



BREVET DE INVENTIE

(12)

Hotărârea de acordare a brevetului de inventie poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: 93-00660

(61) Perfectionare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: 12.11.91

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: 16.11.90 GB 9024992.1;
16.11.90 GB 9024960.8 ; 16.05.91 GB 9110592.4;
14.06.91 GB 9112833.0 ; 14.06.91 GB 9112832.2;
27.06.91 GB 9113914.7 ; 27.06.91 GB 9113911.3

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.PCT/GB-91/01989 // 12.11.91

(41) Data publicării cererii:

BOPI nr.

(87) Publicare internațională:
Nr. WO 92/08703 // 29.05.92

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
28.06.1996 BOPI nr. 6/1996

(56) Documente din studiu tehnicii:
EP 0382375 A2

(45) Data eliberării și eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: Imperial Chemical Industries PLC, Londra, GB

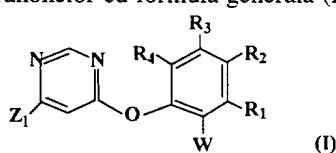
(73) Titular: Zeneca Limited, Londra, GB

(72) Inventatori: Jones John David, De Boos Gareth Andrew, Wilkinson Paul, Cox Brian Geoffrey, Fielden Jan Michael, GB

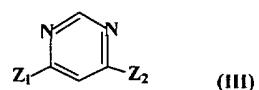
Mandatar: S.C. ROMINVENT S.A., București, RO

(54) Procedeu pentru prepararea unor derivați ai 3-(α-metoxi)-metilenbenzofuranelor și intermediari pentru realizarea procedeului

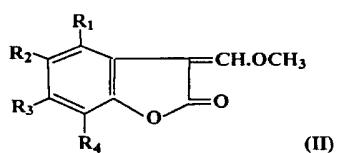
(57) Rezumat: Invenția se referă la un procedeu pentru prepararea unor derivați ai 3-(α-metoxi)-metilenbenzofuranelor cu formula generală (I):



în care: X, R₁, R₂, R₃ și R₄ au semnificațiile de mai sus, cu un compus cu formula ROCH₃, în care R este un metal; și tratarea compusului obținut cu un compus cu formula (III):



în care: W este (CH₃O)₂CH.CHCO₂CH₃, sau CH₃OCH=CHO₂CH₃, Z este un atom de halogen și R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt în mod independent hidrogen, alchil cu 1 - 4 atomi de carbon sau alcoxi cu 1 - 4 atomi de carbon, care constă în aceea că se tratează compusii cu formula generală II



în care: Z₁ și Z₂ sunt atomi de halogen, în prezența de metanol. Se revendică și un procedeu pentru prepararea unor derivați ai 3-(α-metoxi)-metilenbenzofuranelor precum și intermediari pentru realizarea acestui procedeu.

Revendicări: 5

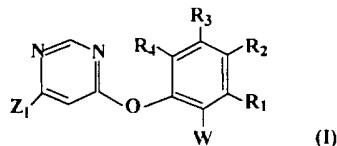
111078 B1

RO



1

Invenția se referă la un procedeu pentru prepararea unor derivați ai 3-(α -metoxi)-metilen-benzofuranonelor cu formula generală (I):

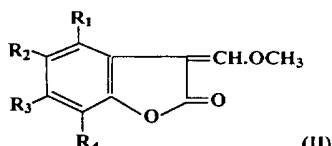


În care: W este $(CH_3O)_2CH \cdot CHCO_2CH_3$ sau $CH_3O \cdot CH=CCO_2CH_3$; Z_1 este un atom de halogen, preferabil clor; și R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt în mod independent hidrogen, alchil cu 1..4 atomi de carbon sau alcoxi cu 1..4 atomi de carbon, compuși care pot fi utilizati ca intermediari în prepararea unor fungicide, precum și la noi intermediari pentru realizarea procedeului.

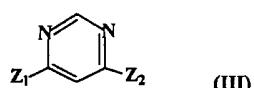
Se cunosc procedee pentru prepararea 3-(α -metoxi)-metilen-benzofuran-3(2H)-onei prin metilarea 3-formilbenzofuran-2(3H)-onei, fie cu diazometan, fie cu metanol și acid sulfuric (J. A. Elix și B. A. Fercuson în *Australian Journal of Chemistry* 26 (5), 1079-91, (1973)).

De asemenea, în brevet EP 0382375 se indică o serie de procedee de preparare a unor derivați de 3-alcoxi propenoați de pirimidinil-2-alchil-substituți.

Procedeul pentru preparare a derivațiilor 3-(α -metoxi)-metilen-benzofuranonelor cu formula generală (I), de mai sus, constă în tratarea compușilor cu formula generală (II):



În care: X, R_1 , R_2 , R_3 și R_4 au semnificațiile de mai sus, cu un compus cu formula $ROCH_3$, în care R este un metal; și tratarea compusului obținut cu un compus cu formula (III):

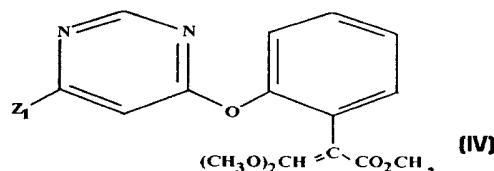


În care: Z_1 și Z_2 sunt atomi de halogen, în prezență de metanol.

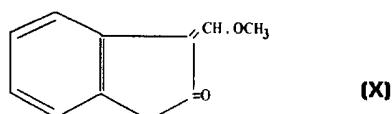
Prezenta inventie detaliază și un procedeu pentru prepararea unui

2

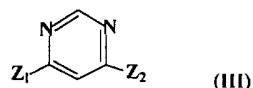
compus cu formula generală (IV):



în care: Z_1 este un atom de halogen, preferabil clor; procedeul cuprinzând tratarea unui compus de formula (X):



cu un compus de formula (III):



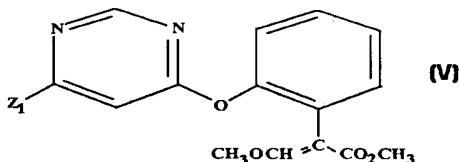
în care: Z_1 este aşa cum a fost definit mai sus și Z_2 este un atom de halogen, preferabil clor, în prezență unui anion metoxid și optional a unei alte baze adecvate.

Invenția descrie și un procedeu pentru prepararea unui compus de formula generală (IV), de mai sus, în care Z_1 este un atom de halogen, preferabil clor; procedeul fiind realizat în prezentă de metanol și cuprinzând etapele de:

- tratarea unui compus de formula (X) de mai sus cu un compus de formula $ROCH_3$, în care R este un metal și eventual o altă bază adecvată; și

- tratarea produsului obținut cu un compus de formula generală (III) de mai sus, în care Z_1 este aşa cum a fost definit mai sus și Z_2 este un atom de halogen, preferabil clor.

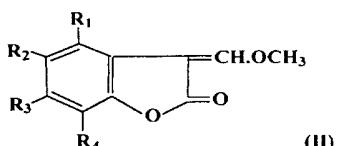
De asemenea, invenția se referă și la un procedeu pentru prepararea unui compus de formula generală (V):



în care: Z_1 este un atom de halogen, preferabil clor, prin tratarea compusului cu formula (X) de mai sus cu un compus cu formula $ROCH_3$, în care R este un metal și eventual o altă bază adecvată; și tratarea produsului obținut cu un compus

de formula (III) de mai sus, în care Z_1 este aşa cum a fost definit mai sus și Z_2 este un atom de halogen, preferabil clor.

Invenția se referă și la noi intermedii pentru realizarea procedeului, compuși cu formula generală (II):



(II)

în care: R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt în mod independent hidrogen, halogen, alchil cu 1 ... 4 atomi de carbon, alcoxi cu 1 ... 4 atomi de carbon, acetoxi sau acil, dar nu sunt toți hidrogen.

Invenția prezintă avantaje prin aceea că realizează noi procedee pentru prepararea derivatilor 3-(α -metoxi)-metilen-benzofuran.

În continuare, se dau detalii pentru o mai bună clarificare a inventiei.

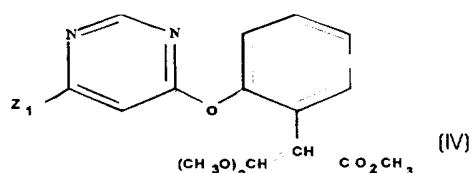
Procedeul din prezenta inventie duce în mod normal la producerea de compuși de formula (I) sub formă de amestec de acetat, în care W este $(CH_3O)_2 CHCHCO_2CH_3$ și acrilat, în care W este $CH_3O.HC=CCO_2CH_3$. Proportia de acetat la cea de acrilat este dependentă de un număr de factori, inclusând natura solventului utilizat. Exemple de solvenți sunt date în tabelul 1, de mai jos. Astfel, într-un alt aspect, prezenta inventie oferă un procedeu pentru prepararea unui amestec de compuși cu formula (I), în care W este $(CH_3O)_2 CHCHCO_2CH_3$ și în care Z , R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt aşa cum au fost definiti mai sus; procedeu care este condus în prezență de metanol, cuprinzând etapele de:

- (a) tratarea compusului cu formula (I) cu un compus $ROCH_3$, în care R este un metal; și,

- (b) tratarea compusului din (a) cu un compus de formula (III) în care Z_1 este aşa cum a fost definit mai sus și Z_2 este un atom de halogen, preferabil clor.

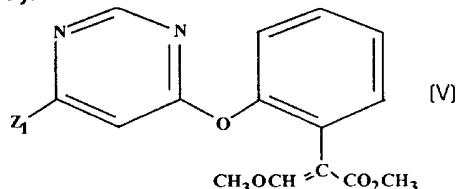
Procedeul din prezenta inventie duce la obtinerea unui amestec de com-

puși cu formulele (IV):



(IV)

și (V):

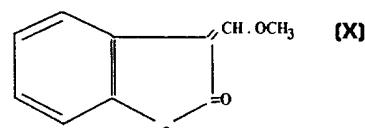


(V)

într-un interval de rapoarte între 100 : 0 și 2 : 98 - (IV) : (V), în special 99 : 1 la 25 : 75 - (IV) : (V), mai ales 97 : 3 la 32 68 - (IV) : (V), de exemplu, 90 : 10 la 70 : 30 - (IV) : (V).

