



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

248916

(11)

(B1)

/22/ Přihlášeno 25 10 84  
/21/ PV 8113-84

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 307/83

(40) Zveřejněno 17 07 86

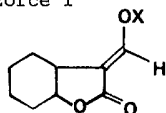
(45) Vydáno 15 01 88

(75)  
Autor vynálezu

MAZAL CTIBOR RNDr., OTNICE  
JONAS JAROSLAV RNDr. CSc., BRNO

## (54) Způsob přípravy sulfonátů a karboxylátů (E)-3-(hydroxymethylen)hexahydro-2(3H)-benzofuranonu

Způsob přípravy sulfonátů a karboxylátů  
/E/-3-(hydroxymethylen)hexahydro-2(3H)-benzofuranonu vzorce I



/I/,

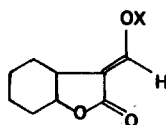
kde X je acetyl, benzoyl, methansulfonyl, trifluormethansulfonyl, benzensulfonyl, 4-toluensulfonyl, které se připravují tak, že na 1 % až nasycený roztok sodné soli 3-(hydroxymethylen)hexahydro-2(3H)-benzofuranonu v polárním rozpouštědle, jako například vodný aceton, vodný tetrahydrofuran a voda, se v přítomnosti dusíkaté báze působí chloridy nebo bromidy nebo anhydridy sulfonových nebo karboxylových kyselin obecného vzorce XCl nebo XBr nebo XOX, kde X má výše uvedený význam. Sulfonáty a karboxyláty /E/-3-(hydroxymethylen)hexahydro-2(3H)-benzofuranu jsou reaktivní sloučeniny s rozsáhlým syntetickým využitím, které lze pokládat za látky s potenciálními protinádorovými účinky a za výchozí substráty pro přípravu dalších látek s těmito účinky.

Předmět vynálezu se týká způsobu přípravy sulfonátů a karboxylátů /E/-3-/hydroxymethylen/hexahydro-2/3H/-benzofuranonu.

Sulfonáty a karboxyláty /E/-3-/hydroxymethylen/hexahydro-2/3H/-benzofuranonu jsou reaktivní sloučeniny s rozsáhlým syntetickým využitím /Jonas J., Mazal C.: Coll. Chem. Commun./. Na základě strukturní podobnosti se sulfonáty a karboxyláty 3-/hydroxymethylen/-dihydro-2/3H/-furanonu, pro něž byla prokázána protinádorová účinnost /Stang P. J., Treptow W. L.: J. Med. Chem. 24, 469 /1981//, je lze pokládat za látky s potenciálními protinádorovými účinky.

Způsoby přípravy, které byly prozatím popsány v literatuře, vedou ke směsím /E/ a /Z/ izomerů 4-toluensulfonátu /Howie G. A., Stamos I. K., Cassady J. M.: J. Med. Chem. 19, 309 /1976// nebo ke směsím /E/ a /Z/ izomerů methansulfonátu a trifluormethansulfonátu /Stang P. J., Treptow W. L.: J. Med. Chem. 24, 469 /1981//, které byly děleny krystalizací nebo chromatograficky.

Nyní byl nalezen způsob přípravy sulfonátů a karboxylátů /E/-3-/hydroxymethylen/hexahydro-2/3H/-benzofuranonu obecného vzorce I



/I/,

kde X značí acetyl, benzoyl, ,ethansulfonyl, trifluormethansulfonyl, benzensulfonyl, 4-toluensulfonyl. Tento způsob je jednoduchý a poskytuje uspokojivé výtěžky čistých /E/-izomerů. Sloučeniny obecného vzorce I lze podle vynálezu připravit reakcí roztoku, 1 % až nasyceného, sodné soli 3-/hydroxymethylen/hexahydro-2/3H/-benzofuranonu s 1 až 1,3 násobným molárním množstvím odpovídajícího chloridu nebo bromidu nebo anhydridu sulfonové nebo karboxylové kyseliny obecného vzorce XCl nebo XBr nebo XOX, kde X má výše uvedený význam, za přítomnosti dusíkaté báze jako například triethylaminu, tributylaminu nebo pyridinu.

#### P ř í k l a d 1

Ve směsi 100 ml vodného acetonu a 0,8 ml triethylaminu byl rozpuštěn 1 g sodné soli 3-/hydroxymethylen/hexahydro-2/3H/-benzofuranonu. Za míchání při teplotě místnosti bylo přidáno 0,5 ml acetylchloridu. Po 5 hodinách míchání byla reakční směs zpracována a bylo získáno 0,76 g /72 %/ /E/-/acetyloxymethylen/hexahydro-2/3H/-benzofuranonu /sloučenina obecného vzorce I, kde X značí  $\text{CH}_3\text{CO}/$ , teplota varu 160 až 165 °C při 1,46 kPa.

