



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.08.73 (P. 182034)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.74

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 7/46.

Int. Cl.²

C07D 493/02

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych 2-karboksy-4-keto-4H, 10H- -2/-benzopirano-[4,3-g]-1/-benzopiranów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 2-karboksy-4-keto-4H,10H-2/-benzopirano-[4,3-g]-1/-benzopiranów o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R₄ i R₅ są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru, grupę metylową lub metoksyłową lub atom chlorowca, a R₃ oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, metoksyłową lub acetyloksylową, atom chlorowca, grupę nitrową lub grupę SO₃H, hydroksykarbonylometoksyłową, β-hydroksyetoksyłową lub β-aminoetoksyłową.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez traktowanie odpowiednio podstawionego eteru 6H-dwubenzo-[b,d]-piranylowego kwasu fumarowego o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₃, R₄ i R₅ mają podane wyżej znaczenie, mocnym kwasem mineralnym, korzystnie kwasem siarkowym. W tym celu eter piranylowy kwasu fumarowego o wzorze ogólnym 2 rozpuszcza się w mocnym kwasie mineralnym, np. w kwasie siarkowym i pozostawia w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną przerabia się w znany sposób.

Otrzymany w ten sposób produkt końcowy o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie przeprowadzić w jego sól. W tym celu kwas rozpuszcza się lub zawiesza w wodzie i odpowiednią zasadę dodaje się aż do uzyskania wartości pH 7. Otrzymany roztwór soli korzystnie poddaje się liofilizacji, ponieważ przy odparowywaniu produkt końcowy niekiedy się rozkłada.

2

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się np. przez reakcję fenolu o wzorze 3 z kwasem dwumetyloacetylenodwukarboksylowym w środowisku zasadowym.

Sposobem według wynalazku wytwarza się np. następujące produkty końcowe, ewentualnie w postaci ich soli:

2-karboksy-4-keto-4H,10H-2/-benzopirano-[4,3-g]-1/-benzopiran,

2-karboksy-4-keto-10,10-dwumetylo-4H,10H-2/-benzopirano-[4,3-g]-1/-benzopiran,

2-karboksy-4-keto-8-fluoro-10,10-dwumetylo-4H,10H-2/-benzopirano-[4,3-g]-1/-benzopiran,

2-karboksy-4-keto-8-chloro-10,10-dwumetylo-4H,10H-2/-benzopirano-[4,3-g]-benzopiran,

2-karboksy-4-keto-7-chloro-10,10-dwumetylo-4H,10H-2/-benzopirano-[4,3-g]-benzopiran,

2-karboksy-4-keto-8-metoksy-10,10-dwumetylo-4H,10H-2/-benzopirano-[4,3-g]-1/-benzopiran,

2-karboksy-4-keto-7,8-dwumetoksy-10,10-dwumetylo-4H,10H-2/-benzopirano-[4,3-g]-1/-benzopiran,

2-karboksy-4-keto-7,9-dwumetoksy-10,10-dwumetylo-4H,10H-2/-benzopirano-[4,3-g]-1/-benzopiran,

2-karboksy-4-keto-10,10-dwu-n-butylo-4H,10H-2/-benzopirano-[4,3-g]-1/-benzopiran,

2-karboksy-4-keto-7-bromo-8-metoksy-10,10-dwumetylo-4H,10H-2/-benzopirano-[4,3-g]-1/-benzopiran,

2-karboksy-4-keto-5,10,10-trójmetrylo-4H,10H-2/-benzopirano-[4,3-g]-1/-benzopiran,

2-karboksy-4-keto-8-nitro-10,10-dwumetylo-4H,10H-2/-benzopirano-[4,3-g]-1/-benzopiran,

2-karboksy-4-keto-8-sulfo-10,10-dwumetylo-4H, 10H-/2/-benzopirano-[4,3-g]-/1/-benzopiran.