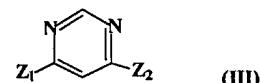
Prezenta inventie oferă un procedeu pentru prepararea unui amestec de compuși de formulele (IV) și (V), în care Z_1 este aşa cum a fost definit mai sus, în intervalul de rapoarte 100 : 0 la 2 : 98 - (IV) : (V), procedeu care este realizat în prezență de metanol, cuprinzând etapele de:

- (a) tratare a unui compus cu formula (X):



cu un compus de formula $ROCH_3$, în care R este un metal; și eventual o altă bază adecvată; și

- (b) tratarea compusului de mai sus cu un compus cu formula generală (III):

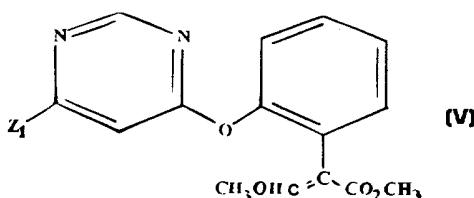


(III)

în care Z_1 și Z_2 au semnificațiile de mai sus.

Invenția oferă și un procedeu pentru prepararea unui compus de formula (V):

5



cuprinzând etapele de:

- (a) tratare a compusului cu formula (X) de mai sus, cu un compus de formula ROCH_3 , în care R este un metal, și eventual o altă bază adecvată; 10

- tratarea compusului din (a) cu un compus cu formula generală (III) pentru a produce un compus de formula (IV); și

- (c) eliminarea metanolului din compusul 15 cu formula (IV) utilizând o metodă adecvată.

Prezenta invenție oferă și un procedeu pentru prepararea unui compus de formula (V), în care Z_1 este aşa cum a fost definit mai sus, procedeul cuprinzând etapele de:

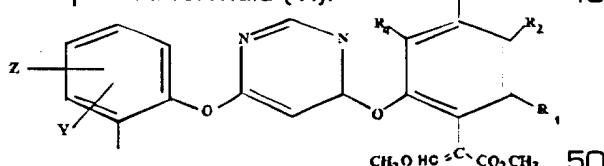
- (a) tratarea unui compus cu formula (X) cu un compus de formula ROCH_3 , și eventual o altă bază adecvată; 25

- (b) tratarea compusului din (a) cu un compus cu formula (III) pentru a produce un amestec de compuși de formulele (IV) și (V) în intervalul de raportare 100 : 0 la 2 : 98 - (IV) : (V); și 30

- (c) eliminarea metanolului din compusul cu formula (IV) a amestecului respectiv, utilizând o metodă adecvată, astfel producând produsul (V) de mare puritate din amestecul respectiv, etapele 35 (a) și (b) fiind realizate în prezentă de metanol.

Invenția se referă de asemenea la un procedeu cuprinzând tratarea unui compus cu formula (X) cu un compus cu 40 formula ROCH_3 , în care R este un metal, în prezentă de metanol.

Intr-un alt aspect, invenția oferă un procedeu pentru prepararea unui compus cu formula (VI):



și a steroizomerilor acestuia, în care R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt aşa cum au fost definiți

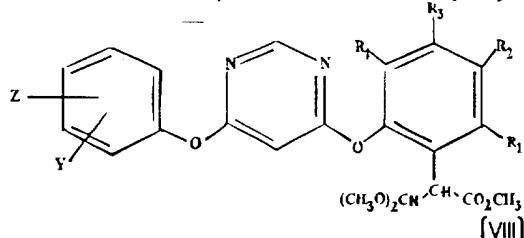
6

mai sus; și Y și Z sunt în mod independent, hidrogen, halogen, ciano alchil cu 1...4 atomi de carbon, haloalchil cu 1...4 atomi de carbon, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, haloalcoxi, CSNH_2 , CONH_2 sau nitro; procedeul cuprinzând etapele de:

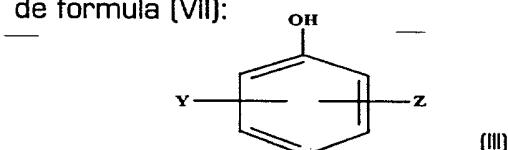
- (a) tratarea compusului cu formula (II) cu un compus de formula ROCH_3 ;

- (b) tratarea compusului din (a) cu un compus cu formula generală (III); și - (c) eliminarea metanolului din compusul cu formula (I) în care W este $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$, în amestecul de produși din (b); și

- (d) tratarea produsului din (c) cu un compus cu formula (VII), în care Z și Y sunt aşa cum au fost definiți mai sus; sau (c) tratarea compusului din (b) cu un compus cu formula (VII), în care Z și Y sunt aşa cum au fost definiți mai sus; și (d) (i) separarea compusului cu formula (VI) de mai jos; sau (ii) eliminarea metanolului din compusul cu formula (VIII):



în care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y și Z sunt aşa cum au fost definiți mai sus; în amestecul de produse din (c); sau (iii) separarea amestecului cu formula (VIII) de mai sus din amestecul de produse din (c) și eliminarea metanolului; sau (c) separarea compușilor cu formula (I), în care W este $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$ și $\text{CH}_3\text{O.CH=CCO}_2\text{CH}_3$, în amestecul de produse din (b) și (d), (i) tratarea compusului cu formula (I), în care W este $\text{CH}_3\text{O.CH=CCO}_2\text{CH}_3$ cu un compus de formula (VII):



în care Y și Z sunt definiți ca mai sus; sau (ii) reacționare a compusului de

formula (I), în care W este $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$, cu compusul cu formula (VII) de mai sus; și (iii) eliminarea metanolului din compusul cu formula (I), în care W este $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$, și tratarea compusului astfel format cu un compus cu formula (VII) în care Y și Z sunt definiți mai sus.

Invenția se referă la un procedeu pentru prepararea unui compus cu formula (VI) de mai sus, în care Y și Z sunt în mod independent, hidrogen, halogen, ciano, alchil cu 1...4 atomi de carbon, haloalchil cu 1...4 atomi de carbon, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, haloalcoxi cu 1...4 atomi de carbon, CSNH_2 , CONH_2 sau nitro și R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt hidrogen, procedeul cuprinzând etapele de :

- (a) tratare a unui compus cu formula (X) cu un compus de formula ROCH_3 , în care R este un metal, și eventual altă bază adecvată;

- (b) tratarea compusului obținut cu un compus cu formula (III) pentru a produce un compus de formula (V) cu un fenol de formula (V); și

- (c) tratarea compusului cu formula (V) cu un fenol cu formula (VII), în care Z și Y sunt definiți ca mai sus, în prezența unei baze.

Pe lângă aceasta, inventia se referă și la un procedeu pentru prepararea unui compus cu formula (VI), în care Y și Z sunt în mod independent, hidrogen, halogen, ciano, alchil cu 1...4 atomi de carbon, haloalchil cu 1...4 atomi de carbon, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, haloalcoxi cu 1...4 atomi de carbon, CSNH_2 , CONH_2 sau nitro și R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt hidrogen, procedeul cuprinzând etapele de:

- (a) tratarea unui compus cu formula (X) cu un compus de formula ROCH_3 , și eventual altă bază adecvată; 45

- (b) tratarea compusului obținut cu un compus cu formula (III) pentru a produce un compus de formula (IV); și

- (c) tratarea compusului cu formula (IV) cu un fenol cu formula (VII), 50 în care Z și Y sunt definiți ca mai sus, în prezența unei baze; etapele (a) și (b) fiind realizate în prezență de metanol.

5

Invenția oferă un procedeu pentru prepararea unui compus cu formula (VI), în care Y și Z sunt în mod independent, hidrogen, halogen, ciano, alchil cu 1...4 atomi de carbon, haloalchil cu 1...4 atomi de carbon, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, haloalcoxi cu 1...4 atomi de carbon, CSNH_2 , CONH_2 sau nitro și R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt hidrogen; procedeul cuprinzând etapele de:

- (a) tratarea unui compus cu formula (X) cu un compus cu formula ROCH_3 , și eventual altă bază adecvată;

- (b) tratarea compusului obținut cu un compus cu formula (III) pentru a se obține un amestec de compuși de formulele (IV) și (V) în intervalul de rapoarte 100:0 la 2:98 - (IV):(V); și

- (c) tratarea amestecului respectiv cu un fenol cu formula (VII) în prezența unei baze; etapele (a) și (b) fiind realizate în prezență de metanol.

Încă un aspect al său, inventia de față oferă un procedeu pentru prepararea unui compus cu formula (VI), în care Y și Z sunt în mod independent, hidrogen, halogen, ciano, alchil cu 1...4 atomi de carbon, haloalchil cu 1...4 atomi de carbon, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, haloalcoxi cu 1...4 atomi de carbon, CSNH_2 , CONH_2 sau nitro și R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt hidrogen; procedeul cuprinzând etapele de:

- (a) tratare a unui compus cu formula (X) cu un compus cu formula ROCH_3 , și eventual altă bază adecvată;

- (b) tratarea compusului obținut cu un compus cu formula (III) pentru a produce un compus cu formula (IV);

- (c) eliminarea metanolului din compusul cu formula (IV), utilizând o metodă potrivită pentru a produce un compus cu formula (V); și

- (d) tratarea compusului cu formula (V) cu un fenol cu formula (VIII), în prezența unei baze; etapele (a) și (b) fiind realizate în prezență de metanol.

În afară de acestea, încă un aspect al prezentei inventii este un procedeu pentru prepararea unui compus cu formula (VI), în care Y și Z sunt în mod independent, hidrogen, halogen, ciano, alchil cu 1...4 atomi de carbon,

haloalchil cu 1...4 atomi de carbon, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, haloalcoxi cu 1...4 atomi de carbon, CSNH_2 , CONH_2 sau nitro; și R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt hidrogen; procedeul cuprinzând etapele de:

- (a) tratarea unui compus cu formula (X) cu un compus cu formula ROCH_3 , și eventual o altă bază adekvată;

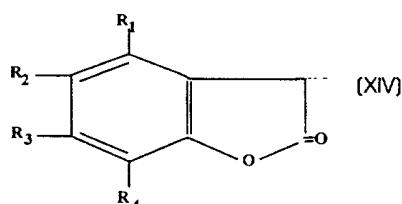
- (b) tratarea compusului obținut cu un compus cu formula (III) pentru a produce un amestec de compuși cu formulele (IV) și (V), în intervalul de rapoarte 100:0 la 2:98 - (IV):(V);

- (c) eliminarea metanolului din compusul cu formula (IV), în amestecul respectiv utilizând o metodă potrivită pentru a produce un compus cu formula (V) în stare de mare puritate din amestecul respectiv; și

- (d) tratarea compusului cu formula (V) cu un fenol cu formula (VII), în prezența unei baze; etapele (a) și (b) fiind realizate în prezență de metanol.

