



УКРАЇНА

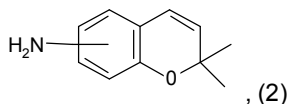
(19) UA (11) 86000 (13) C2

(51) МПК
C07D 311/58 (2006.01)
C07D 311/70 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

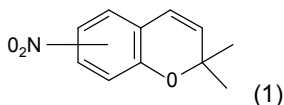
(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ПОХІДНОГО АМІНОБЕНЗОПІРАНУ

1

(21) а200502758
(22) 06.08.2003
(24) 25.03.2009
(86) РСТ/JP03/09987, 06.08.2003
(31) 2002-250112
(32) 29.08.2002
(33) JP
(46) 25.03.2009, Бюл.№ 6, 2009 р.
(72) СІМІЗУ ТАКАНОРІ, МАЦУМОТО ХІРОО
(73) НІССАН КЕМІКАЛ ІНДАСТРІЗ, ЛТД.
(56) GB 1121307 A, 07.08.1964
WO 01/85671 A2, 15.11.2001
JP 5-78289 A, 30.03.1993
EP 488107 A2, 03.06.1992
(57) 1. Спосіб отримання похідного амінобензопірану формули (2)



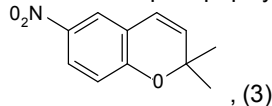
в якому здійснюють відновлення нітрогрупи похідного 2,2-диметил-2H-1-бензопірану формули (1)



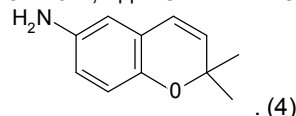
гідрaziном в присутності металевого каталізатора.

2

2. Спосіб отримання похідного амінобензопірану за п. 1, в якому похідним 2,2-диметил-2H-1-бензопірану формули (1) є 2,2-диметил-6-нітро-2H-1-бензопіран формули (3)



і похідним амінобензопірану формули (2) є 6-аміно-2,2-диметил-2H-1-бензопіран формули (4)



3. Спосіб отримання похідного амінобензопірану за п. 1 або 2, в якому метал в металевому каталізаторі є платиною або паладієм.

4. Спосіб отримання похідного амінобензопірану за п. 3, в якому метал в металевому каталізаторі є платиною.

5. Спосіб отримання похідного амінобензопірану за будь-яким з пп. 1, 2, 3 або 4, в якому використовують гідразин в кількості від 2 до 5 молярних еквівалентів на 1 молярний еквівалент похідного 2,2-диметил-2H-1-бензопірану.

Даний винахід відноситься до способу, в якому використовується похідне 2,2-диметил-2H-1-бензопірану, що містить нітрогрупу в бензольному кільці, і отриманого з нього відповідного похідного амінобензопірану.

Похідні бензопірану є проміжними сполуками, що використовуються для синтезу, наприклад, антифібриляторних засобів [див. заявку JP-A-2001-151767] або гіпотензивних засобів [див. J. Med. Chem., 1983, том 26, No. 11, 1582-1589].

Як спосіб отримання похідних бензопірану відомий спосіб відновлення відповідного похідного нітробензопірану залізом [див., наприклад патент GB 1121307]. Однак, при проведенні способу утворюється велика кількість відходів заліза і до-

датково викликається пошкодження реактора. Крім того, спосіб має недоліки в технологічних операціях (фільтрування, завантаження, перемішування або промивання) і тому є багато проблем при використанні при отриманні фармацевтичних препаратів або фармацевтичних проміжних продуктів, для яких потрібний високий рівень контролю якості. Крім того, хоча запропоновані способи відновлення гідрaziном з використанням FeCl₃·6H₂O і активованого вугілля як каталізатора [J. Org. Chem., том 50, No. 25, 5092 (1985)] і відновлення оловом (Sn)-солянкою кислотою [Org. Syn. Coll., том 1, 455 (1941)], вказані способи проблематичні відносно селективності або токсичності реакції.

(13) C2

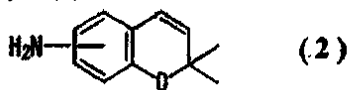
(11) 86000

(19) UA

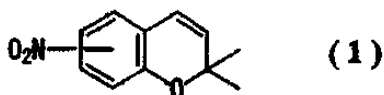
Якщо потрібне відновлення тільки нітрогрупи, то відомо декілька способів, таких як каталітичне відновлення або подібне, при якому похідне 2,2-диметил-2Н-1-бензопірану, будучи субстратом, що містить олефінові зв'язки, вимагає високої селективності по відношенню до зв'язків. Висока селективність до олефінових зв'язків потрібно також при відновленні гіdraзином з використанням як каталізатора $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ і активованого вугілля.