Nowe związki, zwłaszcza 2-karboksy-4-keto-10, 10-dwumetylo-4H,10H-[4,3-g]-/1/-benzopirano mają wybitne właściwości antyalergiczne i przy tym przewyższają wyraźnie znany 1,3-bis-/2-karboksy-chromon-5-yloksy-/2-hydroksypropan. W szczególności działanie hamujące odczyny alergiczne występuje już przy znacznie niższym dawkowaniu, niż w przypadku znanego związku.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Mieszaninę 2,2 g (0,01 mola) 3-hydroksy-6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo-[b,d]-piranu i 1,4 g (0,01 mola) estru dwumetylowego kwasu acetylenodwukarboksylowego traktuje się przy ogrzewaniu na łaźni wodnej za pomocą 4 kropli wodorotlenku benzylotrójmetyloamonowego (Triton B). Wytwarzający się czerwono-brązowy olej ogrzewa się w ciągu dalszych 20 minut na łaźni wodnej i następnie zadaje się roztworem 1,1 g (0,027 mola) wodorotlenku sodowego w 6 ml wody i 3,2 ml metanolu. Uzyskaną mieszaninę ogrzewa się w ciągu 40 minut w temperaturze 80°C, rozcieńcza 100 ml wody, nastawia za pomocą 2n kwasu fosforowego na wartość pH 7,5 i dwukrotnie ekstrahuje 50 ml eteru. Wodną część zakwasza się do wartości pH 4 i czterokrotnie ekstrahuje 50 ml eteru. Połączone ekstrakty eterowe oczyszcza się w zwykły sposób poprzez sól dwuetanoloaminową. Wydajność 2,2 g (=48% teorii) o temperaturze topnienia 170—175°C.

1,6 g eteru 6,6-dwumetylo-6H-dwubenzo-[b,d]-piranylowego kwasu fumarowego, otrzymanego z soli dwuetanoloaminowej przez zakwaszenie, rozpuszcza się w 50 ml stężonego kwasu roztworu kwasu siarkowego i pozostawia na 16 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się na 300 g lodu i przesącza. Nierozpuszczalny surowy produkt rozpuszcza się w 2n roztworze węglanu sodowego, roztwór nastawia się za pomocą 2n kwasu fosforowego na wartość pH 8 i ekstrahuje chloroformem. Następnie wodny roztwór nastawia się za pomocą 2n kwasu fosforowego na wartość pH 4,5 i trzykrotnie ekstrahuje 50 ml mieszaniny chloroformu i metanolu w stosunku 9:1. Ekstrakty osusza się, rozpuszczalnik odparowuje, a pozostałość przekrystalizowuje z uwodnionego dwumetylosulfotlenku. Uzyskuje się związek wymieniony w tytule o temperaturze topnienia 247—250°C (rozkład) z wydajnością 748 mg (=51% teorii).

Przykład II. 2-karboksy-4-keto-8-acetoksy-10,10-dwumetylo-4H,10H-/2/-benzopirano-[4,3-g]-benzopiran.

500 mg (0,0015 mola) 2-karboksy-4-keto-8-hydroksy-10,10-dwumetylo-4H,10H-/2/-benzopirano-[4,3-g]-/1/-benzopiranu i 1 g (0,01 mola) bezwodnika octowego zawierającego 5% kwasu siarkowego ogrzewa się w ciągu 10 minut w temperaturze 100°C. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się i zadaje 10 ml eteru. Osad odsacza się, przemycza wodą i przekrystalizowuje z octanu etylu. Uzyskuje się związek wymieniony w tytule, jako białozółta krystaliczną masę, o tempe-

raturze topnienia wyższej niż 340°C (rozkład w temperaturze wyższej od 260°C).

Wydajność: 340 mg (=65% teorii).

Pomimo niezdefiniowanej temperatury topnienia związek wymieniony w tytule był analitycznie i spektroskopowo czysty ($C_{22}H_{16}O_7$, obliczono: C 66,31; H 4,24; otrzymano C 65,99, H 4,08).

Przykład III. 2-karboksy-4-keto-8-nitro-10,10-dwumetylo-4H,10H-/2/-benzopirano-[4,3-g]-/1/-benzopiran.