Invenția oferă și un procedeu pentru prepararea unui compus cu formula (I), procedeul cuprinzând etapele de:

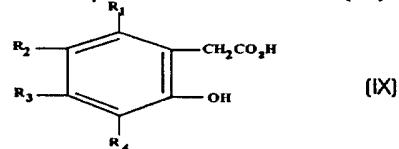
- (i)(a) tratarea compusului cu formula (XIV):



în care R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt definiți ca mai sus, cu ortoformiat de trimetil;

- (b) tratarea compusului obținut cu un compus de formula ROCH_3 , în care R este un metal, și

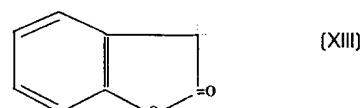
- (c) tratarea compusului obținut cu un compus cu formula (III); sau (ii) (a) tratarea compusului cu formula (XIV) în care R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt definiți ca mai sus, cu dimetoximetil carboxilat; (b) cu un compus cu formula ROCH_3 , în care R este un metal, și (c) compus obținut cu un compus cu formula (III); sau (iii) (a) cicлизarea compusului cu formula (IX):



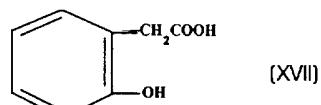
5

și tratarea compusului format fie cu ortoformizat de trimetil, fie cu dimetoximetil carboxilat (b) tratarea compusului obținut cu un compus cu formula ROCH_3 , în care R este un metal, și (c) tratarea compusului obținut cu un compus cu formula (III).

Invenția prezintă un alt procedeu pentru prepararea compusului cu formula (VI), și stereoisomeri ai acestuia, în care Y și Z sunt în mod independent, hidrogen, halogen, ciano, alchil cu 1...4 atomi de carbon, haloalchil cu 1...4 atomi de carbon, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, haloalcoxi cu 1...4 atomi de carbon, CSNH_2 , CONH_2 sau nitro; și R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt definiți ca mai sus; procedeul cuprinzând etapele de: (1) formare a compusului cu formula (X), și stereoisomeri ai acestuia, prin: (i) tratarea compusului cu formula (XIII):



cu ortoformizat de trimetil, preferabil în prezența unui agent activator cum ar fi o anhidridă acidă; sau (ii) tratarea compusului cu formula (XVII):



20

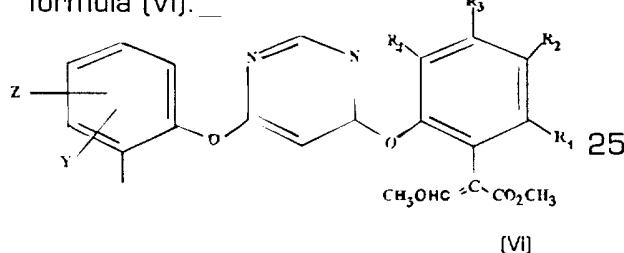
30

cu o anhidridă acidă și ortoformizat de trimetil, la o temperatură adekvată; sau (iii) cicлизarea compusului de formula (XVII) și tratarea produsului astfel format cu ortoformizat de trimetil, preferabil în prezența unui agent activator cum ar fi o anhidridă acidă; sau (iv) tratarea amestecului de compuși cu formulele (XII) și (XVII) de mai sus cu o anhidridă acidă și ortoformizat de trimetil; sau (v) tratarea unui compus cu formula (XIII) cu un dimetoximetil carboxilat, cum ar fi acetat de dimetoximetil; (2) (a) tratarea compusului cu formula (X) de mai sus cu un compus cu formula ROCH_3 , și eventual o altă bază adekvată; și (b) tratarea compusului din (2) (a) cu un compus cu formula (III) în care Z_1 și Z_2 sunt definiți ca mai sus, pentru a da un amestec de compuși (IV) și (V), în intervalul de

50

raportare 100 : O la 2 : 98 - (IV) : (V); fie (3) (a) tratarea amestecului de compusi (IV) și (V) utilizând o metodă potrivită pentru a elmina metanolul din compusul cu formula (IV) și în consecință a produce (V) de mare puritate din amestecul respectiv; și (b) a lui (V) de mare puritate cu un fenol cu formula (VII), în care Z și Y sunt definiti ca mai sus, în prezența unei baze, pentru a da un compus cu formula (VI) definit ca mai sus; fie (4) tratarea amestecului de compusi (IV) și (V) sau a unui compus de formula (IV), cu un fenol de formula (III), în care Z și Y sunt definiti ca mai sus, în prezența unei baze pentru a produce un compus cu formula (VI) definiti ca mai sus; etapele (2) (a) și (2) (b) fiind conduse în prezență de metanol.

Invenția conține și un procedeu pentru prepararea unui compus cu formula (VI):



și stereoisomerilor acestuia, în care Z și Y, R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt definiti ca mai sus; procedeul cuprinzând etapele de: (1) formarea unui compus cu formula (X), și stereoisomerilor acestuia, prin: (i) tratarea compusului cu formula (XIII) cu ortoformizat de trimetil, preferabil în prezența unui agent de activare cum ar fi o anhidridă acidă; sau (ii) tratarea unui compus cu formula (XVII) cu o anhidridă acidă și ortoformizat de trimetil, la temperatură adecvată; sau (iii) cicлизarea unui compus cu formula (XVII) și tratarea produsului astfel format cu ortoformizat de trimetil, preferabil în prezența unui agent de activare cum ar fi o anhidridă acidă; sau (iv) tratarea unui amestec de compuși cu formulele (XVIII) și (XVII) cu o anhidridă acidă și ortoformizat de trimetil; sau (v) tratarea unui compus cu formula (XIII) cu un dimetoximetil carboxilat, cum ar fi acetat de dimetoximetil; (2) (a) tratarea compusului cu formula (X) de mai sus cu un compus cu formula ROCH₃, și eventual o altă bază adecvată;

5

10

15

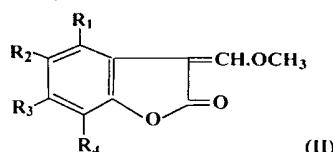
25

45

50

și (b) tratarea compusului din (2) (a) cu un compus cu formula (III) în care Z₁ și Z₂ sunt definiti ca mai sus, pentru a da un compus cu formula (V); și (3) (a) tratarea lui (V) cu un fenol cu formula (VII), în care Z și Y sunt definiti ca mai sus, în prezența unei baze. În toate proceele precedente este de preferință ca raportul molar al unui compus cu formula (II) sau (X) față de un compus cu formula (III) să fie în intervalul 2:1 la 1:1, mai ales în intervalul 1,5:1 la 1:1.

Intr-un alt aspect, prezenta inventie oferă un procedeu pentru prepararea unui compus de formula (II):



în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt în mod independent, hidrogen, halogen, alchil cu 1...4 atomi de carbon, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, acetoxi sau acil; procedeul cuprinzând: (i) reacționarea unui compus cu formula (XIV), în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt definiti ca mai sus, cu ortoformizat de trimetil; sau (ii) (a) ciclizare a unui compus cu formula (IX), în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt definiti ca mai sus, și (b) tratarea produsului astfel format fie cu ortoformizat de trimetil, fie cu dimetoximetil carboxilat; sau (iii) tratarea unui compus cu formula (IX), în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt definiti ca mai sus, cu o anhidridă acidă și ortoformizat de trimetil la o temperatură adekvată; sau (iv) tratarea unui compus cu formula (XIV), în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt definiti ca mai sus, cu dimetoximetil carboxilat.

Conform prezentei inventii, este prevăzut un procedeu pentru prepararea de 3-(α -metoxi)-melen-benzofuranonelor având formula generală (II) de mai sus, și ai stereoisomerilor acestuia, în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt în mod independent, hidrogen, halogen, alchil cu 1...4 atomi de carbon, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, sau acil; procedeul cuprinzând: tratarea unui compus cu formula (XIV), în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt definiti ca mai sus, cu ortoformizat de trimetil. Se preferă ca această reacție să fie condusă în

rezenta unui agent de activare cum ar fi anhidrida acidă.

Intr-un alt aspect, prezenta inventie prevede un procedeu pentru prepararea unui compus de formula (II); proceful cuprinzand etapele de:

- (a) cicлизarea unui compus cu formula (IX) și

- (b) reacționarea produsului astfel format cu ortoformizat de trimetil.

Se preferă ca reacția din etapa (b) să fie condusă în prezenta unui agent de activare cum ar fi anhidridă acidă. Invenția include etapele (a) și (b) în mod individual sau în combinație.

Intr-un alt aspect, prezenta inventie prevede un procedeu pentru prepararea unui compus de formula (II); proceful cuprinzand tratarea unui amestec de compuși de formulele (IX) și (XIV) cu ortoformizat de trimetil și o anhidridă acidă la o temperatură adekvată.

Invenția mai prevede un procedeu pentru prepararea unui compus cu formula generală (II); cuprinzând tratarea unui compus cu formula (IX) cu o anhidridă acidortoformizat de trimetil și la o temperatură adekvată.

Compusul cu formula ROCH_3 , în care R este un metal, preferabil un metal alcalin, de exemplu sodiu sau potasiu, este o sursă de anion metoxid. Compusul cu formula ROCH_3 este, de exemplu, metoxid de sodiu. Anionul metoxid este un anion CH_3O^- și este preferat ca anionul să fie prezent sub formă de metoxid de metal alcalin, de exemplu sodiu. Se preferă ca, compusul, cu formula (VI) să aibă diferență Z și Y, selectați dintre grupele cuprinzând hidrogen, fluor, cian, CSNH_2 , 40

CNH_2 și nitro.

Radicalul alchil și radicalii alchil din alcoxi, haloalchil și haloalcoxi sunt fie cu catena lineară, fie cu catena ramificată și sunt, de exemplu, metil, etil, *n*-butil, *n*-propil, sau *tert*-butil.

Halogenul include fluor, brom și iod, dar preferabil este clor.

Acilul include carbacil care include alcanoil cu 1...6 atomi de carbon, de exemplu acetil, și benzoil, în care radicalul fenil este substituit optional ca halogen, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon sau alchil cu 1...4 atomi de carbon.

Compușii cu formulele generale (I), când W este $\text{CH}_3\text{O}.\text{HO}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$, (II), (V), (VI), (X), (XI) și (XII), pot exista sub forma a doi izomeri geometrici, la care se face referire ca fiind izomeri (E) și -(Z). Procedeele din prezenta inventie duc la obținerea izomerilor -(E) în mod predominant.

Se preferă, ca atunci când reacțiile sunt realizate în prezenta de metanol, metanolul să fie prezent în intervalul de 0,5 la 8 echivalenți, preferabil 0,5 la 6 echivalenți, de exemplu 1 la 4 echivalenți.

În toate procedeele precedente se preferă ca R_1 , R_2 , R_3 și R_4 să fie toți hidrogen.

