



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 291 759 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 311/16

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 337 325 3	(22)	25.01.90	(44)	11.07.91
(71)	Pädagogische Hochschule „Karl Liebknecht“ Potsdam, Direktorat für Forschung, Am Neuen Palais, O - 1571 Potsdam, DE				
(72)	Vogt, Karla, Dr. rer. nat.; Kempter, Gerhard, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Teubner, Herbert, Dr. rer. nat., DE				
(73)	Pädagogische Hochschule „Karl Liebknecht“ Potsdam, Am Neuen Palais, O - 1571 Potsdam; VEB Arzneimittelwerk Dresden, Forschungsaußenstelle Wernigerode, Mühlental 42, O - 3700 Wernigerode, DE				
(54)	Verfahren zur Synthese von (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäuren und -estern				

(55) Zwischenprodukte; biologisch aktive Präparate; Halogencarbonsäureester;
(4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäureester; 4,7-disubstituierte 6-Hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one;
Alkalihydroxid; polare Lösungsmittel; (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäuren; Alkalisalze;
Alkalicarbonat

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung bisher nicht zugänglicher
(4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäuren und -ester, die als Zwischenprodukte für die Zubereitung
biologisch aktiver Präparate anwendbar sind. Die Synthese erfolgt durch Umsetzung 4,7-disubstituierter
6-Hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one (Formel I) mit Halogencarbonsäureestern (Formel II) in einem siedenden
wasserfreien Lösungsmittel unter Verwendung eines Alkalicarbonates. Die so synthetisierten
(4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäureester (Formel III, $R^3 = Et$) werden durch Umsetzung mit
Alkalihydroxid in einem polaren Lösungsmittel in die Alkalisalze (Formel III, $R^3 = Na$ oder K) überführt, aus denen
durch Ansäuern die (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäuren (Formel III, $R^3 = H$) entstehen.

Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäuren und -estern, **gekennzeichnet dadurch**, daß 4,7-disubstituierte 6-Hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one mit Halogencarbonsäureestern zu (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäureestern reagieren und diese anschließend in die entsprechenden Säuren umgewandelt werden können.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die als Ausgangsstoffe eingesetzten 4,7-disubstituierten 6-Hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one der allgemeinen Formel I entsprechen, in der $R^1 = \text{Alkyl}$, bevorzugt Methyl oder Ethyl, bedeutet.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Reaktionspartner Halogencarbonsäureester der allgemeinen Formel II eingesetzt werden, in der Hal bevorzugt Chlor oder Brom bedeutet, R^2 für H, Methyl oder Ethyl und R^3 für Ethyl steht.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Reaktion in einem wasserfreien Lösungsmittel, bevorzugt in Aceton, Butanon oder DMF, führt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man im Temperaturbereich von 50 bis 160°C, bevorzugt bei Siedetemperatur des Lösungsmittels, arbeitet.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Reaktionsprodukte der allgemeinen Formel III mit $R^3 = \text{Et}$ durch mehrstündiges Erhitzen erhält, wobei die Reaktionszeiten zwischen 6–9 Stunden liegen.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die entstehenden (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäureester der allgemeinen Formel III entsprechen, in der R^1 die gleiche Bedeutung wie in Formel I und R^2 , R^3 die gleiche Bedeutung wie in Formel II haben.
8. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die resultierenden (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäureester der allgemeinen Formel III (s. Punkt 7) unter Benutzung polarer Lösungsmittel wie Methanol bzw. Ethanol durch Einwirkung von Alkalihydroxid, bevorzugt NaOH oder KOH, in die Salze der allgemeinen Formel III mit $R^3 = \text{Na}$ oder K umgewandelt werden, aus denen durch Ansäuern die (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäuren der allgemeinen Formel III mit $R^3 = \text{H}$ entstehen.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäuren und -estern, die potentielle Wirkstoffe darstellen und für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate verwendet werden können.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In der chemischen Fach- und Patentliteratur sind bisher keinerlei konkrete Angaben bzw. Beispiele für die Synthese von (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäuren bekannt. Beschrieben wurde bisher nur die Herstellung von Naphthoxycarbonsäuren aus Naphthol und Halogencarbonsäuren in wäßrig-alkalischem Milieu (DD 9292941 vom 5. 10. 1972). Unter gleichen Bedingungen erfolgt die Synthese der (4-Methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yloxy)essigsäure nach SCHÄPPI (U.S.P. 2.680.746 vom 8. 6. 1954). Diese beiden Verfahren können nicht ohne weiteres auf die Herstellung der (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäuren übertragen werden, da in wäßrig-alkalischer Lösung die Öffnung des Lactonringes nicht ausgeschlossen werden kann. Arbeitet man nach SCHÄPPI (U.S.P. 2.680.746), so erhält man gemischte Produkte, welche nur 5–10% der gewünschten Säure enthalten.

