

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203925
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

[22] Přihlášeno 14 07 77

[21] (PV 1537-79)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 09 09 76
[721885] Spojené státy americké

[40] Zveřejněno 30 05 80

[45] Vydáno 15 11 83

[51] Int. Cl.³
C 07 D 309/32

[72]

Autor vynálezu

BRENNAN THOMAS MOTT, OLD LYME, BRANNegan DANIEL PATRICK,
PAWCATUK, WEEKS PAUL DOUGLAS a KUHLA DONALD ERNEST,
GALES FERRY (Sp. st. a.)

[73]

Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK (Sp. st. a.)

[54] Způsob přípravy 6-substituovaných 2H-pyran-3(6H)-onů

1

Vynález se týká způsobu přípravy 6-substituovaných-2H-pyran-3(6H)-onů, meziproduktů použitelných pro přípravu γ -pyronů.

Maltol (2-methyl-3-hydroxy-4H-pyran-4-on) je v přírodě se vyskytující sloučenina nalezená v kůře mladých modřínů, jehličí borovic a cikorce. První průmyslovou výrobou byla destruktivní destilace dřeva. Syntéza maltolu z 3-hydroxy-2-(1-piperidylmethyl)-1,4-pyronu uvedli Spielman a Freifelder v J. Am. Chem. Soc., **69**, 2908 (1947). Schenck a Spielman, J. Am. Chem. Soc., **67**, 2276 (1945), získali maltol alkalickou hydrolýzou solí streptomycinu. Chawla a McGonigal, J. Org. Chem., **39**, 3281 (1974) a Lichtenthaler a Heidel, Angew. Chem., **81**, 998 (1969), uvádějí syntézu maltolu z chráněných derivátů cukrů. Shono a Matsumura, Tetrahedron Letters **17**, 1363 (1976), popisují pětistupňovou syntézu maltolu z methylfurfurylalkohol.

Izolace 6-methyl-2-ethyl-3-hydroxy-4H-pyran-4-onu jako jedné z charakteristických komponent sladkého aroma při rafinaci melasy je uvedena v práci Hiroshi Ito, Agr. Biol. Chem., **40** (5), 827 až 832 (1976). Tato sloučenina byla předtím syntetizována postupem popsáným v USA patentu č. 3 468 915.

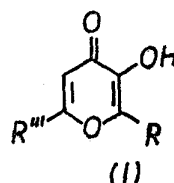
Syntéza γ -pyronů, jako je pyromekonová kyselina, maltol, ethylmaltol a ostatní 2-sub-

2

stituované 3-hydroxy γ -pyrony je popsána v USA patentech číslo 3 130 204, 3 133 089, 3 140 239, 3 159 652, 3 365 469, 3 376 317, 3 468 915, 3 440 183, 3 446 629.

Maltol a ethylmaltol zvyšují vůni a aroma různých potravinářských produktů. Kromě toho tyto sloučeniny jsou použitelné jako přísady do parfémů a esencí. 2-alkenylpyromekonové kyseliny uváděné v USA patentu č. 3 644 635 a 2-arylmethylpyromekonové kyseliny popsané v USA patentu číslo 3 365 469 inhibují růst bakterií a plísní a jsou použitelné pro zvyšování vůně a aroma u potravin a nápojů a jako složky zvyšující aroma u parfémů.

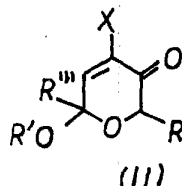
Čs. patent č. 203 921 uvádí zlepšený způsob přípravy γ -pyronů obecného vzorce I



kde

R je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku fenylný nebo benzyl a

R''' je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku ve větším výtěžku a při nižších výrobních nákladech, který se vyznačuje tím, že ve vodném kyselém roztoku se zahřívá s výhodou při teplotě 70 až 160 °C až do úplné hydrolýzy 4-halogendihydropyranu obecného vzorce II



kde

R je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl,

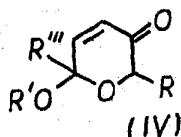
R' je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina -COR'', kde R'' je methyl, ethyl nebo fenyl,

R''' je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a

X je atom chloru nebo bromu.