Автори винаходу внаслідок спеціальних досліджень розробили спосіб отримання похідного амінобензопірану, яке виявляє високу селективність відносно олефінових зв'язків, забезпечує отримання пропонованих сполук з високим виходом, передбачає просту подальшу обробку, приводить до малих відходів і не здійснює впливу на реактори.

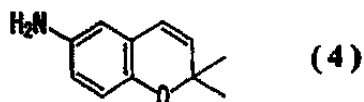
Таким чином, даний винахід відноситься до способу отримання похідного амінобензопірану формули (2)



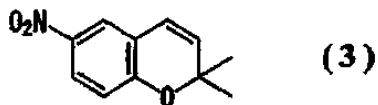
що передбачає відновлення нітрогрупи похідного 2,2-диметил-2Н-1-бензопірану формули (1)



гіdraзином в присутності металевого каталізатора. Зокрема, даний винахід відноситься до способу отримання похідного амінобензопірану, як запропоновано, в якому 6-аміно-2,2-диметил-2Н-1-бензопіран формули (4)



як похідного амінобензопірану формули (2) отримують відновленням нітрогрупи 2,2-диметил-6-нітро-2Н-1-бензопірану формули (3)



як похідного 2,2-диметил-2Н-1-бензопірану формули (1) в присутності металевого каталізатора.

Переважаючий варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу отримання похідного амінобензопірану, як запропоновано, при якому металом в металевому каталізаторі є платина або паладій, і більш переважно платина.

Інший переважний варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу отримання похідного амінобензопірану, як запропоновано, в якому гіdraзин використовують в кількості від 2 до 5 молярних еквівалентів на 1 молярний еквівалент похідного 2,2-диметил-2Н-1-бензопірану.

Найкращий варіант здійснення винаходу

Як металевий каталізатор може бути використаний ряд каталітичних систем комбінуванням використаного металу, носіїв, домішок і подібного.

Використані метали включають платину, паладій, мідь, рутеній, нікель, оксид вказаних металів і сплав вказаних металів. Переважними металами, що використовуються є платина і паладій і, більш переважно, платина.

Носії включають силікагель, оксид алюмінію, оксид хрому, діатомову землю, активовану землю, С (активоване вугілля), BaSO_4 , CaCO_3 , BrCO_3 , пемзу і окремі сталні стружки і т.д.

Домішки включають $\text{Ba}(\text{OH})_2$ і CaCO_3 і т.д.

Конкретні каталізатори включають платинові каталізатори, такі як PtO_2 , $\text{PtO}_2\text{-C}$, PtS_2 , $\text{PtS}_2\text{-C}$, Pt-C , Pt-S -вугільний порошок і Pt -діатомова земля і т.д., паладієві каталізатори, такі як PdO , паладієва чернь, Pd-C , Pd-BaSO_4 , Pd-CaCO_3 , Pd-SrCO_3 , Pd -силікагель, $\text{Pd-CaCO}_3\text{-Pd}(\text{OAc})_2$ (каталізатор Ліндлара) і Pd-BaSO_4 -хінолін і т.д., мідні каталізатори, такі як Cu-Ba-CrO і Cu-CrO і т.д., рутенієві каталізатори, такі як RuO_2 і Ru-C і т.д., нікелеві каталізатори, такі як Ni -Ренея (W1-W8), N1 -діатомова земля і Ni -пемза і т.д., і подібні. Вищезазначені каталізатори доцільно вибирати відповідно до реакційної здатності, і вони можуть бути використані індивідуально або в суміші.

Переважаючими каталізаторами є Pt-C , Pt-S -вугільний порошок і Pd-C , переважно Pt-C .

Кількості металевих каталізаторів, що використовуються, варіюються в залежності від виду каталізатора і звичайно складають від 1 до 100 мас. % з розрахунку на похідне 2,2-диметил-2Н-1-бензопірану (1), яке є вихідною речовиною, і переважно від 3 до 20 мас. % з точки зору вартості продукції.