Die (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäureester sind bisher unbekannt, es existiert noch kein Verfahren zu ihrer Herstellung. Bekannt ist bisher nur die Synthese von (Cumarin-7-yloxy)carbonsäureestern durch Reaktion der entsprechenden 7-Hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one mit Halogencarbonsäureestern in Aceton unter Zugabe von Kaliumcarbonat, wobei die Ausbeuten trotz langer Reaktionszeiten nur um 30–40% der Theorie liegen (GB 2.008.109 A).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäuren und -estern zu finden, da derartige Verbindungen bisher nicht zugänglich sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die technische Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein einfaches und ökonomisch günstiges Verfahren zur Synthese bisher nicht zugänglicher (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäuren und -ester anzugeben, das unter Einsatz leicht herstellbarer bzw. handelsüblicher Ausgangsstoffe bei hoher Ausbeute durchführbar ist.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 4,7-disubstituierte 6-Hydroxy-2H-1-benzopyran-2-one der allgemeinen Formel I, in der $R^1 = \text{Alkyl}$, bevorzugt Methyl oder Ethyl bedeutet, mit Halogencarbonsäureestern der allgemeinen Formel II, wobei Hal = Brom oder Chlor ist und R^2 für H, Methyl oder Ethyl steht, durch mehrstündiges Erhitzen am Rückfluß zu den (4,7-Dialkyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)carbonsäureestern der allgemeinen Formel III, wobei R^3 für Ethyl steht, mit der Maßgabe reagieren, daß man in einem wasserfreien Lösungsmittel, bevorzugt in Aceton, Butanon oder DMF, in Anwesenheit von Alkalicarbonat wie K_2CO_3 bei einer Temperatur von 50–160°C, bevorzugt bei Siedetemperatur des Lösungsmittels, arbeitet. Erfindungsgemäß werden die so erhaltenen Ester mit einem geringen Überschuß an Alkalihydroxid, bevorzugt NaOH oder KOH, in einem siedenden polaren Lösungsmittel wie Methanol bzw. Ethanol, zu Salzen der allgemeinen Formel III, mit $R^3 = K$ oder Na, umgesetzt, aus denen durch Ansäuern die Säuren der allgemeinen Formel III mit $R^3 = H$ entstehen, wobei R^1 und R^2 die gleiche Bedeutung wie in den Vorstufen haben. Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel I stellt man nach MEHTA, SALIMAN und SHAH (J. Indian chem. Soc. 33 [1956], 135–139) her. Die eingesetzten Halogencarbonsäureester sind entweder handelsüblich oder können nach bekannten Methoden (z. B. nach VOGEL; J. chem. Soc. [London] 1948, 648) hergestellt werden. Die Erfindung wird nachstehend durch Ausführungsbeispiele erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)essigsäureethylester

0,05 mol (9,5 g) 4,7-Dimethyl-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-on werden mit der äquimolaren Menge Kaliumcarbonat (6,9 g) in 120 ml Butanon unter Rückfluß und Rühren zu Sieden erhitzt. Dazu tropft man 0,05 mol (8,4 g) Bromessigsäureethylester in 10 ml Butanon, gibt eine Spatelspitze Kaliumiodid zu und erhitzt weitere 8 Stunden zum Sieden.

Anschließend wird die noch heiße Lösung filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das so erhaltene Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute 71% der Theorie, Schmelztemperatur 163–165°C

Beispiel 2

2-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)propionsäureethylester

Analog Beispiel 1 mit 0,05 mol (9,1 g) 2-Brom-propionsäureethylester.

Ausbeute 70% der Theorie, Schmelztemperatur 127–128°C

Beispiel 3

2-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)buttersäureethylester

Analog Beispiel 1 mit 0,05 mol (9,8 g) 2-Brom-buttersäureethylester.

Ausbeute 71% der Theorie, Schmelztemperatur 116–118°C

Beispiel 4

(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)essigsäure

Die heiße Lösung von 0,02 mol (5,5 g) (4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)essigsäureethylester in 80 ml Ethanol wird mit einer Lösung von 0,028 mol (1,56 g) Kaliumhydroxid in 20 ml Ethanol versetzt und 15 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend destilliert man das Ethanol ab und versetzt den Rückstand mit verdünnter Essigsäure. Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und gegebenenfalls umkristallisiert.

Ausbeute 95% der Theorie, Schmelztemperatur 243–245°C (mit Ethanol ausgekocht)

Beispiel 5

2-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)propionsäure

Analog Beispiel 4 mit 0,02 mol (5,8 g) 2-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)propionsäureethylester.

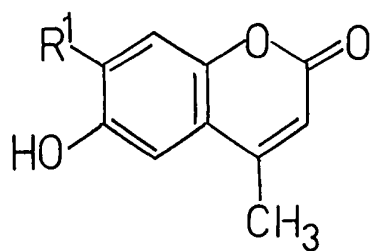
Ausbeute 92% der Theorie, Schmelztemperatur 160–163°C (Benzen)

Beispiel 6

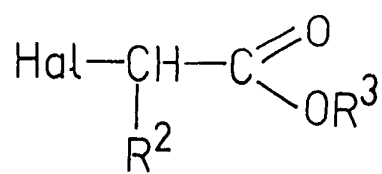
2-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)buttersäure

Analog Beispiel 4 mit 0,02 mol (6,1 g) 2-(4,7-Dimethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yloxy)buttersäureethylester.

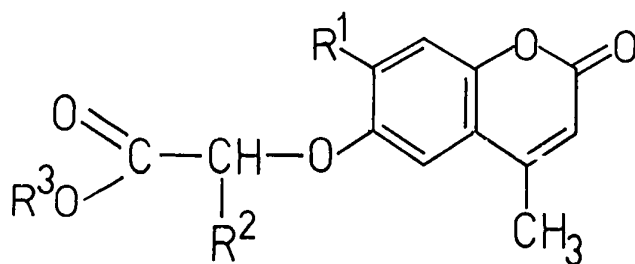
Ausbeute 93% der Theorie, Schmelztemperatur 89–91°C (Benzen)

Formeln

I



II



III