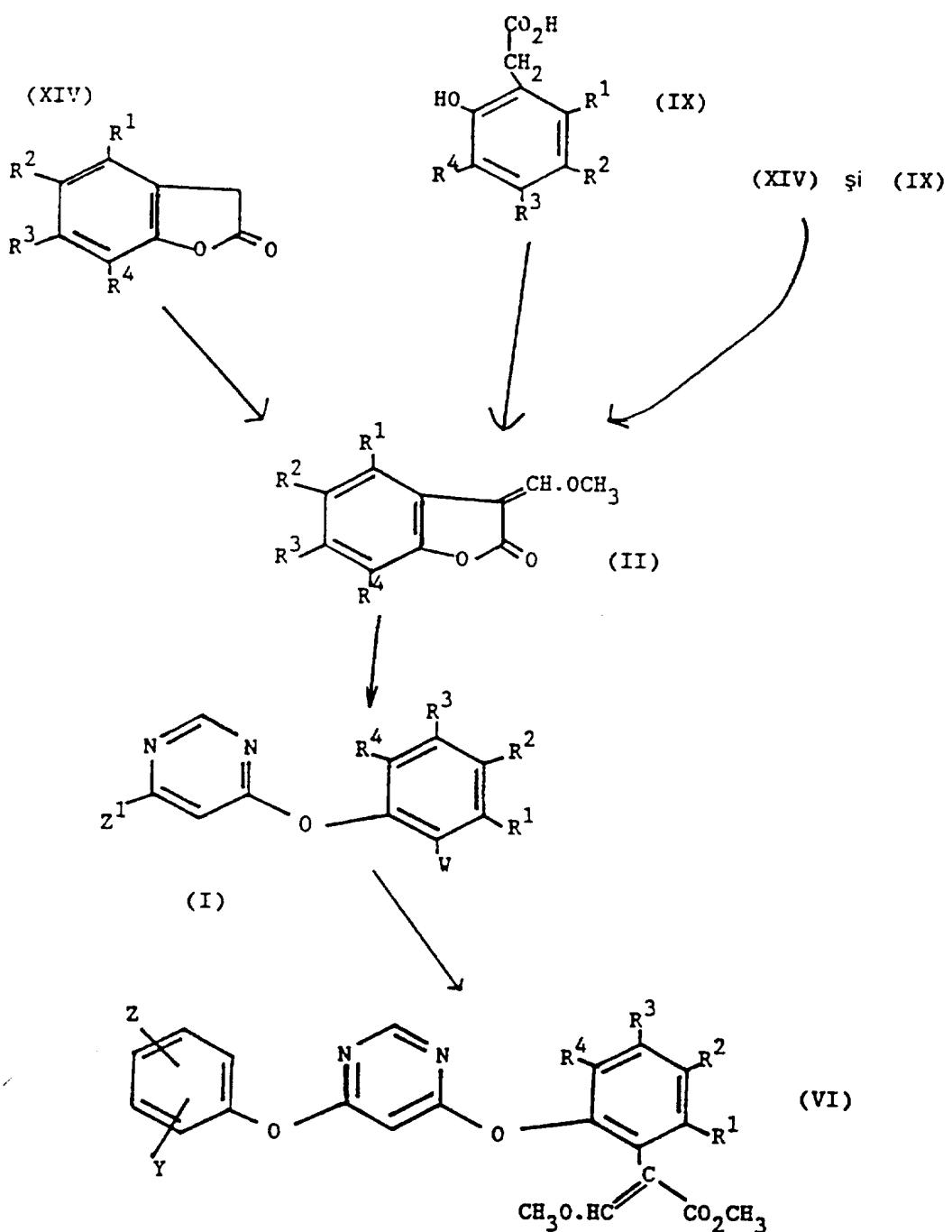
În plus, invenția prevede un compus cu formula (II), în care R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt în mod independent, hidrogen, halogen, alchil cu 1...4 atomi de carbon, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, sau acil, dar nu toți hidrogen.

Procedeele de mai sus din inventie sunt prezentate schematic în schema I.

RO 111078 B1

15

16



De-a lungul schemei I de mai sus, variabilele Z, Z₁, Z₂, Y, R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt definite ca mai sus.

Un compus de formula (II) poate fi preparat prin tratarea unui compus cu formula (XIV) cu ortoformizat de trimetil sau un solvent inert cum ar fi un solvent hidrocarbură, de exemplu toluen, la o presiune adecvată, preferabil în intervalul 1...5 at, în mod ușual, presiunea atmosferică, și la o temperatură adecvată, preferabil în intervalul 20...28°C, de dorit 90...130°C, de exemplu 95...110°C. Se preferă să fie utilizată o anhidridă acidă, preferabil o anhidridă de acid alchilic, de exemplu anhidrida acetică sau anhidrida izobutirică, împreună cu ortoformiatul de trimetil în această reacție, și în acest caz, solventul potrivit poate fi anhidridă acidă, ortoformiatul de trimetil, sau un amestec al celor două și/sau un solvent inert, cum ar fi un solvent hidrocarbură, de exemplu toluen.

In mod alternativ, un compus cu formula (II) poate fi preparat printr-un procedeu în două etape. Prima etapă cuprinde cicлизarea unui compus cu formula (IX), de dorit prin încălzirea sa, preferabil în prezența unui alt acid adekvat, de exemplu acid acetic glacial, care este prezent preferabil într-o cantitate catalitică, optional într-un solvent potrivit, cu punct de fierbere înalt și inert, cum ar fi un solvent hidrocarbură, de exemplu toluen sau xilen, la o temperatură adecvată, preferabil 20...250°C, de dorit 50...200°C, de exemplu 90...150°C și la o presiune potrivită în intervalul 0,1...10 at, preferabil la presiune atmosferică sau autogenă. Se preferă ca atunci când se utilizează un solvent, temperatura la care este condusă această cicлизare să fie punctul de fierbere a solventului respectiv sau a azeotropului sau cu apă. Se preferă în plus ca orice apă generată prin cicлизare să fie îndepărtată în timpul desfășurării reacției.

A doua etapă cuprinde tratarea produsului de cicлизare a compusului cu formula (IX) cu ortoformiat de trimetil într-un solvent potrivit, de exemplu ortoformiat de trimetil și/sau un solvent

inert, cum ar fi un solvent hidrocarbură, de exemplu toluen, la o temperatură adecvată, preferabil 20...180°C, de dorit 90...130°C, de exemplu 95...110°C, pentru a da un compus de formula (II). În plus, se preferă ca împreună cu ortoformiat de trimetil, în această reacție, să fie utilizată o anhidridă acidă, preferabil o anhidridă de acid alchilic, de exemplu anhidridă acetică sau anhidridă izobutirică. În acest caz, solventul adekvat poate fi anhidrida acidă sau amestec de ortoformiat de trimetil și anhidridă acidă.

Este probabil ca produsul de cicлизare al unui compus cu formula (IX) este un compus cu formula (XIV). Cele două etape ale acestui procedeu în două etape pot fi combinate într-un procedeu fără izolare a intermediilor.

In mod alternativ, compusul cu formula (II) poate fi preparat prin reacționarea unui compus cu formula (IX) cu o anhidridă acidă, preferabil o anhidridă de acid alchilic, de exemplu anhidridă acetică sau anhidridă de acid alchilic, de exemplu anhidridă acetică sau anhidridă izobutirică, și ortoformiat de trimetil, în mod optional, într-un solvent adekvat, de exemplu anhidrida acetică sau ortoformiat de trimetil sau un amestec al celor două și/sau optional un solvent hidrocarbură, de exemplu toluen sau un xilen, la o temperatură adecvată, preferabil 20...250°C, de dorit 50...200°C, de exemplu 90...150°C, la o presiune adecvată, în intervalul 0,1...10 at, preferabil la presiune atmosferică sau autogenă.

In mod alternativ, compusul cu formula generală (II) poate fi preparat prin tratarea unui amestec de compuși cu formulele (XIV) și (IX) cu ortoformiat de trimetil și o anhidridă acidă, preferabil o anhidridă de acid alchilic, de exemplu anhidridă acetică sau anhidridă izobutirică, în mod optional, într-un solvent potrivit, de exemplu anhidrida acetică sau de ortoformiat de trimetil sau un amestec al celor două sau un amestec al unui sau al ambilor cu un solvent inert, cum ar fi un solvent hidrocarbură, de exemplu toluen sau un xilen, la o tempe-

ratură adecvată, preferabil 20...250°C, de dorit 50...200°C, de exemplu 90...150°C, și la o presiune potrivită preferabil în intervalul 0,1...10 at, în mod ușual, presiune atmosferică sau autogenă.

În condiții adecvate, o anhidridă acidă, de exemplu anhidridă acetică, poate reacționa cu ortoformiat de trimetil pentru a forma un dimetoximetil carboxilat, de exemplu acetat de dimetoximetil. Prin urmare, într-o altă alternativă, un compus de formula (II) poate fi preparat prin tratarea unui compus cu formula (XIV) cu un dimetoximetil carboxilat, preferabil în intervalul 20...180°C, de dorit 90...130°C, de exemplu 95...100°C. Într-un alt aspect, prezenta inventie oferă un procedeu pentru prepararea unui compus cu formula (II), și a steroizomerilor acestora, procedeul cuprinzând reacționarea unui compus cu formula (XIV) cu un dimetoximetil carboxilat la o temperatură potrivită, preferabil în intervalul 20...180°C; de dorit 90...130°C, de exemplu 95...110°C.

Pentru toate procedeele de preparare ale compusului (II), se preferă ca aparatul în care este realizat procedeul să fie adaptat pentru a permite îndepărțarea produselor secundare volatile.

Compusul cu formula (X) este 3-(α -metoxi)-methylenebenzofuran-2(3H)-onă.

Compușii cu formula (IX) pot fi obținuți prin metodele standard din literatură. În plus față de metodele descrise mai sus pentru prepararea compușilor (XIV) din compușii (IX), compușii (XIV), pot fi obținuți prin metode descrise în literatură.

Compușii cu formula generală (VI) pot fi preparați prin reacționarea unui compus cu formula (I), în care W este $\text{CH}_3\text{O}.\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$ cu un fenol cu formula generală (VII), în care Z și Y sunt definiți ca mai sus, în prezența unei faze adecvate, preferabil un carbonat de metal alcalin, de exemplu sodiu sau potasiu, eventual în prezența unui catalizator de cupru potrivit, de exemplu o halogenură de cupru, preferabil clorură cuproasă, într-un solvent adecvat,

5

preferabil polar, de exemplu N,N-dimetil-formamidă, și la o temperatură potrivită, preferabil în intervalul 0...150°C, de exemplu 40...130°C.