Наприклад, у випадку використання 2%-ного Pt-C (продукт, що містить 50% води), з точки зору вартості продукції переважно, щоб каталізатор використовували в кількості 3 і 20 мас. % (від 0,03 до 0,2 мас. % з розрахунку на кількість Pt). Крім того, наприклад, у випадку, якщо використовують 5%-ний Pd-C (продукт, що містить 50% води), з точки зору вартості продукції переважно, щоб каталізатор використовували в кількості 3 і 20 мас. % (від 0,075 до 0,5 мас. % з розрахунку на кількість Pd).

При цьому у випадку, якщо металевий каталізатор є продуктом, що містить воду, використана кількість каталізатора відповідає кількості продукту, що містить воду (тобто кількості вологого продукту).

Гіdraзин, що використовується згідно з винаходом, є продуктом, який містить воду (наприклад, моногідратом гіdraзину, 80%-ним продуктом і т.д.), що важливо з точки зору хімічної безпеки. Вміст води спеціально не обмежений і переважно, з точки зору ефективності виробництва і запобігання осадженню вихідної речовини, використовувати моногідрат гіdraзину в концентрації від 40 до 98%.

Кількість гіdraзину, що використовується, звичайно складає від 0,2 до 20 молярних еквівалентів на 1 молярний еквівалент похідного 2,2-диметил-2Н-1-бензопірану (1) і переважно від 2 до 5 молярних еквівалентів з точки зору безпеки і вартості продукції.

Розчинниками, що використовуються в реакції, переважно є розчини спиртів, таких як метанол,

етанол, ізопропіловий спирт або подібне, прості ефіри, який частково змішується з водою, такі як діоксан або тетрагідрофуран. Розчинники, однак, спеціально не обмежені. Крім того, можуть бути використані змішані розчинники і переважний змішаний розчинник з метанолу і етанолу.

Кількість використаного розчинника переважна від 1 до 100 разів більше, більш переважно від 2 до 20 разів більше маси вихідної речовини, похідного 2,2-диметил-2Н-1-бензопірану.

Температура реакції загалом не конкретизована, оскільки вона залежить від виду або кількості каталізатора. Наприклад, у випадку використання як металевого каталізатора Pd-C температура звичайно складає від -20 до 80°C і переважно від 10 до 40°C з точки зору швидкості і селективності реакції. Крім того, наприклад, у випадку використання як металевого каталізатора Pt-C температура звичайно дорівнює від 0 до 120°C і переважно від 30 до 80°C з точки зору швидкості і селективності реакції.

Час реакції також загалом не конкретизований, як такий, що залежить від кількості каталізатора, кількості гідазину, що використовується, температури реакції або подібного. Звичайно час реакції складає від 0,25 до 24 годин.

При цьому, продукт реакції, похідне амінобензопірану, може бути отриманий фільтруванням реакційного розчину, відгонкою розчинника і подальшою екстракцією системою толуол-вода і подальшою відгонкою розчинника з органічної фази.

Додатково продукт може бути очищений хроматографією на колонці і далі продукт, отриманий ацетилюванням аміногрупи, може бути виділений кристалізацією.

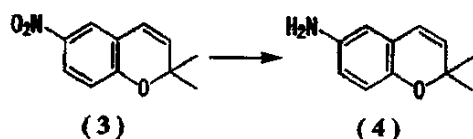
При цьому, металевий каталізатор, що використовується в способі згідно з винаходом, може бути регенерований за допомогою простої операції, такої як фільтрування або подібне. Крім того, оскільки регенерований металевий каталізатор може бути використаний повторно, спосіб даного винаходу доцільний з точки зору виробництва.

Далі даний винахід більш детально описаний прикладами, якими однак винахід не обмежується.

Тим часом процент відносної поверхні при ВЕРХ вимірювали при наступних аналітичних умовах:

- колонка: L-колонка ODS (виробництво Chemicals Evaluation Research Institute, Японія);
- рухома фаза: MeCN: 0,01 М водний розчин AcONH₄ = 45:55 (об./об.);
- довжина хвилі УФ-світла: 254нм;
- швидкість потоку: 1мл/хв.;
- температура колонки: 40°C;
- час аналізу: 60 хвилин.

