

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

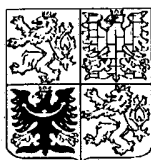
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3629-90

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 07. 90**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.07.89**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **89/3699**

(33) Země priority: **HU**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 03. 98**
(Věstník č. 3/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 405/04

(71) Přihlašovatel:

ALKALOIDA VEGYÉSZETI GYÁR,
Tiszavasvári, HU;

(72) Původce:

Timár Tibor dr., Tiszavasvári, HU;
Eszenyi Tibor, Tiszavasvári, HU;
Sebök Péter, Tiszavasvári, HU;
Galamb Vilmos dr. ing., Tiszavasvári, HU;
Fazekas Julia, Tiszavasvári, HU;
István Terézia, Tiszavasvári, HU;
Kovách Éva, Tiszavasvári, HU;
Nagy Erika, Tiszalök, HU;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA, Jívanská 1/1273;
Praha 4, 14021;

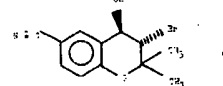
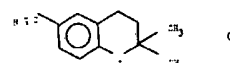
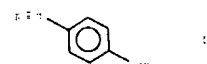
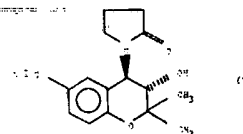
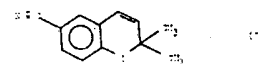
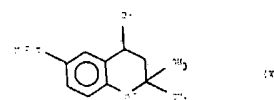
2H-1-benzopyranu, který se nechá reagovat s 2-pyrrolidonem v přítomnosti alkalických kovů za teploty od 20 do 100 °C, za vzniku konečného produktu, sloučeniny vzorce VI, nebo b/ nechá reagovat sloučenina vzorce III s N-bromsukcinimidem v rozpouštědle za teploty od 20 do 120 °C za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans-3-brom-4-hydroxy-2H-1-benzopyranu vzorce IV který se potom nechá reagovat s 2-pyrrolidonem za přítomnosti alkalických kovů za teploty 20 až 100 °C za vzniku konečného produktu, sloučeniny vzorce VI.

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby (+)-6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran-3-olu

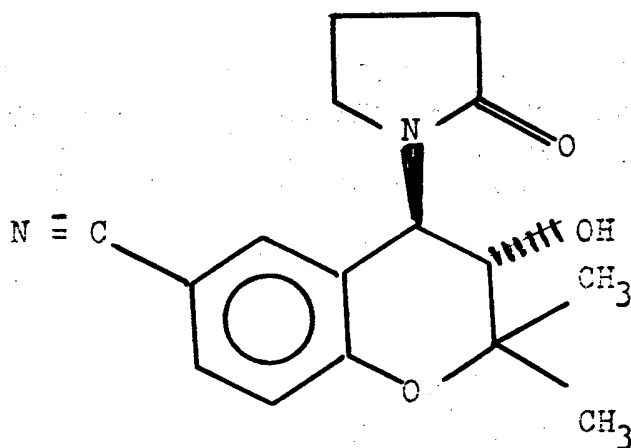
(57) Anotace:

Způsob výroby /ž/-6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran-3-olu vzorce VI reakcí 4-kyanofenolu vzorce I s isoprenem za teploty 30 až 120 °C v rozpouštědle v přítomnosti alkalických kovů a/nebo katalyzátorů tapu Lewi-sovy kyseliny za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu vzorce II, který se potom za teploty od 40 do 150 °C v rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru a/nebo oxidačního činidla nebo bromací v benzylové poloze a následnou dehydrobromací získané sloučeniny vzorce X převede na 6-kyano-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran vzorce III a ten se a/ nechá reagovat s perkyselinou v rozpouštědle za teploty 0 až 20 °C za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-



CZ 3629-90 A3

Tento vynález je zaměřen na nový způsob výroby
(±)-6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrro-
lidinyl)-2H-1-benzopyran-3-olu vzorce VI



(VI)

který je znám jako kromakalim (BLR - 34 915).

Kromakalim je antihypertenzní prostředek nového me-
chanizmu účinku. Tento prostředek náleží do periferní skupiny
antihypertenzních prostředků a účinkuje otevřením draslí-
kových kanálků v buňkách hladkého svalstva a přitom brání, aby
docházelo k akumulaci elektrického potenciálu membránami. Pro-
to tato látka patří k aktivátorům draslíkových kanálků [Drugs
of the Future 11, 175 (1986), 12, 284 (1987), 13, 269 (1988),
14, 276 (1989)].

Pro výrobu kromakalimu a jeho analogů je známo ně-
kolik metod, viz J. M. Evans a kol.: J. Med. Chem. 26, 1582
(1983), J. M. Evans a kol.: J. Med. Chem. 27, 1127 (1984),

V. A. Ashwood a kol.: J. Med. Chem. 29, 2194 (1986), EPO

O 009 912, EPO O 046 652, EPO O 076 075, EPO O 093 535,

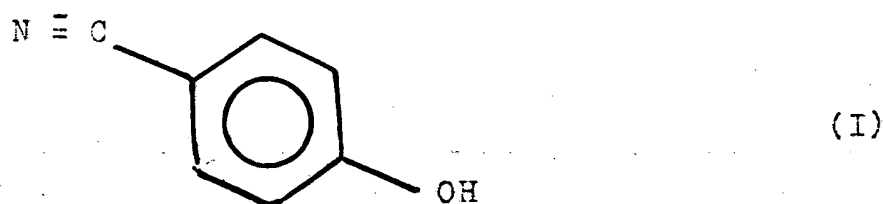
EPO O 120 426, EPO O 120 427, EPO O 120 428, EPO O 126 311,

EPO O 126 350, EPO O 126 367, EPO O 138 134, EPO O 173 848,

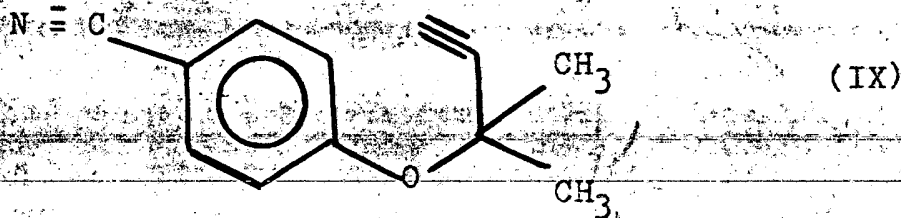
EPO O 271 271, EPO O 274 821, EPO O 277 611, EPO O 286 975,

PCT WO 85 00602, PCT WO 85 01290, PCT WO 88 00822.