Un compus cu formula generală (I), în care W este $\text{CH}_3\text{O}.\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$ poate fi preparat utilizând o metodă adecvată pentru a elimina metanol dintr-un compus cu formula (I), în care W este $\text{CH}_3\text{O}.\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$. Se preferă ca metoda de eliminare a metanolului din compusul cu formula (I), în care W este $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_2$, și care poate fi în amestec cu un compus cu formula (I), în care W este $\text{CH}_3\text{O}.\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$ să implice încălzirea respectivului compus sau amestec la o temperatură în intervalul 60...300°C, optional în prezența unui catalizator potrivit, preferabil un catalizator acid, de exemplu bisulfit de potasiu când temperaturile sunt preferate în intervalul 100...300°C, preferabil 140...300°C, de exemplu 160...250°C, mai ales 140...160°C, sau acid p-toluen sulfonic, când temperaturile sunt preferate în intervalul 80...300°C, mai ales 80...160°C, optional la presiune redusă, adecvat 1...50 mm Hg, de exemplu 5...30 mm Hg, și în mod optional, în prezența unui solvent potrivit.

În mod alternativ, eliminarea de metanol din compusul de formula (I), în care W este $\text{CH}_3\text{O}.\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$ atunci când este singur sau într-un amestec cu un compus cu formula (I), în care W este $\text{CH}_3\text{O}.\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$, se poate efectua printr-o prelucrare acidă când este preparat compusul sau amestecul, urmat de încălzirea compusului sau amestecului la o temperatură în intervalul 100...300°C, preferabil 140...300°C, de exemplu 160...250°C, mai ales 160...250°C, mai ales 140...160°C, optional sub presiune redusă, adecvat 1...50 mm Hg, de exemplu 5...30 mm Hg.

Un amestec de compus cu formula (I) în care W este $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_2$ și $\text{CH}_3\text{O}.\text{CH}=\text{CCO}_2\text{CH}_3$ poate fi preparat prin tratarea unui compus cu formula (II) cu un compus cu formula ROCH_3 , preferabil metoxid de sodiu, și eventual o altă bază

adecvată, și tratarea produsului astfel obținut cu un compus cu formula generală (III), în care Z_1 și Z_2 sunt așa cum au fost definiți mai sus; ambele etape fiind realizate eventual în prezență de metanol, într-un solvent adecvat, preferabil un eter, de exemplu tetrahidrofuran, *tert*-butil eter sau dietil-eter, un amestec metilic, de exemplu alchil- CO_2CH_3 cu 1...4 atomi de carbon, o hidrocarbură aromatică, de exemplu xilen sau toluen, acetonitril, piridină, o hidrocarbură clorurată, de exemplu tetrachlorură de carbon, dietoximetan sau metilizobutil cetonă, și la o temperatură adecvată, preferabil în intervalul 10...100°C, de exemplu 0...50°C. Compuși cu formula (I) pot fi izolați din amestecul acestor doi compuși utilizând tehnici standard, de exemplu cromatografie.

În mod alternativ, compuși cu formula generală (I) pot fi preparați prin tratarea unui amestec de compuși cu formula (I), în care W este $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$ și $\text{CH}_3\text{O}.\text{CH=CCO}_2\text{CH}_3$, sau a unui compus cu formula (I), în care W este $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$ cu un fenol cu formula generală (VII), în care Z și Y sunt definiți ca mai sus, în prezența unei baze adecvate, preferabil un carbonat de metal alcalin, de exemplu sodiu sau potasiu, eventual în prezența unui catalizator de cupru potrivit, de exemplu o halogenură de cupru, preferabil clorură cuproasă, într-un solvent adecvat, preferabil polar, de exemplu N,N-dimetil-formamidă, și la o temperatură adecvată, preferabil în intervalul 0...150°C, de exemplu 40...130°C.

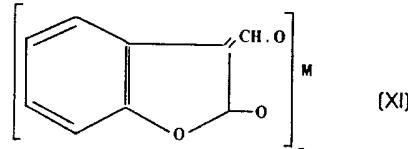
Un compus cu formula (X) este utilizat în procedeele pentru prepararea compușilor cu formulele (IV) și (V). La terminarea acestor procedee, unii compuși cu formula (X) pot rămâne în amestecul de reacție și este de dorit să fie posibilă izolarea acestora pentru utilizare în alte reacții.

Prezenta inventie oferă un procedeu pentru obținerea, într-o formă de mare puritate, a unui compus cu formula (X), dintr-un amestec cuprinzând un

5

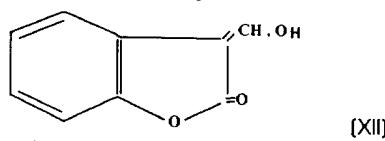
compus cu formula (X), un acetat și un acrilat, procedeul cuprinzând etapele de:

- α) conectare a unei soluții apoase a unei baze și a amestecului respectiv pentru a produce un compus cu formula (XI):



în care: M este un metal alcalin sau un metal alcalino-pământos și n este 1 sau 2;

- β) conectare a produsului din etapa (α) cu un acid pentru a produce un compus cu formula (XII):



și - γ) reacționare a produsului din etapa (β) cu metanol în prezența unui acid tare; și separare a unui compus cu formula (XI) sau (XII) în etapele (α) sau (β).

Intr-un alt aspect al său, prezenta inventie prevede un compus cu formula generală (XI) în care M este un metal alcalin, în special sodiu și potasiu, sau un metal alcalino-pământos, în special calciu sau magneziu, și n este 1 sau 2, funcție de cerințele de valență.

Intr-un aspect suplimentar, prezenta inventie oferă un procedeu pentru a obține, într-o formă de mare puritate, un compus cu formula (X), dintr-un amestec conținând un compus cu formula (X), un acetat și un acrilat, procedeul cuprinzând etapele de

- α) contactare a unei soluții apoase a unui hidroxid de metal alcalin și amestecul respectiv pentru a produce un compus cu formula (IX), în care M este un metal alcalin, de exemplu sodiu sau potasiu, dar preferabil sodiu, sau un metal alcalino-pământos, de exemplu calciu, și n este 1 sau 2; conectare a produsului din etapa (α) cu un acid pentru a produce un compus cu formula (XII); și

- γ) reacționare a produsului din etapa (β) cu metanol în prezența unui acid

RO 111078 B1

23

mineral tare; și separare a unui compus cu formula (XI) sau (XII) în etapele (α) sau (β).

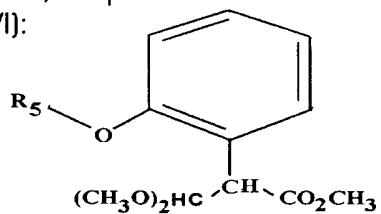
In etapa (α), baza poate fi un carbonat sau hidroxid de metal alcalino-pământos, de exemplu calciu, dar preferabil este carbonat sau hidroxid de metal alcalin, de exemplu, hidroxid de sodiu sau hidroxid de potasiu.

In etapa (β), acidul poate fi un acid organic, de exemplu acid acetic, dar preferabil este un acid mineral, de exemplu acid clorhidric sau acid sulfuric.

In etapa (γ), acidul tare este de preferință un acid mineral tare, de exemplu acid sulfuric sau acid clorhidric.

Compușii cu formulele (XI) și (XII) apar ca existând în primul rând într-o formă enolică din spectrul lor de rezonanță magnetică nucleară.

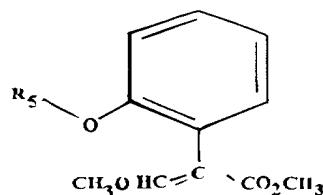
Procedeul pentru obținerea, într-o formă de mare puritate, a unui compus cu formula (X) este atât pentru obținerea unui compus cu formula (X), dintr-un amestec conținând de asemenea un acetat, în special un amestec cu formula (XVI):



(XVI)

5

mai ales un acetat cu formula (IV), sau un acrilat, în special cu formula (XV):



(XV)

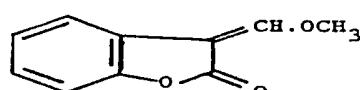
10

mai ales un acrilat cu formula (V), sau un amestec atât dintr-un acetat, cât și dintr-un acrilat.

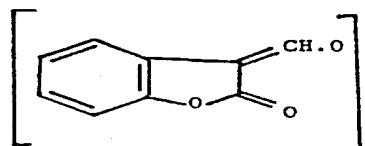
In acetatul cu formula (XVI), de mai sus, și în acrilatul cu formula (XV), radicalul R₅ este fie un radical aril, preferabil fenil, benzil, fie un radical heteroaril, preferabil un heterociclu piridinil, pirimidinil, pirazinil sau triazinil, care este substituit în mod optional cu halogen, în special clor, fluor sau brom, hidroxi, S(O)_nR₆, în care n este 0, 1 sau 2, și R₆ este alchil cu 1...4 atomi de carbon, în special metil, benzil, fenoxy sau piridiniloxi, în care ultimii trei sunt substituți optional cu halogenul, în special clor sau fluor, ciano, alchil cu 1...4 atomi de carbon, haloalchil cu 1...4 atomi de carbon, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, haloalcoxi cu 1...4 atomi de carbon, CSNH₂, CONH₂ sau nitro.

Un compus cu formula (X), într-o formă de mare puritate, prezintă o puritate de 85 %.

Schema II

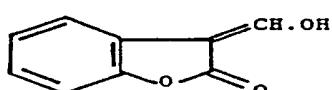


(X), într-un amestec

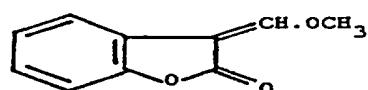


M (XI)

n



(XII)



(X) stare de mare puritate.

Procedeul precedent este prezentat în schema II, în care M și n sunt definiți ca mai sus.

Un compus cu formula (XI) este preparat prin contactarea unei soluții apoase a unei baze, preferabil hidroxid de sodiu, și a unui amestec conținând un compus cu formula (XI) cu un acid organic, de exemplu acid acetic, sau preferabil un acid mineral, de exemplu acid clorhidric, într-un solvent adecvat, de exemplu apă, și la o temperatură adecvată, preferabil ambiantă.

Un compus cu formula (X) este preparat tratând un compus cu formula (XII) cu metanol într-un solvent adecvat, de exemplu metanol, în prezența unui acid, preferabil un acid mineral tare, de exemplu acid sulfuric sau acid clorhidric.

Pentru a prepara un compus cu formula (X) într-o formă de mare puritate, la un amestec conținând un compus cu formula (X), suspendat în apă, se adaugă o bază apoasă, preferabil hidroxid de sodiu, și amestecul rezultat este agitat și apoi filtrat. Apoi este adăugat un acid, preferabil acid clorhidric, la filtrat și se formează un produs solid care este colectat prin filtrare și poate fi uscat. Produsul solid este încălzit la reflux în metanol și în prezența unui acid tare, de exemplu acid sulfuric. Evaporarea solventului duce la obținerea unui compus cu formula (X) într-o formă de mare puritate. Puritatea poate fi mărită prin cristalizare, din metanol, de exemplu.