Приклад 1. Отримання 6-аміно-2,2-диметил-2Н-1-бензопірану (4)



Десять грам (10г, 48,7ммоль) 2,2-диметил-6-нітро-2Н-1-бензопірану (3) розчиняли в 60,0г етанолу при нагріванні. Після охолодження до 35°C

додавали 0,6г 2%-ного Pt-C (продукт, що містить 50% води) і додавали по краплях 5,85г (117,0ммоль) моногідрату гідазину (98%-ний продукт) (додавання по краплях продовжувалося 30 хвилин), підтримуючи внутрішню температуру 40°C або нижче. Після закінчення прикапування реакцію проводили при температурі від 40 до 45°C протягом 6 годин. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури і потім додавали 10,0г води; отриманий розчин фільтрували через целіт. Целіт промивали 20,0г 80%-ного водного етанолу і від промивного розчину разом з фільтратом відганяли розчинник. Залишок екстрагували 40,0г толуолу і 20,0г води. Після розділення фаз водну фазу знов екстрагували 20,0г толуолу. Толуольні фази об'єднували, промивали 20,0г води і потім відганяли розчинник, отримуючи як продукт неочищений очікуваний продукт (4).

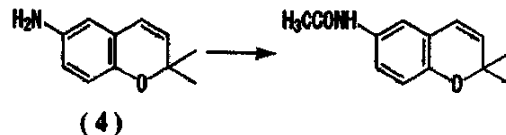
При цьому сирий продукт 6-аміно-2,2-диметил-2Н-1-бензопіран, синтезований згідно з подібною методикою, очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: суміш етилацетат/н-гексан = 1/1 об./об.) і отримували речовину з наступними фізичними властивостями:

вигляд: жовте масло;

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,40 (6H, с), 3,36 (2H, шир. с), 5,61 (1H, д, J=9,6 Гц), 6,24 (1H, д, J=9,6 Гц), 6,38 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,48 (1H, дд, J=2,8 Гц, 8,3 Гц), 6,62 (1H, д, J=8,5 Гц);

Мас-спектр (m/z); 175 (M⁺), 160 (M-NH).

Порівняльний приклад 1. Отримання 6-ацетаміно-2,2-диметил-2Н-1-бензопірану



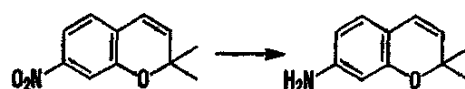
Всю кількість сирого продукту, отриманого в прикладі 1, розчиняли в 30г толуолу і додавали по краплях протягом 6 хвилин 5,10г (49,7ммоль) оцтового ангідриду (внутрішня температура від 20 до 26°C). Через годину реакційну суміш екстрагували в гарячому стані 30,0г толуолу і 37,0г 8%-ного (об./об.) водного розчину карбонату натрію. Органічну фазу промивали 22,0г гарячої води і після відгонки розчинника при зниженому тиску шляхом кристалізації виділяли 10,27г бажаного продукту (вихід: 97,0%, загальний вихід на двох стадіях прикладу 1 і порівняльного прикладу 1).

Вигляд: білі кристали.

Т.пл.: від 127,5 до 127,7°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,40 (6H, с), 2,09 (3H, с), 5,60 (1H, д, J=9,9 Гц), 6,22 (1H, д, J=9,9 Гц), 6,68 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,08 (1H, дд, J=2,4 Гц, 8,4 Гц), 7,23 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,93 (1H, шир.).

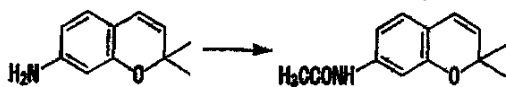
Приклад 2. Отримання 7-аміно-2,2-диметил-2Н-1-бензопірану



Використовуючи 1,00г (48,7ммоль) 2,2-диметил-7-нітро-2Н-1-бензопірану, отримували

сирий бажаний продукт згідно з способом, описаним в прикладі 1.

Порівняльний приклад 2. Отримання 7-ацетаміно-2,2-диметил-6-2Н-1-бензопірану



Після проведення способу, аналогічного описаному в порівняльному прикладі 1, проводили очищення шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: суміш етилацетат/н-гексан = 1/1 (об./об.)), отримуючи бажаний продукт (вихід: 97,3%, загальний вихід на двох стадіях прикладу 2 і порівняльного прикладу 2).