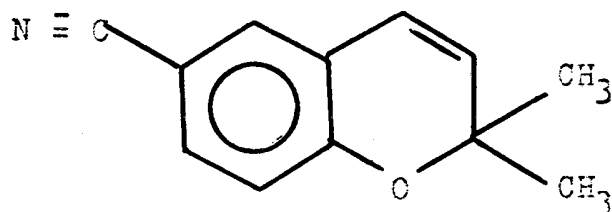
Podle EPO O 076 075, popisujícího možnosti výroby kromakalimu, se 4-kyanofenol vzorce I



nechá reagovat s 3-chlor-3-methylbutinem za vzniku propargyletheru vzorce IX

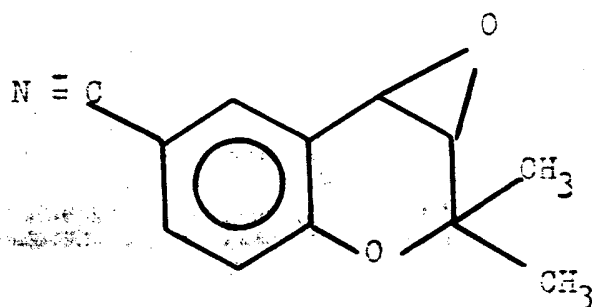


který se potom podrobí reakci vedoucí k uzavření kruhu, za vzniku 6-kyano-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu vzorce III



(III)

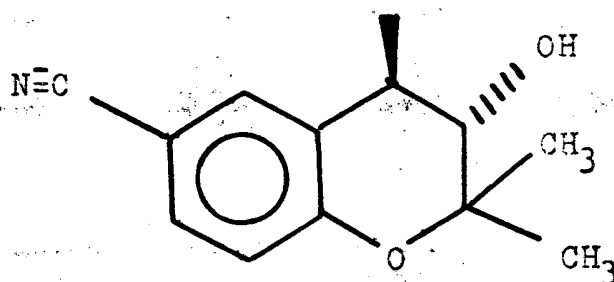
Sloučenina vzorce III se potom převede přes 6-kyano-trans-3-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-4-ol na 6-kyano-3,4-dihydro-3,4-epoxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran vzorce V



(V)

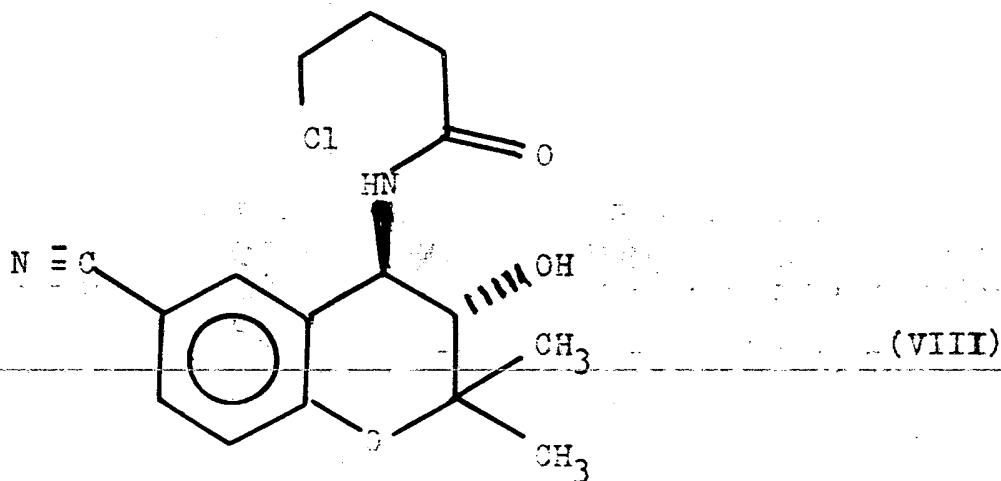
Ze sloučeniny vzorce V se může získat konečný produkt vzorce VI třemi navzájem nezávislými cestami.

1. Sloučenina vzorce V se nechá reagovat s amoniakem za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans-4-amino-2H-1-benzopyran-3-olu vzorce VII



(VII)

který se potom nechá reagovat s chloridem kyseliny 4-chlor-máselné, za vzniku sloučeniny vzorce VIII



a tato sloučenina se podrobí působení systému natriumhydrid - tetrahydrofuran za uzavření kruhu.

2. Sloučenina vzorce V se nechá reagovat s kyselinou 4-aminomáselnou v systému tvořeném hydrogenuhličitánem sodným a ethanolem a uzavření kruhu má za výsledek konečný produkt vzorce VI.

3. Sloučenina vzorce V se nechá reagovat s 2-pyrrolidonem v přítomnosti natriumhydridu a dimethylsulfoxidu. Získá se tak sloučenina vzorce VI.

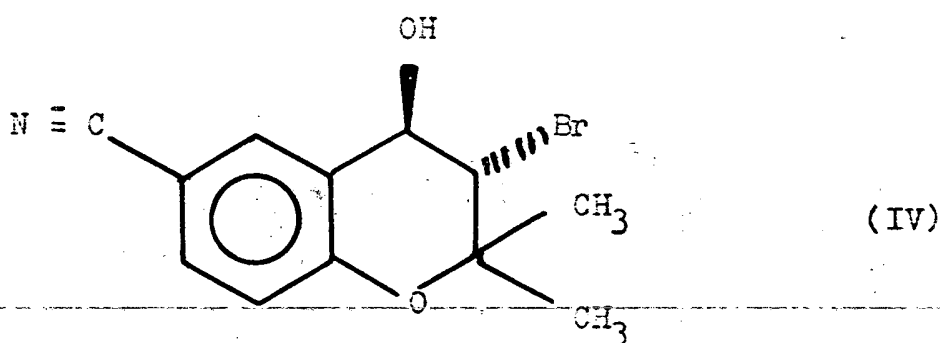
Když autoři tohoto vynálezu reprodukovali pracovní příklady z EPO 0 076 075, zjistili tyto okolnosti:

- 4-kyanofenol reaguje s 3-chlor-3-methylbutinem v přítomnosti natriumhydridu, benzyltrimethylamoniumhydroxidu,

vody a dichlorbutanu za teploty místnosti po dobu 5 až 6 dní, podle patentového popisu se propargylether vzorce IX může získat ve výtěžku 69 %. Při několikanásobném opakování reakce mohlo být dosaženo pouze 46 až 50% výtěžku. Reakce byla prováděna v acetonu, dimethylsulfoxidu, N,N-dimethylformamidu, jako v rozpouštědle, v přítomnosti uhličitanu draselného a jodidu draselného za teploty 50 až 150 °C a po reakční době 30 až 40 hodin se podařilo dosáhnout výtěžku 40 až 55 %. Další problém spočívá v tom, že toliko 3-hydroxy-3-methylbutin je komerčně dostupná látka a podle zkušeností autorů tohoto vynálezu se 3-chlor-3-methylbutin může vyrobit z této látky pouze ve výtěžku 55 až 60% obtížnou reakcí. 3-Chlor-3-methylbutin je sloučenina o malé stálosti, stáním se rozkládá a současně dochází k polymeraci během alkylační reakce nebo se rozkládá za vyšší teploty. Může se uvést, že reakce 4-kyanofenolu vzorce I a 3-chlor-3-methylbutinu vede k propargyletheru vzorce IX, který se dostane ve výtěžku pouze 45 až 55 %. Tato sloučenina se podrobí reakci k uzavření kruhu v o-dichlorbenzenu a získá se 6-kyano-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran vzorce III ve výtěžku 80 %, podle EPO 0 076 075. Podle zkušeností autorů tohoto vynálezu reakce se může provést s výtěžkem nejvýše 70 % a čišťení produktu vzorce III je komplikovaný postup a může se provádět destilací za sníženého tlaku nebo sloupcovou chromatografií. Touto reakcí se chromenové deriváty vzorce III mohou získat ve výtěžku 35 %, vzta-

ženo na 4-kyanofenol vzorce I a ve výtěžku 23 %, vytaženo na 3-chlor-3-methylbutin.

- 3-Brom-4-hydroxyderiváty vzorce IV



by podle EPO 0 076 075 mělo být možné vyrobit z chromenu vzorce III v systému tvořeném dimethylsulfoxidem a vodou ve výtěžku 90 %. Podobně by měl být získán epoxid vzorce V ve výtěžku 90 % reakcí 3-brom-4-hydroxyderivátu vzorce IV s hydroxidem sodným v přítomnosti směsi dioxanu a vody jako rozpouštědel, takže by mělo být možné reprodukovat konverzi (III) $\rightarrow$ (IV) $\rightarrow$ (V).

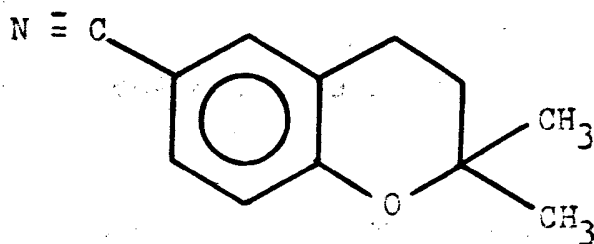
- Výroba konečného produktu vzorce VI prováděná tímto způsobem se zdá nejjednodušší metodou, to znamená že epoxid vzorce V se nechá reagovat s 3-pyrrolidinem v přítomnosti natriumhydridu a dimethylsulfoxidu. Autoři tohoto vynálezu s překvapením zjistili, že se jako reakční směs dostane složitý systém a chromatografií na tenté vrstvě se může stanovit 6 až 8 složek v souměřitelném množství. Reakce byla několikrát opakována a konečný produkt vzorce VI se poda-

řilo vyrobit s výtěžkem pouze 20 až 25 % složitou sloupcovou chromatografií, na rozdíl od výtěžku 60 %, uvedeného v popise vynálezu.

Podle postupu popsaneho v EPO O 076 075 se konečný produkt vzorce VI mohl vyrobit pouze ve výtěžku 22 až 26 %, vztaženo na 4-kyanofenol vzorce I a postup, jestliže byl opakován vlastními experimenty autorů tohoto vynálezu, se dalo provádět s výtěžkem toliko 6 až 8 %.

Proto způsob uvedený v EPO O 076 075 není vhodný pro průmyslovou výrobu kromakalimu vzorce VI.

Předmětem tohoto vynálezu je vypracování nového ekonomicky a průmyslově vhodného způsobu výroby kromakalimu vzorce VI. Tento vynález je zaměřen na nový způsob výroby (I)-6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran-3-olu vzorce VI, při kterém se vychází z 4-kyanofenolu vzorce I a který spočívá v tom, že se 4-kyanofenol vzorce I nechá reagovat s isoprenem za vzniku 6-kyano-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu vzorce II



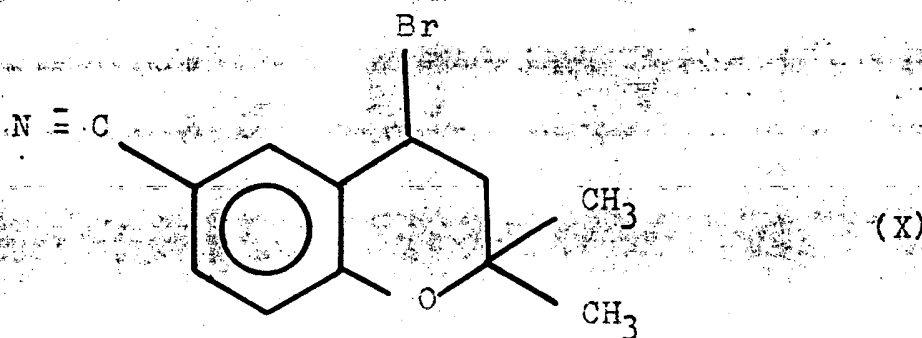
(II)

který se potom převede na 6-kyano-2,2-dimethyl-2H-benzopyran vzorce III, jenž se buď převede na epoxid vzorce V v jednom stupni a získaný epoxid vzorce V se přemění na konečný produkt vzorce VI nebo se sloučenina vzorce III převede na 3-brom-4-hydroxyderivát vzorce IV, jenž se potom v jednom stupni přemění na konečný produkt vzorce VI.

Nejdůležitější základ vynálezu autorů tohoto řešení spočívá v tom, že autoři zjistili, že reakcí 4-kyanofenolu s isoprenem za mírných podmínek se získá nová sloučenina vzorce II, 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran, ve vynikajícím výtěžku. Je známo, že reakce substituovaných fenolů a isoprenu v přítomnosti alkalických kovů, s výhodou draslíku a Lewisových kyselin, s výhodou chloridu hlinitého, v aromatických rozpouštědlech, s výhodou v benzenu, za teploty 60 až 100 °C v průběhu 6 až 10 hodin vedou k substituovaným 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranům ve výtěžku 80 až 90 % [L. Bolzoni a kol.: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 684 (1978)]. Podle japonských patentových spisů č. 40 637/80, 43 039/80 a 15 411/80, reakcí alkoxyfenolů a isoprenu při kysele katalyzované reakci se podobně mohou v kvantitativním výtěžku dostat alkoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyrany. Jako kyselina se může použít kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina orto-fosforečná, kyselina chloristá, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová a jako rozpouštědlo se může použít rozpouštědlo nemísitelné s vodou,

jako například hexan, benzen, toluen a chloroform, stejně jako chlorid uhličitý, které jsou vhodné. Reakce může přibíhat za teploty 30 až 120 °C po dobu 5 až 15 hodin. Podle experimentů provedených autory tohoto vynálezu, pokud se nechá reagovat 4-kyanofenol vzorce I s isoprenem za uvedených reakčních podmínek, 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran se získá ve výtěžku 90 až 95 %. Podle znalostí autorů vynálezu je 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran nová sloučenina. Převedení sloučeniny vzorce II na 6-kyano-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran vzorce III se může provést několika navzájem nezávislými cestami:

1. Sloučenina vzorce II se bromuje do benzylové polohy působením N-bromsukcinimidu v halogenalkanech v přítomnosti stopy peroxidu. 6-Kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-brom-2H-1-benzopyran vzorce X



se vytvoří takřka kvantitativně a může se podobně ve skoro kvantitativním výtěžku dehydrobromovat působením alkoxidů alkalických

kých kovů, čímž se vyrobí 6-kyano-2,2-dimethyl-2H-1-benzo-pyran vzorce III.