Prezenta inventie oferă de asemenea un procedeu pentru prepararea unui compus, cu formula generală (XI) de mai sus și a steroizomerilor acestuia, în care: M este un metal alcalin și n este 1, care cuprindă aducerea împreună a unui compus cu formula (XIII) de mai sus, a unui alcooxid de metal alcalin și a unui formiat de alchil, în tetrahidrofuran, la o temperatură adecvată, preferabil în intervalul -20 la 100°C, mai ales în intervalul -10 la 50°C, de exemplu 0 la 30°C.

Intr-un aspect particular, prezenta inventie oferă un procedeu pentru prepararea unui compus cu formula (XII) de mai sus și a steroizomerilor acestuia,

5

cuprinzând etapele de:

- a) aducerea împreună a unui compus cu formula (XIII), a unui alcooxid de metal alcalin și al unui formiat de alchil în tetrahidrofuran, la o temperatură adecvată, preferabil în intervalul -20 la 100°C, mai ales -10 la 50°C, de exemplu 0 la 30°C; și

- b) contactarea produsului astfel format cu un acid adecvat.

Partea de metal alcalin din alcooxidul de metal alcalin este, de exemplu, potasiu, dar este preferabil sodiu. Radicalul alchil al formiatului de alchil și al alcooxidului de metal alcalin este preferabil o catenă liniară sau ramificată conținând de la 1 la 4 atomi de carbon. De exemplu, acești radicali sunt în mod independent, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil sau terț-butil.

Pentru a prepara un compus cu formula generală (XII), procedeul din inventie este condus în mod convenabil prin adăugarea benzenfurane-2 (3H)-onei la un amestec de alcooxid de metal alcalin, preferabil metoxid de sodiu, în tetrahidrofuran și apoi adăugând o soluție dintr-un formiat de alchil, preferabil formiat de metil, în tetrahidrofuran. După un timp adecvat, amestecul de reacție este adăugat la apă și soluția este acidulată și extrasă cu un solvent organic, de exemplu diclorometan. Extrasele sunt combinate, splătate cu apă și solventul organic este îndepărtat prin distilare, pentru a rămâne un produs brut.

Se dau, în continuare, exemple de realizare a inventiei. Toate reacțiile au fost realizate sub o atmosferă de azot. Acolo unde sunt prezentate, datele RMN sunt selectate; nu se face nici o încercare de a lista fiecare semnal. Următoarele abrevieri sunt utilizate: p.t. = punct de topire; s = siglet; d = dublet; t = triplet; brs = siglet larg; gc = chromatografie gazoasă; m = multiplet; MS = spectru de masă.

Exemplul 1. *Prepararea compusului cu formula (I), în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt toti hidrogen, Z₁ este clor și W este (CH₃O)₂CHCHCO₂CH₃. 8,8 g (α-metoxi)metilenbenzenofuran-2(3H)-onă*

se dizolvă în 100 ml tetrahidrofuran. La aceasta se adaugă 2,78 g metoxid de sodiu și 1,6 g metanol. La adăugare amestecul de reacție devine roșu și se produce o reacție exotermă, amestecul de reacție ajunge de la 20 la 45°C. Amestecul de reacție se răcește la 20°C, se agită timp de 15 min, și se adaugă 7,45 g 4,6-diclorpirimidină și se agită timp de 22 h. Amestecul de reacție este 10 apoi filtrat și rezidiul se spălă cu 50 ml diclorometan. Filtratul și soluțiile de spălare se combină și se evaporă la presiune redusă, utilizând o temperatură a băii de apă de 30°C pentru a rămâne un ulei portocaliu. Acesta este dizolvat în 200 ml diclorometan la care se adaugă 100 ml apă. Amestecul se agită, stratul apos se neutralizează cu acid clorhidric concentrat și stratul organic este 20 separat și evaporat sub presiune, utilizând o temperatură a băii de apă de 50°C, pentru a rămâne un ulei vâscos tulbure (15,66 g). RMN de proton arată că aceasta cuprinde în principal un compus cu formula (I), în care Z₁ este clor, W este (CH₃O)₂CHCHCO₂CH₃, X este oxigen și R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt hidrogen.

Produsul dintr-un experiment similar dă următoarele date fizice: ¹H RMN (COCl₃): δ 8,6(1H, s); 7,7-7,1 (4H, m); 6,9(1H, s); 5,0 (1H, d); 4,2 (1H, d); 3,55 (3H, s); 3,2 (3H, s); ¹³C RMN (CHCl₃): δ 170,8; 170,4; 162,0; 35 158,4; 150,2; 130,0; 129,1; 127,3; 126,7; 122,4; 107,9; 104,8; 55,5; 53,6; 52,2; 48,0 ppm

Exemplul 2. Prepararea izomerului (E) al compusului (I), în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt hidrogen, Z₁ este clor și W este CH₃O.CH=CCO₂CH₃. O cantitate mică din uleiul portocaliu, vâscos și tulbure, preparat în exemplul 1, este încălzit la 250°C timp de 30 min cu o cantitate catalitică de bisulfit de potasiu. După răcire, amestecul de reacție este dizolvat în 50 ml diclorometan și acesta este spălat cu 50 ml apă. Stratul organic este separat și evaporat la presiune redusă, utilizând o baie de apă cu temperatură de 60°C, pentru a rămâne un reziduu.

5

15

25

35

45

50

Produsul dintr-un experiment similar a dat următoarele date fizice: ¹H RMN (COCl₃): δ 8,6(1H, s); 7,5 (1H, s); 7,5-7,1 (4H, m); 6,8(1H, s); 3,7 (3H, s); 3,6 (3H, s); ¹³C RMN (COCl₃, 62,9 MHz): δ 170,6; 167,5; 162,1; 160,9; 155,8; 150,2; 133,1; 129,6; 126,5; 126,3; 122,2; 107,6; 107,3; 62,3; 51,9; ppm

Exemplul 3. Prezintă o variantă de preparare a izomerului - (E) - a compusului cu formula (I), în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt toti hidrogen, Z₁ este clor și W este CH₃O.CH=CCO₂CH₃. 2,84 g metoxid de sodiu sunt suspendate în 30 ml acetat de metil și 1,6 g metanol și suspensia este răcită la 0 - 5°C. În porțiuni, la suspensie, se adaugă 8,8 g [α-metoxi]metilenbenofuran-2(3H)-onă de-a lungul unui minut pentru a păstra temperatura sub 20°C. Amestecul de reacție este lăsat să se încălzească la temperatura camerei și se adaugă 7,45 g 4,6-diclorpirimidină. Amestecul de reacție este agitat la 20...25°C timp de aproximativ 19 h. Amestecul de reacție este răcit la 0...5°C și i se adaugă șarje suplimentare de 1,0 g metoxid de sodiu, 0,56 g metanol și 2,61 g, 4,6-diclorpirimidină. Amestecul de reacție este agitat la temperatura camerei timp de 23 h.

Amestecul de reacție este apoi filtrat și rezidiul este spălat cu 2 x 20 ml acetat de metil. Filtratul și soluțiile de spălare sunt combinate și evaporate sub presiune redusă, utilizând o temperatură a băii de apă de 60°C și pe o perioadă de timp suficient de lungă pentru a îndepărta reziduurile pirimidinice volatile, pentru a da un ulei roșu, tulbure, vâscos (17,02 g).

Acest ulei este încălzit apoi la 160°C la 20 mm Hg timp de 1 h, utilizând un aparat Kugelrohr. După această perioadă la ulei, se adaugă 0,16 g bisulfat de potasiu și uleiul este păstrat la 160°C la 20 mm Hg timp de 2 h. Uleiul este răcit, este dizolvat în 100 ml diclorometan și această soluție este spălată cu 100 ml apă conținând 1 ml acid clorhidric 36 %. Stratul organic este separat și evaporat la presiune redusă,

utilizând o temperatură a băii de apă de 30°C, pentru a rămâne un ulei. Acest ulei este încălzit la 180°C la 20 mm Hg timp de 3 h. Analiza arată că gudronul roșu vâscos (12,11 g), care rămâne, este compusul (VII) brut și acesta este utilizat direct în etapa următoare.

Exemplul 4. Acest exemplu ilustrează prepararea unui compus cu formula (VI), în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt toți hidrogen, Z este hidrogen, Y este 2-ciano și izomerul este izomerul - (E). Cele 12,11 g de compus preparat în exemplul 3, 4,15 g 2-cianofenol, 6,9 g carbonat de potasiu, 0,11 clorură cuproasă, și 83 ml N,N-dimetilformamidă sunt amestecate împreună și sunt încălzite la 120°C timp de 90 min. Amestecul de reacție este apoi filtrat și rezidiul este spălat cu 20 ml N,N-dimetilformamidă. Filtratul și soluțiile de spălat sunt combinate și evaporate la temperatură scăzută, utilizând o baie de apă la 70°C, pentru a rămâne un produs brut (15,87 g).

Produsul brut este dizolvat în 16 ml metanol la reflux, apoi este răcît la 0... 5°C, cristalele formate sunt filtrate și spălate cu 2 x 10 ml eter de petrol 60 - 80 și sunt uscate într-o etuvă sub vid la 50°C pentru a rămâne un solid brun închis (8,71 g).

Produsul dintr-un element similar a dat următoarele date fizice: ¹H RMN (COCl₃): δ 8,4(1H, s); 7,6-7,8 (2H, m); 7,5(2H, s); 7,5 (2H, s); 7,5 (1H, s); 7,2-7,5 (6H, m); 6,4(1H, s); 3,7 (3H, s); 3,6 (3H, s); ppm.

Exemplul 5. Acest exemplu ilustrează o variantă de preparare a izomerului -(E) al unui compus cu formula generală (I), în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt toți hidrogen, Z₁ este clor și W este CH₃O.CH=CCO₂CH₂. 18,03 g compus brut cu formula (I), în care Z₁ este clor, W este (CH₃O)₂CHCHCO₂CH₃, X este oxigen și R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt toți hidrogen, preparat printr-o metodă implicând prelucrare acidă, sunt încălzite la 160°C și 100 mm Hg utilizând un aparat Kugelrohr timp de 4 h. Compusul numit se obține ca un ulei roșu foarte vâscos (13,82 g).

5

10

15

20

25

30

35

45

50

Exemplul 6. Acest exemplu ilustrează varianta de preparare a compusului cu formula (VI), în care Z este hidrogen, Y este 2-ciano, și R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt hidrogen, și izomerul este izomerul (E).