Kyselina používaná pro hydrolýzu se může přidat k reakční směsi, například rozpouštěním meziprojektu, sloučeniny vzorce II ve vodném anorganické nebo organické kyselině před zahříváním, nebo se alternativně může kyselina uvolňovat in situ během přípravy meziprojektů, jak je popsáno níže.

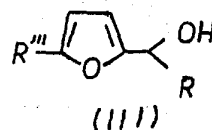
Meziprodukt, sloučenina vzorce II výše se může připravit reakcí sloučeniny vzorce IV



kde R, R' a R''' mají výše uvedený význam v rozpouštědle při teplotě od -50 do 50 stupňů Celsia, s výhodou při teplotě místnosti s alespoň jedním ekvivalentem halogen obsahujícího oxidačního činidla vybraného ze skupiny zahrnující chlor, brom, bromchlorid, kyselinu chlornou, kyselinu bromnou nebo jejich směsi až do úplného průběhu reakce.

Příklady vhodných rozpouštědel pro tuto reakci jsou voda, alkanol nebo diol s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou methanol, ether s 2 až 10 atomy uhlíku, s výhodou tetrahydrofuran nebo isopropylether, nízkomolekulární keton, s výhodou aceton, nízkomolekulární nitril, ester nebo amid.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy meziprojektu obecného vzorce IV uvedeného výše, který se vyznačuje tím, že se furfurylalkohol obecného vzorce III



kde R a R''' mají význam uvedený výše, nechá reagovat ve vodném roztoku s alespoň jedním ekvivalentem halogen obsahujícího oxidačního činidla vybraného ze skupiny zahrnující chlor, brom, bromchlorid, kyselinu chlornou, kyselinu bromnou nebo jejich směsi při teplotě od -50 do 50 °C, s výhodou při teplotě místnosti až do úplného průběhu reakce. Reakce se může provádět v přítomnosti rozpouštědla, které může být jedním z výše uvedených rozpouštědel pro přípravu meziprojektu obecného vzorce II.

Kritické pro postup přípravy meziprojektů podle vynálezu je použití vodného roztoku halogen obsahujícího oxidačního činidla. Furfurylalkohol se může čistě oxidovat na 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-on použitím jednoho ekvivalentu halogen obsahujícího oxidačního činidla ve vodě nebo ve vodně organickém rozpouštědle. Je překvapující a neočekávané, že 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-ony se mohou převést na γ -pyrony. Na 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-on se může pohlízet jako na poloacetal aldehydu a jako takový může podléhat řadě nežádoucích reakcí jako je další oxidace a kondenzace aldolového typu.

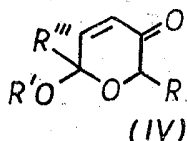
Následující převedení meziprojektu na γ -pyrony je popsáno v čs. patentu číslo 203 921.

Halogen obsahující oxidační činidlo se vybírá ze skupiny zahrnující chlor, brom, bromchlorid, kyselinu chlornou nebo kyselinu bromnou nebo jejich směsi. Bromchlorid je obchodně dostupný plyn. Může se připravovat in situ přidáváním chloru k roztoku bromidu sodného nebo draselného nebo přidáváním bromu k roztoku chloridu sodného nebo draselného. Kyselina chlorná a kyselina bromná se s výhodou mohou uvolňovat in situ přidáním vodné kyseliny (HCl, H₂SO₄ nebo HBr) k roztoku chlornanu nebo bromnanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, jako je například NaOCl, KOCl nebo Ca(OCl)₂. Výhodná oxidační činidla obsahující atom halogenu, podle jejich ceny, jsou chlor a bromchlorid připravený in situ.

Jak bylo popsáno výše, meziprojekt, 6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-on vzorce IV se může připravit reakcí příslušného furfurylalkoholu s jedním ekvivalentem halogen obsahujícího oxidačního činidla. Izolovaný meziprojekt se může snadno převést na γ -pyran reakcí s dalším ekvivalentem halogen obsahujícího oxidačního činidla a hydrolýzou vzniklého 4-halogen-6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-onu vzorce II.

γ -Pyrony vzorce I se mohou také připravit

reakcí ve vodném kyselém roztoku alespoň jednoho ekvivalentu halogen obsahujícího oxidačního činidla se sloučeninou vzorce IV



kde R, R' a R''' mají význam uvedený výše.