2. Nová sloučenina vzorce II se může oxidovat v jednom stupni v takřka kvantitativním výtěžku za použití octanu olovičitého v ledové kyselině octové nebo s DDQ v nepolárním rozpouštědle.

Další základní znak tohoto vynálezu spočívá v tom, že se sloučenina vzorce III může v jednom stupni epoxidovat na derivát vzorce V za použití perkyselin v přítomnosti rozpouštědla halogenalkanového typu [M. Bartók a K. L. Láng: Oxiranes, kap. 14, 610 - 618, v: The Chemistry of Functional Groups (vyd. S. Patai), dopl. E, část 2, Intersci. Publ. John Wiley and Sons (1980)].

Konečný produkt vzorce VI se může vyrobit z epoxidu vzorce V v přítomnosti alkalického kovu, s výhodou sodíku, nebo alkoxidu alkalického kovu, v výhodou terc.-butoxidu draselného, reakcí s 2-pyrrolidonem, sloužícím také jako rozpouštědlo, za teploty 25 až 70 °C v průběhu 5 až 8 hodin ve výtěžku 90 %.

Pokud se 3-brom-4-hydroxyderivát vzorce IV vyrábí ze sloučeniny vzorce III za použití N-bromsukcinimidu, potom se reakce provádí ve směsi rozpouštědel tvořené tetrahydrofuranem nebo 1,4-dioxanem a vodou. Autoři tohoto vynálezu dále zjistili, že když se nechá reagovat 3-brom-4-hydroxyderivát vzorce IV s 2-pyrrolidonem, sloužícím také jako rozpouštědlo,

v přítomnosti alkoxidu alkalického kovu, s výhodou terc.-butoxidu draselného, za teploty mezi 25 a 70 °C, potom se konečný produkt vzorce VI může získat během 8 až 12 hodin v takřka kvantitativním výtěžku.

Uvedeno v souhrnu, tento vynález je zaměřen na nový způsob výroby (+)-6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran-3-olu vzorce VI z 4-kyanofenolu vzorce I, reakcí 4-kyanofenolu vzorce I s isoprenem za teploty od 30 do 120 °C v přítomnosti rozpouštědla, za přítomnosti alkalického kovu a/nebo katalyzátoru, za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu vzorce II, který se potom převede na 6-kyano-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran vzorce III za teploty mezi 40 a 150 °C v rozpouštědle za použití katalyzátoru a/nebo oxidačního činidla nebo bromací v benzylové poloze a dehydrobromací sloučeniny vzorce X a

a) výrobou 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyranu vzorce V v jednom stupni za teploty mezi 0 a 20 °C při použití perkyseliny v rozpouštědle a převedení získané sloučeniny vzorce V na konečný produkt vzorce VI reakcí sloučeniny vzorce V s 2-pyrrolidonem v přítomnosti alkalických kovů nebo alkoxidů alkalických kovů za teploty mezi 20 a 100 °C

b) reakcí sloučeniny vzorce III s N-bromsukcinimidem v rozpouštědle za teploty od 20 do 100 °C za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans-3-brom-4-hydroxy-2H-1-benzopyranu vzorce IV, který se potom nechá reagovat s 2-

-pyrrolidonem v přítomnosti alkalických kovů nebo alkoxidů alkalických kovů za teploty od 20 do 100 °C za vzniku konečného produktu vzorce VI.

Tento vynález má výhody, které se uvádějí dále:

- 4-kyanofenol vzorce I reaguje jednoznačně s isoprenem ve skoro kvantitativním výtěžku,

- isopren není nákladný a představuje průmyslově snadno dostupný meziprodukt,

- chromen vzorce III se může dostat jednoznačně probíhajícími reakcemi v dobrém výtěžku a může se čistit krystalizací (a jak se předpokládá vakuovou destilací, podle údajů popsaných v EPO 0 076 075),

-epoxid vzorce V se může získat podle tohoto vynálezu ve vysoké čistotě v krystalické formě,

- konečný produkt vzorce VI se může získat za mírných reakčních podmínek (přičemž není zapotřebí používat nákladného natriumhydridu a dimethylsulfoxidu, který je nebezpečný pro životní prostředí a může způsobit obtíže, když se s ním manipuluje),

- čištění produktu a zpracování reakční směsi se provádí jednoduše,

- použitá rozpouštědla se mohou odstranit destilací a mohou se recirkulovat,

reakční směs se může snadno zpracovat a reakční ná sada se může zvětšovat,

- produkce v průmyslovém měřítku nevyžaduje zvlášť-

ního vybavení a reakce se mohou provádět v průmyslových zařízeních, která jsou obvyklého provedení.

Podle nového způsobu se kromakalim může získat ve výtěžku 55 až 65 %, vztaženo na 4-kyanofenol vzorce I, na rozdíl od maximálního výtěžku 6 až 8 %, uvedeného v EPO 0 076 075 a reprodukováného autory tohoto vynálezu.

Tento vynález je blíže ilustrovan dále popsány příklady.

Příklad 1

Způsob výroby sloučeniny vzorce II

5,95 g (0,05 mol) 4-kyanofenolu a 13,3 g (0,1 mol) chloridu hlinitého se rozpustí ve 200 ml bezvodého benzenu. Za intenzivního míchání se přikape 10 ml (0,1 mol) isoprenu a 50 ml absolutního benzenu. Reakční směs se vaří po dobu 6 hodin. Potom se reakční směs ochladí a přidá se k ní 250 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vrstvy se oddělí, organická vrstva se promývá do neutrální reakce, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 17,29 g (92 %) bezbarvého oleje.
 $n_D^{24} = 1,5475.$

Analýza:

vypočteno: 76,98 % C, 6,99 % H, 7,48 % N,

nalezeno: 76,80 % C, 7,07 % H, 7,40 % N.