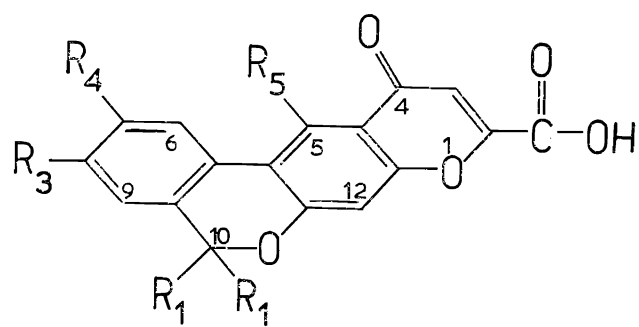
Zawiesinę 5 g (0,0155 mola) 2-karboksy-4-keto-10,10-dwumetylo-4H,10H-/2/-benzopirano-[4,3-g]-/1/-benzopiranu w 100 ml kwasu octowego zadaje się ponad godzinę po kropli 20 ml dymiącego kwasu azotowego (gęstość 1,60); temperaturę utrzymuje się przy tym poniżej 30°C. Po zakończonym dodawaniu podwyższa się temperaturę do 40°C i utrzymuje w niej przez 24 godziny. Wydzielone żółte kryształy przemycza się gorącym etanolem i przekrystalizowuje z kwasu octowego. Uzyskuje się 2,6 g (=45% teorii) związku wymienionego w tytule o temperaturze topnienia 293—300°C.

Przykład IV. 2-karboksy-4-keto-8-sulfo-10,10-dwumetylo-4H,10H-/2/-benzopirano-[4,3-g]-/1/-benzopiran.

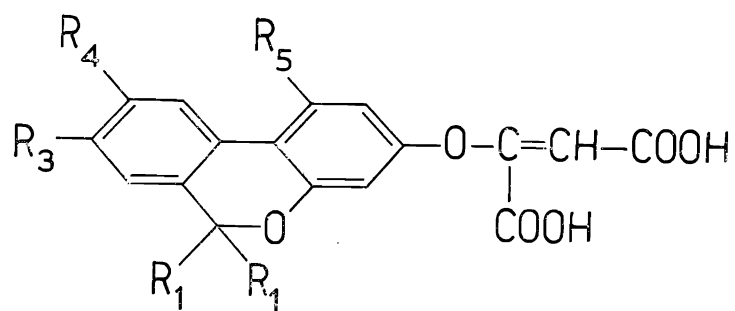
Roztwór 5 g (0,0155 mola) 2-karboksy-4-keto-10,10-dwumetylo-4H,10H-/2/-benzopirano-[4,3-g]-/1/-benzopiranu w 92 g stężonego kwasu siarkowego pozostawia się w ciągu 5 dni w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się na 100 g lodu i alkalizuje 50% roztworem wodorotlenku sodowego. Roztwór ten nastawia się za pomocą 2n kwasu fosforowego na wartość pH 6 i w celu usunięcia nieprzereagowanego surowca wyjściowego ekstrahuje mieszaniną chloroform-metanol (9:1). Roztwór nastawia się następnie za pomocą 4n kwasu solnego na wartość pH 1, wytrącony surowy produkt oddziela i przekrystalizowuje z układu dwumetylosulfotlenek (kwas octowy) eter, a następnie z wody. Uzyskuje się 1,3 g (=21% teorii) związku wymienionego w tytule, o temperaturze topnienia wyższej niż 350°C (rozkład w temperaturze wyższej niż 290°C).

Zastrzeżenie patentowe

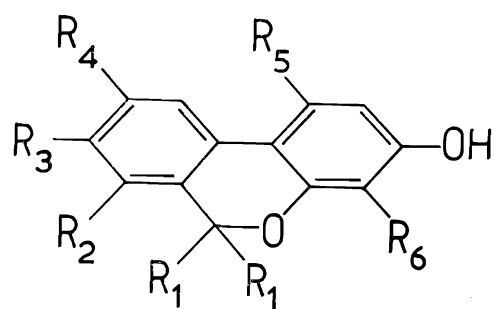
Sposób wytwarzania nowych 2-karboksy-4-keto-4H,10H-/2/-benzopirano-[4,3-g]-/1/-benzopiranów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R_4 i R_5 są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru, grupę metylową lub metoksyłową lub atom chlorowca, a R_3 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową, metoksyłową lub acetyloksylową, atom chlorowca, grupę nitrową lub grupę SO_3H , **znamienny tym**, że eter kwasu 6H-dwubenzo-[b,d]-piranylo-/3/-fumarowego o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 — R_6 mają podane wyżej znaczenie, traktuje się mocnym kwasem mineralnym i otrzymany w ten sposób produkt końcowy ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w sól.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3