#### P ř í k l a d 2

Ve směsi 100 ml vodného tetrahydrofuranu a 0,9 ml triethylaminu byl rozpuštěn 1 g sodné soli 3-/hydroxymethylen/hexahydro-2/3H/-benzofuranonu. Za míchání při teplotě místnosti bylo přidáno 0,6 ml benzoylchloridu. Po 4 hodinách míchání byla reakční směs zpracována a bylo získáno 0,9 g /63 %/ /E/-3-/benzoyloxymethylen/hexahydro-2/3H/-benzofuranonu /sloučenina obecného vzorce I, kde X značí  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}/$ , teplota tání 163 až 165 °C.

#### P ř í k l a d 3

Ve směsi 100 ml vodného tetrahydrofuranu a 1,3 ml tributylaminu byl rozpuštěn 1 g sodné soli 3-/hydroxymethylen/hexahydro-2/3H/-benzofuranonu. Za míchání při teplotě místnosti bylo přidáno 1,1 ml anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny. Po 6 hodinách míchání byla reakční směs zpracována a bylo získáno 1,05 g /68 %/ /E/-3-/trifluormethansulfonyloxymethylen/hexahydro-2/3H/-benzofuranonu /sloučenina obecného vzorce I, kde X značí  $\text{CF}_3\text{SO}_2/$ , teplota tání 84 až 87 °C.

## P ř í k l a d 4

Ve směsi 100 ml vodného acetonu a 1,3 ml tributylaminu byl rozpuštěn 1 g sodné soli 3-/hydroxymethylen/hexahydro-2/3H/-benzofuranonu. Za míchání při teplotě místnosti bylo přidáno 0,5 ml methansulfonylchloridu. Po 5 hodinách míchání byla reakční směs zpracována a bylo získáno 0,72 g /58 %/ /E/-3-/methansulfonyloxymethylen/-hexahydro-2/3H/-benzofuranonu /sloučenina obecného vzorce I, kde X značí  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ /, teplota tání 103 až 106 °C.

## P ř í k l a d 5

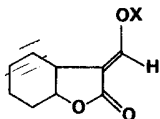
Ve směsi 100 ml vodného acetonu a 0,5 ml pyridinu byl rozpuštěn 1 g sodné soli 3-/hydroxymethylen/hexahydro-2/3H/-benzofuranonu. Za míchání při teplotě místnosti bylo přidáno 0,75 ml benzensulfonylchloridu. Po 4 hodinách míchání byla reakční směs zpracována a bylo získáno 0,85 g /54 %/ /E/-3-/benzensulfonyloxymethylen/hexahydro-2/3H/-benzofuranonu /sloučenina obecného vzorce I, kde X značí  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$ /, teplota tání 62 až 65 °C.

## P ř í k l a d 6

Ve směsi 100 ml vodného acetonu a 0,5 ml pyridinu byl rozpuštěn 1 g sodné soli 3-/hydroxymethylen/hexahydro-2/3H/-benzofuranonu. Za míchání při teplotě místnosti byl přidán roztok 1,2 g 4-toluensulfonylchloridu v 50 ml vodného acetonu. Po 6 hodinách míchání byla reakční směs zpracována a bylo získáno 1,05 g /63 %/ /E/-3-/4-toluensulfonyloxymethylen/-hexahydro-2/3H/-benzofuranonu /sloučenina obecného vzorce I, kde X značí  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ /, teplota tání 87 až 89 °C.

## P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy sulfonátů a karboxylátů /E/-3-/hydroxymethylen/-hexahydro-2/3H/-benzofuranonu obecného vzorce I



/I/,

kde X značí acetyl, benzoyl, methansulfonyl, trifluormethansulfonyl, benzensulfonyl, 4-toluensulfonyl, vyznačený tím, že na 1 % až nasycený roztok sodné soli 3-/hydroxymethylen/-hexahydro-2/3H/-benzofuranonu v polárním rozpouštědle, jako například vodném acetonu, vodném tetrahydrofuranu a vodě, se působí v přítomnosti dusíkaté báze 1 až 1,3 násobným molárním množstvím chloridu nebo bromidu nebo anhydridu sulfonové nebo karboxylové kyseliny, obecného vzorce  $\text{XCl}$  nebo  $\text{XBr}$  nebo  $\text{XOX}$ , kde X má výše uvedený význam.