PMR ($CDCl_3$): 1,35 (6H, s, $2CH_3$), 1,83 (2H, t,

$J = 7 \text{ Hz}$, 3-CH₂), 2,80 (2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, 4-CH₂), 6,80 (1H, dd, $J_1 = 8 \text{ Hz}$, $J_2 = 1 \text{ Hz}$, 7-H), 7,34 (2H, m, 5-H a 8-H).

MS (EI): 187 (60 %, M⁺), 172 (79 %), 158 (32 %), 144 (12 %), 132 (100 %), 116 (15 %).

Příklad 2

Způsob výroby sloučeniny vzorce X

19,7 g (0,1 mol) sloučeniny vzorce II se rozpustí ve 200 ml chloridu uhličitého a přidá se 18,7 g (0,105 mol) N-bromsukcinimidu a 1 g dibenzoylperoxidu.

Reakční směs se vaří po dobu 5 hodin. Poté se ochladí, vysrážený sukcinimid se odfiltruje, dvakrát promyje vždy 200 ml chloridu uhličitého a spojené organické vrstvy se promyjí do neutrální reakce a vysuší síranem sodným. Odstraní se rozpouštědlo a získá 25 g (94 %) krystalické látky.

Teplota tání: 78 až 79 °C.

Analýza:

vypočteno: 56,16 % C, 4,54 % H, 30,02 % Br, 5,26 %

nalezeno: 56,00 % C, 4,60 % H, 30,10 % Br, 5,20 %

PMR (DMSO - d₆): 1,29 (3H, s, CH₃), 1,47 (3H, s, CH₃), 2,26 - 2,69 (2H, m, 3-CH₂), 5,76 (1H, m, Br-CH), 6,93 (1H, d, $J = 10 \text{ Hz}$, 8-H), 7,64 (1H, dd, $J_1 = 10 \text{ Hz}$, $J_2 = 2 \text{ Hz}$, 7-H), 7,90 (1H, d, $J = 2 \text{ Hz}$, 5-H).

Příklad 3

Způsob výroby sloučeniny vzorce III

26,6 g (0,1 mol) sloučeniny vzorce X se rozpustí

ve 300 ml benzenu a 11,2 g (0,1 mol) terc.-butoxidu draselného se přidá k tomuto roztoku. Reakční směs se vaří po dobu 4 hodin. Potom se ochladí a třikrát promyje vždy 200 ml vody a vysuší síranem sodným. Po odpaření se dostane 17,5 g (95 %) krystalické látky.

Teplota tání: 45 až 47 °C .

IČ (KBr): 2230 cm^{-1} . [Teplota tání uváděná v literatuře: 36 až 37 °C (M. Harfenist a E. Thom: J. Org. Chem. 841 (1972))]

Příklad 4

Způsob výroby sloučeniny vzorce III

26,6 g (0,1 mol) sloučeniny vzorce X se rozpustí ve 250 ml benzenu a přidá se 75,5 g (0,1 mol) 90% ethoxidu sodného. Reakční směs se vaří po dobu 6 hodin. Následující výrobní postup je jako v příkladě 3. Dostane se 17 g (92 %) pevné látky, která má teplotu tání 45 až 46 °C.

Příklad 5

Způsob výroby sloučeniny vzorce II

K míchané směsi 220 g 48% roztoku kyseliny sírové a 200 g chloroformu se přidá 11,9 g (0,1 mol) 4-kyanofenolu. Poté se za teploty místnosti přidá 14 g (0,2 mol) isoprenu a reakční směs se intenzivně míchá za teploty 60 °C po dobu 5 hodin. Směs se ochladí, vrstvy se oddělí a organická vrstva se dvakrát promyje vždy 100 ml vody, dvakrát vždy 150 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát vždy 100 ml vody. Směs se potom vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo

se odstraní za sníženého tlaku. Získá se 17,7 g (95 %) bezbarvého oleje, jehož fyzikální konstanty a spektrální údaje jsou identické s parametry, které jsou uvedeny v příkladě 1.

Příklad 6

Způsob výroby sloučeniny vzorce II

K míchané směsi 25 g 85% roztoku kyseliny orto-fosforečné a 250 g chloroformu se přidá 11,9 g (0,1 mol) 4-kyanofenolu. Poté se za teploty místnosti přidá 10,5 g (0,15 mol) isoprenu a směs se intenzivně míchá za teploty 60 °C po dobu 4 hodin. Dále se postupuje jako je popsáno v příkladě 5. Dostane se 17,5 g (93 %) bezbarvého oleje.

Příklad 7

Způsob výroby sloučeniny vzorce II

K míchané směsi 40 g 30% roztoku kyseliny chlorovodíkové a 200 g chloroformu se přidá 11,9 g (0,1 mol) 4-kyanofenolu. Potom se za teploty místnosti přidá 21 g (0,3 mol) isoprenu a směs se intenzivně míchá za teploty 60 °C po dobu 5 hodin. Dále se postupuje, jako je popsáno v příkladě 5. Dostane se 16,8 g (90 %) bezbarvého oleje.

Příklad 8

Způsob výroby sloučeniny vzorce III

18,7 (0,1 mol) sloučeniny vzorce II a 22,7 g (0,1 mol) 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinonu se vaří ve 300 ml absolutního benzenu po dobu 38 hodin. Roztok se ochladí, filtruje a matečný loup se třikrát promyje vždy 100 ml

5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a třikrát vždy 100 ml vody, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 17 g (92 %) krystalické pevné látky, která má teplotu tání 45 až 47 °C.

Příklad 9

Způsob výroby sloučeniny vzorce III.

18,7 g (0,01 mol) sloučeniny vzorce II se vaří po dobu 2 hodin ve 150 ml ledové kyseliny octové v přítomnosti 41,5 g octanu olovičitého. Směs se ochladí a vylije na 200 g drceného ledu, extrahuje třikrát vždy 100 ml chloroformu a organická vrstva se promyje třikrát vždy 100 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a třikrát vždy 100 ml vody. Směs se vysuší síranem sodným a po oddestilování rozpouštědla se dostane 17,4 g (94 %) pevné látky, která má teplotu tání 46 až 47 °C.

Příklad 10

Způsob výroby sloučeniny vzorce V

18,5 g (0,1 mol) sloučeniny vzorce III se rozpouští ve 300 ml chloroformu za teploty místnosti. Potom se rozpouštědlo ochladí ledem na teplotu 0 až 5 °C a přidá se 37,74 g (0,011 mol) 50% kyseliny m-chlorperbenzoové.

Směs se dále míchá během 3 hodin a reakce se ukončí ochlazením reakční směsi, v kterém se pokračuje po dobu 20 hodin. Chloroformová vrstva se potom promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou. Organická vrstva se vysuší síranem

sodným a odpaří. Po ochlazení se dostane žlutý, pomalu krystalující olej. Výtěžek činí 19,10 g (95 %).