Вигляд: світло-жовте масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,41 (6H, с), 2,13 (3H, с), 5,53 (1H, д, J=9,6 Гц), 6,26 (1H, д, J=9,6 Гц), 6,88 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,99 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,01 (1H, с), 7,54 (1H, шир).

Приклади 3-20

У випадку, якщо як вихідну речовину використовували сполуку формули (3) (0,5г), а вид і кількість металевого каталізатора, що використовується, вид і кількість гідрозину, що використовується, вид і кількість розчинника, що використовується, температуру реакції, час реакції або подібне варіювали, співвідношення вихідної речовини (3), продукту (4) і побічних продуктів (5) визначали в процентах по відносній площі, визначеній ВЕРХ:

При цьому вид металевого каталізатора, вид гідрозину і вид розчинника вказували у вигляді наступних скорочень.

Додатково кількість металевого каталізатора, що використовується, приводили в мас.% з розрахунку на вихідну речовину (у випадку продукту, що

містить воду, кількість продукту в стані, що містить воду), кількість гідрозину, що використовується, приводили в молярних еквівалентах з розрахунку на вказану вихідну речовину і кількість використаного розчинника приводили в мас. частинах з розрахунку на вихідну речовину.

Вид металевого каталізатора

A: 5%-ний Pd-C (продукт, що містить 50% води);

B: 2%-на Pt-C (продукт, що містить 50% води);

C: 3%-ний Pt-S-вугільний порошок (продукт, що містить 65% води (вироблений N.E. Chemical Corporation)).

Вид гідрозину

D: моногідрат гідрозину (80%-ний продукт);

E: моногідрат гідрозину (98%-ний продукт);

Вид розчинника

F: етанол;

G: суміш етанол/1,4-діоксан = 3/1 (об./об.);

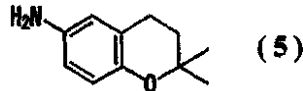
H: суміш етанол/вода = 5/1 (об./об.);

I: ізопропанол;

J: суміш етанол/1,4-діоксан = 1/1 (об./об.);

K: суміш етанол/1,4-діоксан = 1/3 (об./об.).

Додатково, в прикладі 4 після проведення реакції при 4°C протягом 3 годин далі реакцію проводили при 23°C протягом 3 годин і співвідношення вищезгаданих сполук вимірювали і показували в процентах відносної площі, визначеної ВЕРХ. Крім того, побічний продукт (5) мав структуру, показану нижче:



Результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад №	Каталізатор		Гідрозин		Розчинник		Температура (°C)	Час (год.)	Пропорція (%)		
	Вид	Кількість	Вид	Кількість	Вид	Кількість			(3)	(4)	(5)
3	A	10	D	2,0	F	12	20-23	12	2,1	94,7	3,0
4	A	10	D	2,0	F	12	4	3	87,3	3,7	0,2
							23	3	2,5	94,6	2,3
5	A	10	D	2,0	G	12	20	12	4,9	92,5	1,7
6	B	10	D	2,4	F	12	50-55	20	6,7	92,8	од
7	B	10	D	2,9	F	12	50-55	3	-	98,9	0,6
8	B	7,5	D	2,4	F	9	50-55	3	-	99,3	0,2
9	в	5	D	2,4	F	6	50-55	6	-	99,1	0,2
10	в	4	D	2,4	F	4	50-55	3	-	99,0	0,4
11	в	6	D	2,4	H	6	50-55	6	1,5	96,9	0,3
12	в	6	D	2,4	I	6	50-55	6	-	99,2	0,6
13	в	6	D	2,4	G	6	50-55	6	0,3	99,1	0,1
14	в	6	D	2,4	J	6	50-55	6	-	99,1	0,5
15	в	6	D	2,4	K	6	50-55	6	-	99,4	0,2
16	в	6	D	2,4	F	6	40-45	6	-	99,4	0,1
17	в	6	D	2,4	G	6	40-45	6	-	99,4	0,1
18	в	6	D	2,4	G	6	35-40	9	-	99,3	0,1
19	в	6	E	2,4	G	6	40-45	6	-	99,5	0,2
20	с	10	D	3,8	F	12	50-55	9	-	99,0	0,5