14,47 g compus brut (I), în care X este oxigen, R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt toți hidrogen, Z₁ este clor și W este (CH₃O)₂CHCHCO₂CH₃, preparat printr-o metodă analoagă celei din exemplul (1), 4,26 g 2-cianofenol, 7,05 g carbonat de potasiu, 0,12 g clorură cuproasă și 85 ml N,N-dimetilformamidă sunt amestecate împreună și sunt încălzite la 120°C timp de 90 min. Amestecul de reacție este răcît sub 30°C, este filtrat și rezidiul este spălat cu 20 ml N,N-dimetilformamidă. Filtratul și soluțiile de spălare sunt combinate și concentrate la presiune redusă, utilizând o temperatură a băii de apă de 80°C, pentru a îndepărta N,N-dimetilformamidă.

Uleiul negru rezultat este dizolvat în 15 ml metanol fierbinte. După sedere la temperatura camerei timp de 3 săptămâni, se formează unele cristale de produs. ¹H RMN-ul acestui produs este același cu cel dat în exemplul 4.

Exemplul 7. Acest exemplu ilustrează o variantă de preparare a izomerului -(E) al unui compus cu formula generală (I), în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt hidrogen, Z₁ este clor și W este CH₃O.CH=CCO₂CH₃.

6,25 g (0,11 moli) metoxid de sodiu, 100 ml acetat de metil și 3,52 g (0,11 moli) metanol sunt încărcate într-un balon de 250 ml sub azot și sunt răcite la 0-5°C. La acest amestec, se adaugă 11,12 g (0,12 moli) 3-(α-metoxi)metilenbenofuran-2(3H)-onă menținând temperatura sub 10°C și odată adiția terminată amestecul de reacție este lăsat să se încăzească la temperatura camerei.

Apoi, la amestecul de reacție, se adaugă 15,05 (0,10 moli) 4,6-diclorpirimidină și amestecul de reacție este agitat peste noapte, aproximativ 20 h, la 20...25°C și apoi este lăsat să stea peste 2 zile.

Amestecul de reacție este

evaporat într-un rota-evaporator la 40°C, rămâne un ulei roșu. Uleiul roșu este dizolvat în 20 ml toluen și se filtrează prin cărbune, cărbunele fiind spălat cu alti 50 ml toluen. Solutia de toluen și solutiile de spălat sunt combinate, spălate cu 200 ml apă și evaporate într-un rota-evaporator la 60°C pentru a rămâne un ulei roșu vâscos (33,15 g).

O parte din uleiul roșu vâscos (23,15 g) este încălzit cu 0,14 g bisulfat de sodiu la 120...130°C la 12 mm Hg timp de o oră. Solutia de toluen este spălată cu 150 ml apă și apoi este evaporată într-un rota-evaporator la 755°C pentru a rămâne 20,51 g produs brut.

Cristalizarea produsului brut din 25 ml acetat de izopril dă 10,6 g produs dorit (p.t. 104...106°C). ^1H RMN (COCl₃, 250 MHz); δ 8,6(1H, s); 7,5(1H, s); 7,5-7,1 (4H, m); 6,8(1H, s); 3,7 (3H, s); 3,6 (3H, s); ppm.

Exemplul 8. Prepararea unui compus cu formula generală (I), în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt toti hidrogen, Z₁ este clor și W este CH₃O.CH=CCO₂CH₃.

2,97 g (0,055 moli) metoxid de sodiu și 19,06 g acetonitril sunt aduse într-un balon la temperatura ambientă și se adaugă de-a lungul a 2 min, 11,40 g (0,065 moli) (α -metoxi) metilenbenzofuran-2(3H)-onă, producând o creștere a temperaturii amestecului de reacție la circa 40°C. Amestecul de reacție este răcit la temperatura ambientă și se adaugă 7,45 g (0,05 moli) 4,6-diclorpirimidină pentru a da o soluție roșu-brună, care este încălzită la 60°C timp de 6,25 h. Solventul este îndepărtat prin distilare la 60°C/15 mm Hg presiune pentru a rămâne 21,85 g produs roșu semisolid. Analiza prin chromatografie gazoasă a produsului indică existența compusului dorit în concentrație de 55 % și a unui compus cu formula (I), în care R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt toti hidrogen, Z₁ este clor și W este (CH₃O)₂CHCHCO₂CH₃ în concentrație 2,5 %.

Produsul brut este recristalizat, utilizând acetat de izopropil pentru a da compusul dorit sub forma unui solid (p.t.

103...105°C), care este pur, așa cum indică cromatografia gazoasă.

Produsul solid dă următoarele date fizice: ^1H RMN (COCl₃, 250 MHz); δ 8,6(1H, s); 7,5(1H, s); 7,5 (1H, s); 7,2-7,5 (4H, m); 6,8(1H, s); 3,7 (3H, s); 3,6 (3H, s); ppm.

^{13}C RMN (COCl₃, 62,9 MHz); δ 170,6; 167,5; 161,8; 160,6; 158,5; 149,9; 132,8; 129,2; 126,1; 125,9; 121,9; 107,6; 106,9; 61,9; 51,5; ppm.

Spectroscopia de masă arată existența unui ion molecular la m/z 320.

Se dau, în continuare, exemple pentru prepararea materiilor prime.

A. Prepararea 3-(α -metoxi) metilenbenzofuran-2(3H)-onei.

- a) 10,2 benzofuran-2(3H)-onă, 30 ml anhidridă acetică și 12,1 g ortoformiat de trimetil sunt agitate la 100...105°C timp de 12 h. În tot acest timp, lichide cu puncte scăzute de fierbere sunt colectate, utilizând un aparat Dean și Stark.

Amestecul de reacție este lăsat să se răcească și este concentrat la presiune redusă, utilizând o temperatură a băii de apă de 60°C, pentru a da un solid brun. Acesta este dizolvat în 100 ml diclorometan și această soluție este spălată cu 2 x 50 ml apă și este concentrată sub presiune redusă, utilizând o baie de apă cu temperatura 60°C, pentru a da 13,5 g produs brut. O parte din acest produs brut se adaugă la produsul brut din experimente similare și produsul brut total este reluat în metanol și tratat cu cărbune activat. După aceasta, soluția metanolică este refluxată timp de 30 min, este răcită sub 10°C și este filtrată și rezidiul este spălat cu metanol rece. Rezidiul este uscat la 50°C sub vid pentru a da un solid aproape alb cu un punct de topire de 102...103°C.

Produsul prezintă date fizice: ^1H RMN (COCl₃, 250 MHz); 7,6(1H, s); 7,6-7,1 (4H, m); 4,15 (3H, s); ppm ^{13}C RMN (COCl₃, 62,9 MHz); 169,9; 160,1; 152,0; 128,3; 123,9; 123,0; 122,8; 110,4; 103,9; 63,9; ppm. MS: ion molecular m/z 176.

- b) 15,2 g acid O-hidroxifenil

acetic, 15 ml toluen și 5 ml acid acetic glacial sunt amestecate și încălzite timp de 4 h, timp după care nu mai există materie primă nedizolvată. În tot acest timp, se colectează 2,2 ml apă într-un aparat Dean și Starck. Amestecul de reacție este apoi răcit și lăsat peste noapte. Apoi se adaugă 40 ml anhidridă acetică la amestecul de reacție și solvenții cu punct de fierbere scăzut, în cea mai mare parte toluen, (100 ml) sunt îndepărtați prin distilare. După răcire sub 50°C, se adaugă 15,9 g ortoformiat de trimetil la amestecul de reacție care apoi este încălzit la 100...105°C timp de 20 h. Analiza prin cromatografie gazoasă arată că rămâne circa 5 % din materia primă. Amestecul de reacție este prelucrat și purificat ca la punctul (a).

- c) 10 g benzofuran-2(3H)-onă, 11,3 g acid O-hidroxifenilacetic, 60 ml anhidridă acetică și 23,7 g ortoformiat de trimetil sunt încălzite la 100...105°C timp de 14 h. În tot acest timp, unele produse volatile sunt colectate într-un aparat Dean și Stark. Analiza amestecului de reacție arată că mai există încă circa 5 % materie primă. Amestecul de reacție este concentrat sub presiune redusă, baie de apă la 70°C, pentru a da un produs brut (28,24 g). Aceasta este reunuit cu produs brut dintr-un experiment similar și este recristalizat din metanol pentru a da compusul numit.

- d) 7,95 g ortoformiat de trimetil, 25 ml anhidridă izobutirică și 7,6 g acid O-hidroxifenilacetic sunt amestecate și încălzite la 100°C timp de 19 h. De-a lungul acestei perioade, lichidele cu puncte de fierbere scăzute sunt colectate utilizând un aparat Dean-Stark. Amestecul de reacție este concentrat apoi la presiune redusă, utilizând o temperatură a băii de apă de 85°C, pentru a rămâne un ulei negru (8,64 g). Uleiul negru este reluat în 20 ml metanol fierbinte și la răcire acestă soluție dă compusul numit ca un produs cristalin (4,16 g).

B. Prepararea 3-((α -metoxi)-metilen)-5-clor-benzofuran-2(3H)-onei. 4 g (0,02 M) -5-clor-benzofuran-2(3H)-onă, 16,7 g (0,16 M) anhidridă acetică și

5

10

15

20

30

35

40

45

50

4,24 g ortoformiat de trimetil se încălzesc la 100°C timp de 2 h. După acest timp, amestecul de reacție este răcit la 20°C și apoi este concentrat sub presiune redusă, baie de apă la 70°C, pentru a da un produs brut sub forma unui gudron roșu încis (3,7 g).

Gudronul se dizolvă în 5 ml metanol fierbinte și soluția rezultată este lăsată să se răcească. Din această soluție cristalizează un solid.

Procedura de mai sus de dizolvare a produsului brut în metanol fierbinte și apoi de recoltare a solidului cristalin este repetată de două ori pentru a da compusul numit ca un solid brun-roșcat (0,3 g) cu un punct de topire de 128...130°C.

C. Prepararea 3-((α -metoxi)-metilen)-5-acetoxi-benzofuran-2(3H)-onei. 25 ml anhidridă acetică și 1 g (0,0067 M) 5-hidroxi-benzofuran-2(3H)-onă se agită la temperatura camerei, sub o atmosferă de azot, timp de 10 min. După acest timp, se adaugă 1,06 g (0,01 M) ortoformiat de trimetil și amestecul de reacție rezultat este încălzit la 100 (\pm) 5°C, timp de 12 h. Amestecul de reacție este lăsat apoi să se răcească la temperatura camerei și din amestec separă un solid roz.

