalnik typu eteru stosuje się najlepiej eter dwuetylowy.

Związek o wzorze 4, tj. 2-alkoksy-6-/a-aminopropylo/5,6-dwuhydro-2H-piran, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy prosty lub rozgałęziony, zwłaszcza rodnik metylowy, acyluje się w znany sposób wobec rozpuszczalnika zasadowego lub w alkoholu. Jako rozpuszczalnik zasadowy stosuje się pirydynę zaś alkoholem może być niższy alkanol, zwłaszcza metanol.

Przykład I. W kolbie o pojemności 250 ml umieszczono 14 g trans-2-metoksy-6-propionylo-5,6-dwuhydro-2H-piranu, 19,8 g jednowodnego octanu sodu, 10,5 g chlorowodoru hydroksylaminy oraz 40 ml wody.

Mieszaninę reakcyjną wytrząsano przez 5 godzin w temperaturze pokojowej a następnie ekstrahowano kilkakrotnie eterem. Ekstrakt przemyto wodą, nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu oraz ponownie wodą i pozostawiono do suszenia nad bezwodnym MgSO_4 . Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymany gęsty olej podano destylacji. Uzyskano 13,3 g (87%) oksymu trans 2-metoksy-6-propionylo-5,6-dwuhydro-2H-piranu w postaci bezbarwnego gęstego oleju o temperaturze wrzenia $84-87^\circ/0.1$.

Analiza elementarna dla $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ (185.2):

Obliczono: C 58,36%, H 8,16%, N 7,56%;

Otrzymano: C 58,37%, H 8,15%, N 7,55%.

Widmo IR (film): 3400 cm^{-1} (OH), 1660 cm^{-1} (C=C) i (C=N), 1105, 1055 i 1040 cm^{-1} (C—O—C), 940 cm^{-1} (N=O) i 705 cm^{-1} (CH=CH cis).

W reaktorze o pojemności 21 umieszczono 34 g wodoru litowo-glinowego w 400 ml absolutnego eteru i z jednoczesnym mieszaniem w ciągu 2,5 godzin wkroplono roztwór składający się z 38,5 g oksymu trans 2-metoksy-6-propionylo-5,6-dwuhydro-2H-piranu w 500 ml absolutnego eteru. Po wkropleniu roztworu kontynuowano mieszanie w ciągu 1 godziny utrzymując jednocześnie łagodne wrzenie rozpuszczalnika. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej wleto do reaktora 500 ml eteru i nadmiar wodoru rozkładano stężonym roztworem wodorotlenku sodu. Po odsączeniu osadu przesącz osuszono nad bezwodnym MgSO_4 . Rozpuszczalnik odparowano a otrzymany bezbarwny olej poddano destylacji. Uzyskano 30,6 g (86%) trans 2-metoksy-6- α -aminopropilo-5,6-dwuhydro-2H-piranu o temperaturze wrzenia $69-70^\circ/0,3$.

Analiza elementarna dla $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ (171.2):

Obliczono: C 63,13%, H 10,00%, N 8,18%;

Otrzymano: C 63,17%, H 9,87%, N 8,17%.

Widmo IR (film): 3400 cm^{-1} (NH_2), 1660 cm^{-1} (C=C), 1105 i 1045 cm^{-1} (C—O—C) i 710 cm^{-1} (CH=CH cis).

a) Do ochłodzonego w wodzie z lodem roztworu składającego się z 500 ml absolutnej pirydyny oraz 56,9 g trans 2-metoksy-6- α -aminopropilo-5,6-dwuhydro-2H-piranu wkroplono roztwór składający się z 500 ml absolutnej pirydyny oraz 330 ml bezwodnika octowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej na 24 godziny, a następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik i nadmiar bezwodnika octowego. Otrzymany gęsty olej zalano 100 ml acetonu z eterem (1:1) i pozostawiono na noc do krystalizacji.

Otrzymano 43,3 g N-acetylo trans 2-metoksy-6- α -aminopropilo-5,6-dwuhydro-2H-piranu w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia $121-122^\circ$. Z ługów pokrystalicznych na drodze chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie eter-benzen-metanol 40:59:1 wydzielono dalsze 14,3 g tego samego związku o temperaturze topnienia $121-122^\circ$. Łączna wydajność 57,6 g (81%).

b) Do roztworu zawierającego 4,3 g trans 2-metoksy-6- α -aminopropilo-5,6-dwuhydro-2H-piranu w 310 ml 95% wodnego metanolu dodano 53 ml bezwodnika octowego i pozostawiono w ciągu godziny w temperaturze pokojowej, następnie ogrzewano przez 1 godzinę w temperaturze 40° i pozostawiono przez noc w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu rozpuszczalników uzyskany gęsty olej zalano 8 ml acetonu z eterem (1:1) i pozostawiono do krystalizacji. Dalej postępowano analogicznie jak w punkcie a). Uzyskano 3,7 g (52%) N-acetylo trans 2-metoksy-6- α -aminopropilo-5,6-dwuhydro-2H-piranu w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia $121-122^\circ$.