6-alkoxy-2H-pyran-3(6H)-on se může připravit metodou popsanou v Tetrahedron Letters 17, 1363 až 1364 [1976]. Furfurylalkohol se anodicky alkoxyluje na 2-(1-hydroxyalkyl)-2,5-dialkoxy-dihydrofuran. Zpracování se silnou organickou kyselinou poskytuje požadovanou 6-alkoxysloučeninu. 6-acylsloučenina se může připravit běžnou reakcí 6-acylsloučenina se může připravit běžnou reakcí 6-hydroxysloučeniny s příslušným anhydridem v přítomnosti pyridinu.

6-acyl- nebo 6-alkoxy-2H-pyran-3(6H)-on se rozpustí v rozpouštědle vybraném ze skupiny zahrnující kyselinu octovou, kyselinu mravenčí, kyselinu trifluoroctovou, halogenovaná rozpouštědla, ethery, alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku, dioly s 1 až 4 atomy uhlíku, nízkomolekulární ketony, nitrily, estery nebo amidy. Výhodným rozpouštědlem je kyselina octová, kyselina mravenčí nebo methanol. Ekvivalent oxidačního činidla obsahujícího halogen, vybraný ze skupiny zahrnující chlor, brom, bromchlorid, kyselinu chlornou, kyselinu bromnou nebo jejich směsí se přidává při teplotě místnosti a reakční směs se zahřívá na 70 až 160 °C, obecně na 100 až 110 °C tak dlouho, až konverze na požadovaný γ -pyron je v podstatě úplná (asi 1 až 3 hodiny). Takto připravený γ -pyron se může získat z ochlazené, neutralizované reakční směsi stáním nebo extrakcí reakční směsi rozpouštědlem jako je chloroform a γ -pyron se pak získá zahuštěním.

S organickými kyselinami a jinými protickými rozpouštědly, jako jsou kyselina mravenčí, kyselina octová, nebo jiné organické kyseliny nebo alkanoly, které nebyly dokonce vysušeny se již do popsané reakční směsi nemusí přidávat další voda. Avšak k neprotickým rozpouštědlům se musí voda přidávat, aby došlo ke konverzi meziprojektu 4-halogen-6-substituovaného 2H-pyran-3(6H)-onu na pyron. Jestliže se v reakční směsi použije nízkovroucí rozpouštědlo, pak se toto odpaří destilací před začátkem zahřívání na 100 až 110 °C za účelem hydrolýzy meziprojektu, 4-halogendihydropyranu na γ -pyron.

Následující příklady objasňují přípravu γ -pyronů postupem podle vynálezu a přípravu různých meziprojektů.

V příkladech, kde jsou uvedeny spektrální údaje, jsou NMR posuny uvedeny ve shodě s běžnými symboly a veškeré posuny jsou

v δ jednotkách za použití tetramethylsilanu jako standardu.

s = singlet
d = dublet
t = triplet
q = kvartet
m = multiplet
br = široký.

Příklad 1

6-hydroxy-2-methyl-2H-pyran-3(6H)-on

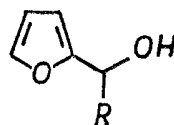
K roztoku 25 g 1-(2-furyl)-1-ethanolu v 125 ml tetrahydrofuranu a 125 ml vody se při 5 °C přidá 1 ekvivalent bromu. Teplota se udržuje během přidávání mezi 5 a 10 °C. Roztok se upraví na pH 2,1 a extrahuje se ethylacetátem (3 x 50 ml). Ethylacetátový extrakt se vysuší a odpařením se získá žlutý olej. Olej se chromatografuje na silikagelelu a elucí směsí chloroformu a ethylacetátu (3 : 1) se získá 4,8 g čirého oleje, který je podle spektrálních dat identický s 6-hydroxy-2-methyl-2H-pyran-3(6H)-onem připraveným z 6-methoxy-2-methyl-2H-pyran-3(6H)-onem připraveným z 6-methoxy-2-methyl-2H-pyran-3(6H)-onu kyselou hydrolýzou [Tetrahedron Letters 27, 1973 (1971)].

IČ (CHCl₃) 3700, 3300, 1700 cm⁻¹.