Порівняльний приклад 1. Приклад відновлення з використанням заліза 2,2-Диметил-6-нітро-2Н-1-бензопіран (3), 40,1г (185ммоль) змішували з 120г етанолу, 28,0г води і 36,1г відновленого заліза, отриману суміш нагрівали до 60°C і додавали по краплях протягом 50 хвилин перемішений розчин 4,0г 35%-ний (мас/мас.) соляної кислоти, 16,0г етанолу і 4,0г води. Після перемішування при вказаній температурі протягом 2 годин додавали по краплях 10,0г 15%-ного (мас/мас.) водного розчину гідроксиду натрію, отриману суміш фільтрували через целіт і потім розчинник відганяли. До 112г отриманого залишку додавали 160г толуолу і 68,0г 10%-ного (мас/мас.) водного розчину гідроксиду натрію, отриману суміш струшували, витримували і розділяли на фази. Водну фазу знов екстрагували 68г толуолу. Органічні фази об'єднували і промивали 68г 5%-ного (мас/мас.) розчину хлориду натрію і розчинник відганяли, отримуючи розчин бажаного продукту, 6-аміно-2,2-диметил-2Н-1-бензопірану (4) (68,0г).

До розчину додавали 120г толуолу і по краплях додавали 20,4г (20,0ммоль) оцтового ангідриду при внутрішній температурі від 20 до 30°C. Після перемішування протягом 1 години додавали по краплях 120г толуолу і 8%-ний (мас/мас.) водний розчин карбонату натрію і отриману суміш підда-

вали гарячій екстракції при 40°C. Далі додавали воду (88г) і отриману суміш піддавали гарячому промиванню і концентрували до зменшення маси залишку до 160г. Залишок кристалізували при охолодженні льодом 3 години, потім фільтрували і сушили при 60°C при зниженому тиску, отримуючи 6-ацетаміно-2,2-диметил-2Н-1-бензопіран АСВ. Отримана кількість: 35,2г, вихід: 83,2%, чистота: 92,4%.

Порівняльні приклади 2-7. Дослідження джерела водню, відмінного від гідразину

У випадку використання сполуки (3) (0,5г) як вихідної речовини і при заміні гідразину іншим джерелом водню співвідношення вихідної речовини (3), продукту (4) і побічного продукту (5) вимірювали і показували в процентах відносної площі, визначеної ВЕРХ.

При цьому, скорочення і одиниці в таблиці 2 відповідають таблиці 1.

Додатково, джерело водню показане у вигляді наступних скорочень.

Вид джерела водню:

L: газоподібний водень (звичайний тиск: балон H₂),

M: форміат амонію.

Результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Сполука №	Каталізатор		Джерело водню		Розчинник		Температура (°C)	Час (год.)	Пропорція (%)		
	Вид	Кількість	Вид	Кількість	Вид	Кількість			(3)	(4)	(5)
2	A	10	L		F	12	15-20	12	-	-	91,9
3	A	10	M	4,0	F	12	15-20	12	-	-	98,7
4	A	10	M	1,2	F	12	15-20	12	83,9	12,7	3,2
5	C	10	L		F	15	15-20	4	8,1	63,6	20,4
6	C	10	L		F	15	15-20	8	0,42	29,5	61,3
7	C	10	L		F	15	15-20	30	-	-	91,9

Порівняльний приклад 8

Проводили відновлення гідрaziном із застосуванням FeCl₃-6H₂O в кількості 1,4мас.% як каталізатора в присутності активованого вугілля.

Температура реакції: 60°C, моногідрат гідразину: (80%-ний продукт) 2 молярних еквіваленти, розчинник: EtOH (12 масових частин)

ВЕРХ, процент відносної площі: (3) 44,8%, (4) 51,2%, (5) 3,7%.

З вищенаведених результатів видно, що спосіб згідно з винаходом ефективно інгібує утворення побічних продуктів і тим самим забезпечує отримання похідного амшобензопірану з дуже високим виходом, тобто спосіб даного винаходу за-

безпечує високу селективність реакції відносно нітрогрупи похідного 2,2-диметил-2Н-1-бензопірану.

Промислова застосовність

Даний винахід пропонує спосіб отримання амінобензопірану, при якому сполука може бути отримана з високим виходом і який передбачає просту подальшу обробку, приводить до малих відходів і не надає впливу на реактори Тому даний винахід може бути використаний, наприклад, для виробництва антифібриляторних засобів або гіпотензивних засобів, при цьому амінобензопірани застосовують як проміжні продукти.