Teplota tání: 104 až 105 °C, [Literatura: látka charakteru klovatiny (J. M. Evans a kol.: J. Med. Chem. 26, 1582 (1983).]

Příklad 11

Způsob výroby sloučeniny vzorce V

12,50 g (0,15 mol) hydrogenuhličitanu sodného se rozpustí ve 200 ml vody a roztok se za intenzivního míchání smíchá s roztokem 18,52 g (0,1 mol) sloučeniny vzorce III ve 300 ml chloroformu. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 až 5 °C a přidá se 37,74 g (0,11 mol) 50% kyseliny m-chlorperbenzoové. Směs se dále míchá po dobu 3 hodin a potom se reakce zastaví ochlazením reakční směsi, ve kterém se pokračuje po dobu 20 hodin. Vrstvy se oddělí, chloroformová vrstva se promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří. Stáním se dostane světle žlutá, pomalu krystalující látka.

Výtěžek produktu činí 18,50 g (92 %).

Teplota tání: 103 až 104 °C.

Příklad 12

Způsob výroby sloučeniny vzorce IV

18,52 g (0,1 mol) sloučeniny vzorce III se rozpustí ve 200 ml 90% vodného roztoku tetrahydrofuranu a poté se za teploty 32 až 35 °C přikape roztok 35,59 g (0,2 mol) N-bromsukcinimidu ve 100 ml 90% tetrahydrofuranu. Směs se
roztoku

dále nechá reagovat za teploty místnosti po dobu 7 dní a potom se odpaří. Po ochlazení se vysráží žlutá krystalická látka, která se rozpustí v horkém chloridu uhličitém. Nerozpustěný sukcinimid se odfiltruje a filtrát se odpaří. Dostane se pomalu krystalující žlutý olej.

Výtěžek produktu činí 26,8 g (95 %).

Teplota tání: 128,5 až 129,5 °C. [Literatura uvádí teplotu tání 128 až 128,5 °C (J. M. Evans a kol.: J. Med. Chem. 26, 1582 (1983).]

Příklad 13

Způsob výroby sloučeniny vzorce VI

60 ml 2-pyrrolidonu se zahřívá na teplotu 70 °C a pod inertní atmosférou se přidá 2,53 g (0,11 mol) kovového sodíku. Poté co je přidávání ukončeno, roztok se ochladí na teplotu místnosti a přidá 20,12 g (0,1 mol) sloučeniny vzorce V. V reakci se pokračuje po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom vylije na 200 g ledu a vše se intenzivně míchá. Dostane se bílá sraženina s odstínem do šeda, která se odfiltruje, promyje ledovou vodou a vysuší. Surový produkt se rekrystaluje ze směsi chloroformu a chloridu uhličitého v poměru 3:2.

Získá se bílá krystalická látka, která je ve formě malých jehliček. Výtěžek je 25,7 g (90 %).

Teplota tání: 229 až 230 °C. [Literatura uvádí teplotu tání 230 až 231 °C (V. A. Ashwood a kol.: J. Med. Chem. 29, 2194 (1986).]

Příklad 14

Způsob výroby konečného produktu, sloučeniny vzorce VI
60 ml²-pyrrolidonu se zahřívá na teplotu 40 °C a
pod inertní atmosférou se přidá 4,30 g (0,11 atom) kovového
draslíku. Poté co je přidávání ukončeno, roztok se ochladí na
teplotu místnosti a přidá 20,12 g (0,1 mol) sloučeniny vzorce
V. Vše se míchá po dobu 4 hodin, potom se reakční směs vylije
na 200 g ledu a vše se opět intenzivně míchá. Dostane se bílá
sraženina s odstínem do šeda. Dále se postupuje, jako je uve-
dono v příkladě 13 a dostane se bílá krystalická látka, která
je ve formě malých jehliček.

Výtěžek produktu činí 27,2 g (95 %).

Teplota tání: 229 až 230 °C.

Příklad 15

Způsob výroby konečného produktu, sloučeniny vzorce VI
90 g 2-pyrrolidonu se zahřeje na teplotu 70 °C a
pod inertní atmosférou se přidá 4,83 g (0,21 atom) kovového
sodíku. Poté co je přidávání ukončeno, roztok se ochladí na
teplotu místnosti a přidá se 28,21 g (0,1 mol) sloučeniny
vzorce IV. Po čtyřhodinové reakční době se reakční směs vyli-
je na 200 g ledu a vše se intenzivně míchá. Dále se postupu-
je, jako je uvedeno v příkladě 13.

Dostane se bílá krystalická látka, která je ve
formě malých jehliček. Výtěžek je 27 g (94 %), teplota tání:
229 až 230 °C.

Příklad 16

Způsob výroby sloučeniny vzorce VI

20,12 g (0,1 mol) sloučeniny vzorce V se rozpustí v 60 ml 2-pyrrolidonu za teploty místnosti a přidá se 12,35 g (0,11 mol) terc.-butoxidu draselného. Reakční směs se udržuje za teploty místnosti po dobu 1,5 hodiny a potom se vylije na 200 g ledu. Po chvíli se dostane světle žlutá sraženina. Dále se postupuje jako v příkladě 13. Získají se bílé krystalky látky, které tvoří malé jehličky. Výtěžek produktu je 25,5 g (85 %).
Teplota tání: 230 až 231 °C.

Příklad 17

Způsob výroby sloučeniny vzorce VI

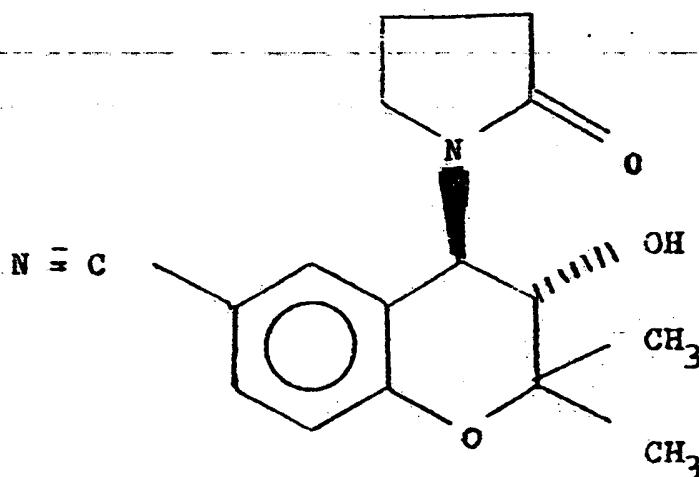
28,21 g (0,1 mol) sloučeniny vzorce IV se rozpustí v 90 ml 2-pyrrolidonu za teploty místnosti a potom se při chlazení ledovou vodou přidá 23,56 g (0,21 mol) terc.-butoxidu draselného. Když je přidávání ukončeno, směs se míchá po dobu 1,5 hodiny za teploty místnosti a vylije se na 200 g ledu. Dostane se světle žlutá sraženina. Dále se postupuje, jako je uvedeno v příkladě 13.