Analiza elementarna dla $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ (213.2):

Obliczono: C 61,94%, H 8,98%, N 6,57%;

Otrzymano: C 61,88%, H 8,88%, N 6,28%.

Widmo IR (KBr): 3350 cm^{-1} (C—NH—C), 1650 cm^{-1} (C=C) i (C=O), 1550 cm^{-1} (—NH—), 1110 i 1050 cm^{-1} (C—O—C) i 720 cm^{-1} (CH=CH cis).

Przykład II. Do ochłodzonego w wodzie z lodem roztworu składającego się z 200 ml absolutnej pirydyny oraz 23 g trans 2-metoksy-6- α -aminopropilo-5,6-dwuhydro-2H-piranu otrzymanego jak w przykładzie I, wkroplono roztwór składający się z 200 ml absolutnej pirydyny oraz 31 ml chlorku benzoulu. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na 4 dni w temperaturze pokojowej, a następnie przelano do 1,5 l eteru. Po odsączeniu osadu przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a gęsty olej zalano 50 ml acetonu i pozostawiono do krystalizacji.

Uzyskano 16,3 g N-benzoilo trans 2-metoksy-6- α -aminopropilo-5,6-dwuhydro-2H-piranu w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia $129-131^\circ$. Ługi pokrystaliczne chromatografowano na żelu krzemionkowym w układzie czterochlorek węgla-aceton 95:5, uzyskując dalsze 9 g tego samego związku o temperaturze topnienia $129-131^\circ$. Łączna wydajność 25 g (68%).

Analiza elementarna dla $C_{16}H_{21}O_3N$ (275,3):

Obliczono: C 69,79%, H 7,69%, N 5,09%;

Otrzymano: C 69,99%, H 7,52%, N 5,04%.

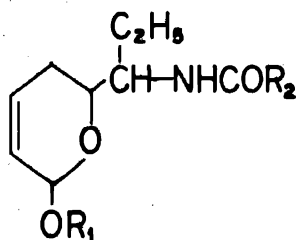
Widmo IR ($CHCl_3$): 3460 cm^{-1} (C—NH—R), 1660 cm^{-1} (C=C) i (C=O), 1580 i 1450 cm^{-1} (CH aromatyczne), 1105 , 1050 i 1030 cm^{-1} (C—O—C) i 700 cm^{-1} (CH=CH cis).

Zastrzeżenia patentowe

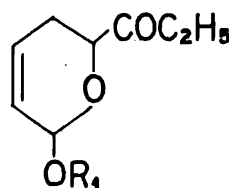
1. Sposób wytwarzania N-acylo trans 2-alkoksy-6-/a-aminopropilo-/5,6- dwuhydro-2H-piranów o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy prosty lub rozgałęziony, a zwłaszcza metylowy, R_2 oznacza rodnik alkilowy lub arylowy, a zwłaszcza metylowy lub fenylowy, z n a m i e n n y t y m, że trans 2-alkoksy-6-propionylo-5,6- dwuhydro-2H-piran o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie kondensuje się z chlorowodorkiem hydroksyloaminy otrzymując związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, który to związek poddaje się redukcji do związku o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a następnie acyluje.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się w rozpuszczalniku typu eterowego, a zwłaszcza eterze dwuetylowym wobec znanych czynników redukujących, typu wodorków, a zwłaszcza wobec wodorku litowo-glinowego.

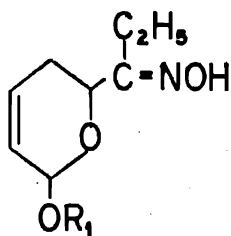
3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że acylowanie prowadzi się wobec rozpuszczalnika typu zasad lub alkoholi, a zwłaszcza wobec pirydyny lub metanolu.



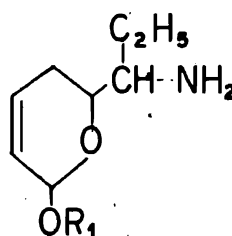
wzór 1



wzór 2



wzór 3



wzór 4