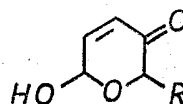
NMR (CDCl₃, δ): 6,8 až 7,1 (1H, dd), 6,0 až 6,2 (1H, d), 5,6 (1H, široký s, vyměnitelný D₂O), 5,4 až 5,5 (1H, d), 4,8 až 5,0 (1H, q), 1,3 až 1,6 (3H, t).

Příklad 2

Způsob podle příkladu 1 se opakuje za použití furfurylalkoholu vzorce



a získá se sloučenina vzorce



kde R je atom vodíku nebo ethyl.

Ethyl sloučenina: IČ (CHCl₃) 3600, 3340, 1706 cm⁻¹. Sloučenina s vodíkem: IČ (CHCl₃) 3565, 3300, 1703 cm⁻¹.

Příklad 3

6-methyl-2-ethyl-3-hydroxy-4H-pyran-4-on

Do tříhrdlé kulaté baňky se přidá 28 ml methanolu a 38 ml vody. Roztok se ochladí na -15°C a současně se přidává 0,166 mol 5-methyl-2-(2-hydroxypropyl)furanu [J. Org. Chem. 26, 1673 (1960)] a 0,416 mol chloru. Během přidávání se teplota udržuje mezi -16 a -8°C . Jakmile je přidávání u konce, ohřeje se roztok na 80°C a zahřívá se tři hodiny k varu. Po ochlazení na teplotu místnosti se pH upraví na 2,1 a směs se extrahuje chloroformem (3×100 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou, roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Organický roztok se filtruje a odpařením se získá tmavá pevná látka. Pevný podíl se překrystaluje dvakrát z methanolu a získá se 8,06 g (30 % výtěžek) bílé pevné látky. Sublimací se získá čistý produkt t. t. 157 až 159°C .

Pro $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$:

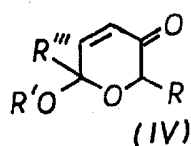
vypočteno: 62,33 % C, 6,54 % H,

nalezeno: 62,05 % C, 6,44 % H.

NMR (CDCl_3 , δ): 6- CH_3 , 2,33 (3H, s), 2- CH_3 , 1,30 (3H, t), 2- CH_2 , 2,75 (2H, kvartet), 5H, 6,23 (1H, s).

Příklad 4

2,6-dimethyl-3-hydroxy-4H-pyran-4-on



kde

R je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl,

R' je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-\text{COR}''$, kde R'' je methyl, ethyl nebo fenyl,

R''' je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4

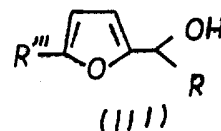
Do tříhrdlé kulaté baňky se přidá 28 ml vody a 32 ml methanolu a směs se ochladí na -15°C . Do roztoku se současně přidává 0,167 mol 5-methyl-2-(α -hydroxyethyl)furanu [J. Org. Chem. 26, 1673 (1960)] a 0,416 mol chloru. Teplota se udržuje během přidávání na -15 až -10°C . Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti během 30 minut a pak se zahřívá tři hodiny k varu. Ochlazený roztok se upraví na pH 2,1 a extrahuje se chloroformem (3×100 ml). Chloroformové extrakty se spojí, promyjí vodou a roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Po filtraci a odpaření se odparek, temný olej, chromatografuje na silikagelu směsí methylenchloridu a ethylacetátu v poměru 95 : 5. Produkt se izoluje odpařením a překrystaluje z methanolu. Získá se žlutohnědá pevná látka (výtěžek 25 %) a sublimací se získají bílé pevné krystaly t. t. 161 až 163°C .

Pro $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$:

vypočteno: 59,99 % C, 5,75 % H,

nalezeno: 59,83 % C, 5,82 % H.

NMR (CDCl_3): 6- CH_3 , 2,33 (3H, s), 2- CH_3 , 2,26 (3H, s), 5-H, 6,10 (1H, s).



kde R a R''' mají význam uvedený výše, nechá reagovat ve vodném roztoku s alespoň jedním ekvivalentem halogen obsahujícího oxidačního činidla, vybraného ze skupiny zahrnující chlor, brom, bromchlorid, kyselinu chlornou, kyselinu bromnou, nebo jejich směsi při teplotě od -50 do 50°C až do úplného průběhu reakce.