Ve formě malých jehliček se získá požadovaná bílá krystalická látka. Výtěžek je 26 g (91 %).

Teplota tání: 230 až 231 °C.

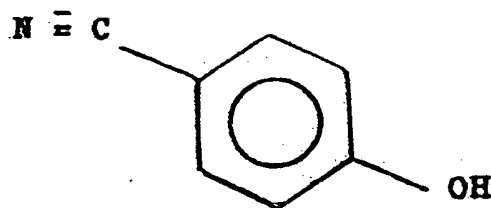
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby (±)-6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinil)-2H-1-benzopyran-3-olu vzorce VI



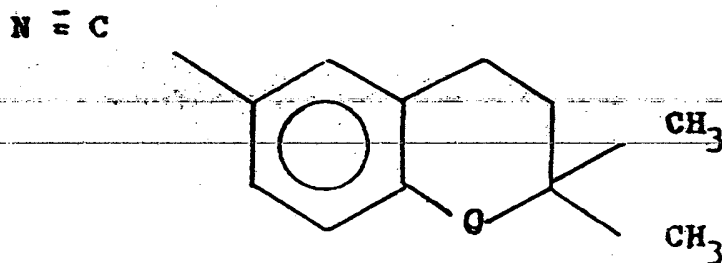
PRIL.
VLASTNOSTI
PRŮMYSLU
GRAD
05. IX. 97
DOŠLO
(VI)
6 6 4 9 1 9
2. j.

v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e s e n e c h á r e a g o v a t
4-kyanofenol vzorce I



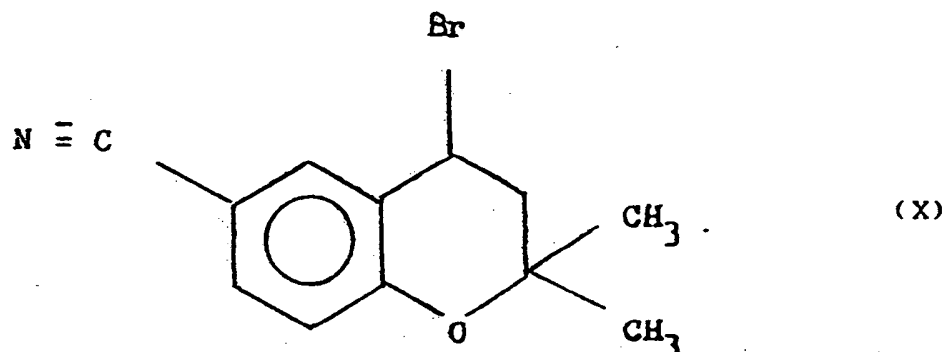
(I)

s isoprenem za teploty od 30 do 120°C v rozpouštědle
v přítomnosti alkalických kovů a/nebo katalyzátorů typu Lewisovy
kyseliny za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzo-
pyranu vzorce II



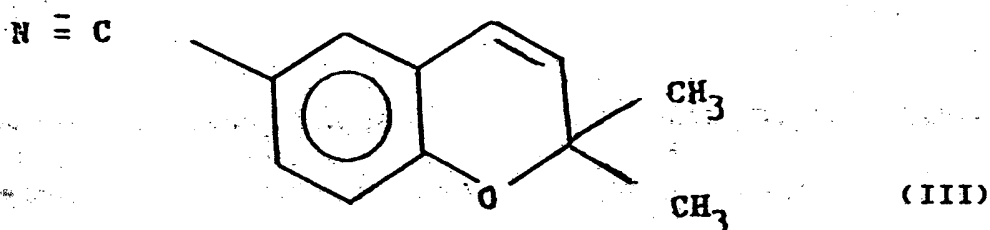
(II)

který se potom za teploty od 40 do 150°C v rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru a/nebo oxidačního činidla nebo bromací v benzylové poloze a následnou dehydrobromací získané sloučeniny vzorce X

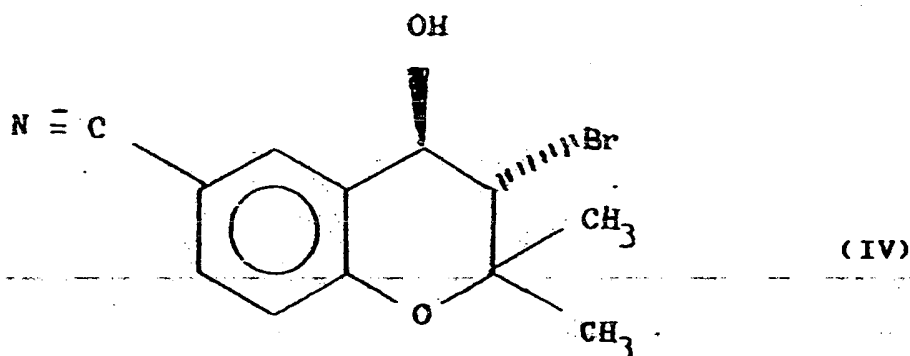


převeďte na 6-kyano-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran vzorce III a ten se

- a) nechá reagovat s perkyselinou v rozpouštědle za teploty 0 až 20 °C za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-2H-1-benzopyranu, který se nechá reagovat s 2-pyrrolidonem v přítomnosti alkalických kovů za teploty od 20 do 100°C, za vzniku konečného produktu, sloučeniny vzorce VI, nebo
- b) nechá reagovat sloučenina vzorce III



s N-bromsukcinimidem v rozpouštědle za teploty od 20 do 120°C za vzniku 6-kyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans-3-brom-4-hydroxy-2H-1-benzopyranu vzorce IV



který se potom nechá reagovat s 2-pyrrolidonem za přítomnosti alkalických kovů za teploty 20 až 100°C za vzniku konečného produktu, sloučeniny vzorce VI.

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se reakce 4-kyanofenolu vzorce I s isoprenem provádí v přítomnosti alkalických kovů, s výhodou draslíku, v přítomnosti katalyzátorů typu Lewisovy kyseliny, s výhodou chloridu hlinitého, v aromatických rozpouštědlech, s výhodou v benzenu, za teploty od 60 do 80°C po dobu 2 až 10 hodin, s výhodou 5 až 8 hodin.

3. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že molární poměr 4-kyanofenolu vzorce I, isoprenu, draslíku a chloridu hlinitého je 0,8 až 1,2 : 0,9 až 2 : 0,1 až 0,7 : 0,9 až 3, s výhodou 1 : 1 : 0,5 : 1.

4. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že reakce 4-kyanofenolu vzorce I s isoprenem se provádí postupem kysele katalyzovaným v rozpouštědle nemísitelném s vodou a jako kyselého katalyzátoru se používá kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny orto-fosforečné, kyseliny chloristé, kyseliny methansulfonové a kyseliny p-toluensulfonové, s výhodou kyseliny sírové a jako rozpouštědla se používá alifatických a aromatických uhlovodíků, halogenalkanu, s výhodou chloroformu a reakce se provádí za teploty od 60 do 80°C s výhodou po dobu 4 až 6 hodin.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že molární poměr 4-kyanofenolu vzorce I k isoprenu je 0,1 až 1,0 k 1 až 10, s výhodou 1: 4.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že bromace v benzylové poloze sloučeniny vzorce II se provádí 0,9 až 1,5 molárními ekvivalenty, s výhodou 1 až 1,1 molárním ekvivalentem N-bromsukcinimidu v přítomnosti dibenzoylperoxidu v halogenalkanu, s výhodou chloridu uhličitém, za teploty od 40 do 100°C, s výhodou od 70 do 80°C, po dobu 3 až 15 hodin, s výhodou 4 až 6 hodin, a dehydrobromace sloučeniny vzorce X se provádí v přítomnosti 0,7 až 1,5 molárního ekvivalentu, s výhodou 1 až 1,1 molárního ekvivalentu alkoxidu alkalického kovu, s výhodou ethoxidu sodného nebo terc.-butoxidu draselného, v aromatických rozpouštědlech, s výhodou v benzenu, za teploty od 75 d o 85°C, po dobu 2 až 10 hodin, s výhodou 4 až 7 hodin.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dehydrogenace se provádí 0,5 až 10 molárními ekvivalenty, s výhodou 1 až 3 molárními ekvivalenty 2,3-dichlor-5,6-dikyanobenzochinonu v aromatických rozpouštědlech, s výhodou benzenu, výhodně za teploty od 75 do 80°C po dobu 20 až 60 hodin, účelně po dobu 35 až 40 hodin.

8. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dehydrogenace se provádí 0,5 až 10 molárními ekvivalenty, s výhodou 1 až 3 molárními ekvivalenty octanu olovičitého v alifatické karboxylové kyselině, s výhodou v ledové kyselině octové, za teploty 90 až 100°C během 0,5 hodiny, s výhodou po dobu 1 až 2 hodin.

9. Způsob podle nároku 1, varianty a), v y z n a č u j í c í s e t í m, že se oxidace sloučeniny vzorce III perkyselinami, s výhodou 1 až 1,2 molárními ekvivalenty kyseliny

m-chlorperbenzoové, provádí v halogenovaných uhlovodících, s výhodou v chloroformu, v přítomnosti vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu, s výhodou hydrogenuhlíčitanu sodného, za teploty od 0 do 50°C po dobu 3 až 40 hodin, s výhodou po dobu 18 až 23 hodin.

10. Způsob podle nároku 1, varianty a), vyznačující se tím, že se konečný produkt, sloučenina vzorce VI, získá reakcí sloučeniny vzorce V a 2-pyrrolidonu, přičemž se reakce provádí v přítomnosti 1 až 1,2 molárních ekvivalentů alkalického kovu, s výhodou sodíku, nebo alkoxidu alkalického kovu, s výhodou methoxidu sodného nebo terc.-butoxidu draselného, za teploty od 20 do 30°C po dobu 2 až 8 hodin, s výhodou 3 až 5 hodin.

11. Způsob podle nároku 1, varianty b), vyznačující se tím, že se reakce sloučeniny vzorce III provádí s výhodně 1 až 1,2 molárními ekvivalenty N-bromsukcinimidu a reakce se výhodně provádí ve směsi tetrahydrofuranu a vody za teploty od 30 do 40°C , s výhodou po dobu 1,5 až 2,5 hodiny.

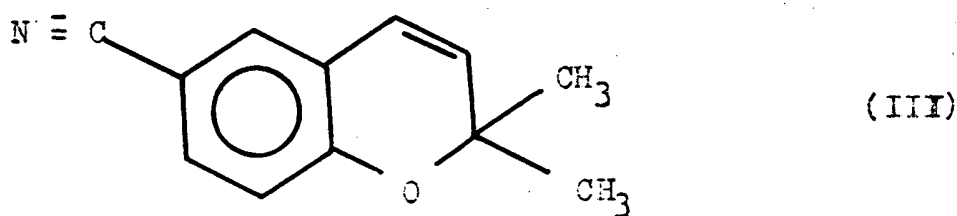
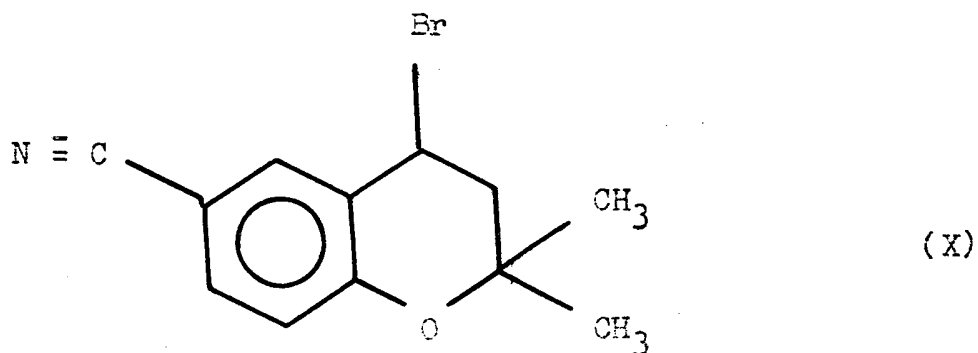
12. Způsob podle nároku 1, varianty b), vyznačující se tím, že konečný produkt, sloučenina vzorce VI se získá reakcí sloučeniny vzorce IV s 2-pyrrolidonem a reakce se provádí v přítomnosti 1 až 1,2 molárních ekvivalentů alkalických kovů, s výhodou sodíku, nebo alkoxidů alkalických kovů, s výhodou methoxidu sodného nebo terc.-butoxidu draselného, za teploty od 20 do 30°C po dobu 2 až 8 hodin, s výhodou po dobu 3 až 5 hodin.

13. Meziprodukt pro přípravu sloučeniny obecného vzorce VI, kterým je 6-kyano-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran mající vzorec II.

PATENTSERVIS

Praha 65.

- 29 -

PATENTSERVIS
PRAHA*Amal*

033216
20. VII 90
ÚŘAD PRO VYNALEZY A OBJEVY
PRIL.

Fch