Amestecul de reacție este concentrat sub presiune redusă, baie de apă la 70°C, pentru a rămâne un reziduu conținând un solid roz. Solidul roz este dizolvat în 50 ml diclorometan și soluția rezultată este spălată cu 50 ml apă rece. Stratul organic este apoi concentrat sub presiune redusă, baie de apă la 70°C, pentru a rămâne compusul dorit sub forma unor cristale roz sub formă de ace (1,15 g) cu un punct de topire de 206...210°C. ^1H RMN [COCl₃, 250 MHz]; 7,6(1H, s); 7,4-6,9 (3H, m); 4,2 (3H, s); 2,3 (3H, s) ppm. ^{13}C RMN [COCl₃, 100,6 MHz]; 169,8; 169,5; 160,7; 149,0; 123,2; 121,0; 116,3; 110,6; 103,4; 63,8; 21,1 ppm.

D. Prepararea 3-((α -etoxy)-metilen)-benzofuran-2(3H)-onei. 6,7 g (0,05 M) benzofuran-2(3H)-onă se dizolvă în 40 g toluen sub o pătură de azot, la 20...25°C. Se adaugă 12,15 g (0,075

M) acetat de dietoximetil și soluția de reacție este încălzită la 100...105°C, cu îndepărțarea distilativă a produselor secundare cu punct de firbere scăzut, timp de 28 h. Toluenul și acetatul de dietoximetil nereactionat sunt distilate pentru a rămâne 9,53 g produs solid galben care este cristalizat din metanol și este uscat la 50°C pentru a da compusul dorit ca un solid cu punct de topire 101...102°C.

E. Prepararea 3-formilbenzofuran-2(3H)-onei. Un amestec din 20 g tetrahidrofuran și 4,05 g (0,075 M) metoxid de sodiu, sub o pătură de azot, este răcit la 15°C. De-a lungul a 5 min, se adaugă 6,7 g (0,05 M) benzofuran-2(3H)-onă în timp ce temperatura reacției este menționată sub 30°C. Amestecul este răcit la 15...20°C și se adaugă 3,9 g (0,065 M) formiat de metil în 5 g tetrahidrofuran de-a lungul a 2 h și amestecul de reacție este apoi agitat timp de 16 h. Suspensia galbenă rezultată este adăugată la 50 g apă și soluția este acidulată la pH 25 aproximativ 4, utilizând acid clorhidric 36 %. Compusul dorit este extras cu 2 x 65 g diclorometan. Extractele sunt combinate și spălate cu 50 g apă. Distilarea diclorometanului duce la obținerea unui produs, 30 în stare brută, sub forma unui solid ceros (7,41 g).

Confirmarea că produsul din acest exemplu este 3-formilbenzofuran-2(3H)-onă este obținută comparând cromatografiile lichide ale produsului din acest exemplu cu aceea a unei probe preparate și analizate anterior de 3-formilbenzofuran-2(3H)-onă.

F. Prepararea 3-(α-hidroxi) metilenbenzofuran-2(3H)-onei din 3-(α-metoxi) metilenbenzofuran-2(3H)-onă. 4,5 g (0,05 moli) soluție apoasă 47 % de hidroxid de sodiu se adaugă la o suspensie din 8,8 g (0,05 moli) 3-(α-metoxi)methylenbenzofuran-2(3H)-onă în 50 g apă.

Amestecul de reacție este agitat la temperatură camerei timp de 2 h și este acidulat la pH aproximativ 4 cu acid clorhidric 36 %. Un solid este colectat prin filtrare, este spălat cu apă și uscat la 50°C pentru a da compusul numit, 7,8

g, p.t. 168...170°C.

¹H RMN (COCl₃, 250 MHz); 8,1 (1H, t); 7,6(2H, q); 7,1...7,3 (3H, p); ppm.

G. Prepararea sării de sodiu a 3-(α-hidroxi)methylenbenzofuran-2(3H)-onei din 3-(α-metoxi) metilenbenzofuran-2(3H)-onă. 4,5 g (0,05 moli) soluție apoasă 47 % de hidroxid de sodiu se adaugă la o suspensie din 8,8 g (0,05 moli) 3-(α-metoxi)methylenbenzofuran-2(3H)-onă în 50 g apă.

Amestecul de reacție este agitat timp de 2 h la temperatură camerei după care prin filtrare este colectat un solid. Solidul este spălat cu 10 g tetrahidrofuran și este uscat la 50°C pentru a da 7,1 g produs dorit, punct de topire 300°C. ¹H RMN (DMSO, 250 MHz); δ9,4 (1H, s); 7,5(1H, d); 6,7-7,0 (3H, m); ppm. ¹³C RMN (DMSO, 62,9 MHz); δ178,3; 172,7; 160,7; 147,6; 129,8; 121,7; 119,6; 117,3; 107,6; 91,2; ppm.

H. Prepararea sării de potasiu a 3-(α-hidroxi)methylenbenzofuran-2(3H)-onei din 3-(α-metoxi) metilenbenzofuran-2(3H)-onă. 1,73 g (0,026 moli) hidroxid de potasiu 85 % se adaugă la o suspensie din 4,4 g (0,025 moli) 3-(α-metoxi) methylenbenzofuran-2(3H)-onă în 100 g apă.

Amestecul de reacție este agitat timp de 2 h la temperatură ambientă. Apa este distilată la 60°C, la presiune redusă pentru a rămâne compusul dorit sub forma unui solid acer, este uscat la 60°C, 4,7 g, p.t. = 300°C. ¹H RMN (DMSO, 250 MHz); δ9,3 (1H, s); 7,5(1H, d); 6,6-6,9 (3H, m); ppm. ¹³C RMN (DMSO, 62,9 MHz); δ178,3; 172,7; 160,7; 147,6; 129,8; 121,7; 119,6; 117,3; 107,6; 91,2; ppm.

I. Prepararea 3-(α-hidroxi) methylenbenzofuran-2(3H)-onei din sarea sa de sodiu. 4,0 g (0,04 moli) acid clorhidric 36 % se adaugă la o suspensie din 6,4 g (0,035 moli) sare de sodiu a 3-(α-hidroxi)methylenbenzofuran-2(3H)-onei în 50 g apă. Amestecul de reacție este agitat la temperatură camerei timp de 1 h, după care un solid este colectat prin filtrare; solidul se spălă cu 10 g apă și se usucă la 50°C, pentru a da compusul dorit

(p.t.=168...170°C). ^1H RMN (DMSO, 250 MHz); δ 8,1(1H, s); 7,6(1H, d); 7,1-7,3 (3H, m); ppm. ^{13}C RMN (DMSO, 62,9 MHz); δ 169,7; 160,0; 150,5; 127,0; 123,8; 123,5; 122,0; 109,9; 100,4; ppm.

J. Prepararea 3-(α -metoxii) metilenbenzofuran-2(3H)-onei din 3-(α -hidroxi) metilenbenzofuran-2(3H)-onă. 4,9 g (0,03 molii) 3-(α -hidroxi) metilbenzofuran-2(3H)-onă sunt încălzite la reflux în metanol conținând o picătură de acid sulfuric 98 % timp de 5 h. Solventul este distilat la 60°C, la presiune redusă, rămânând 5,3 g reziduu care este identificat ca fiind compusul dorit prin comparare cu cromatografiile gazoase ale reziduului și ale unei probe preparate anterior din compusul numit p.t., cristale din metanol = 102...103°C. ^1H RMN (CDCl₃, 250 MHz); δ 7,6 (1H, s); 7,1-7,3(3H, m); 4,2 (3H, m); ppm.

K. Recuperarea 3-(α -metoxii) metilenbenzofuran-2(3H)-onei dintr-un amestec de compuși chimici, prin intermediul 3-(α -hidroxi)metilenbenzofuran-2(3H)-onei izolate. 0,56 g (7,0 molii) hidroxid de sodiu apos 47 % se adaugă la 1,1 g (7,0 molii) 3-(α -metoxii)metilenbenzofuran-2(3H)-onă conținând un amestec de compuși chimici, suspendat în 200 g apă. Amestecul de reacție este agitat timp de 3 h la temperatură ambientă și este filtrat. Filtrele sunt acidulate la pH de aproximativ 4 cu acid clorhidric 36 % și produsul solid este filtrat și uscat la 60°C. Produsul solid (0,8 g) este încălit la reflux în metanol care conține o picătură de acid sulfuric 98 % timp de 4 h. Solventul este distilat la 40°C, la presiune redusă, rămânând 0,9 g produs dorit sub formă solidă, punct de topire, cristale din metanol, 102...103°C. ^1H RMN (CDCl₃, 250 MHz); δ 7,6 (1H, s); 7,1-7,3(3H, m); 4,2 (3H, m); ppm.

L. Recuperarea 3-(α -metoxii) metilenbenzofuran-2(3H)-onei dintr-un amestec de compuși chimici, prin intermediul 3-(α -hidroxi)metilenbenzofuran-2(3H)-onei izolate. 8,5 g (7,0 molii) hidroxid de sodiu apos 47 % se adaugă la 3-(α -metoxii) metilenbenzofuran-2(3H)-

5

onă, conținută într-un amestec de compuși chimici, în 20 g xilen. Amestecul de reacție este agitat la temperatură ambientă timp de 24 h și produsul este colectat prin filtrare. Produsul solid este spălat cu 10 g apă și 8 g xilen și este uscat. Cele 10 g de produs sunt suspendate în 50 g apă și se acidulează la pH aproximativ 1 cu acid clorhidric 36 %. Produsul se colectează prin filtrare și este uscat. Cele 7,5 g produs sunt încălzite la reflux în 40 g metanol care conține o picătură de acid sulfuric 98 % timp de 8 h. Prin distilarea solventului la presiune redusă, este izolat produsul dorit, punct de topire, cristale din metanol, 102...103°C. ^1H RMN (CDCl₃, 250 MHz); δ 7,6 (1H, s); 7,1-7,3(3H, m); 4,2 (3H, m); ppm.

M. Prepararea sării de calciu a 3-(α -hidroxi)metilenbenzofuran-2(3H)-onei dintr-un amestec de compuși chimici, prin intermediul 3-(α -metoxii) metilenbenzofuran-2(3H)-onă. 4,9 g (0,03 molii) 3-(α -metoxii)metilenbenzofuran-2(3H)-onă se adaugă la 1,12 g (0,02 molii) oxid de calciu în 750 g apă. Amestecul de reacție este agitat la temperatură ambientă timp de 3 h după care prin filtrare este colectat un solid. Solidul este spălat cu 25 g apă și este uscat la 50°C pentru a da produsul dorit, 3,3 g, p.t.=270°C, descompunere. ^1H RMN (DMSO, 250 MHz); δ 9,2 (1H, s); 7,5 (1H,d); 6,7-7,0 (3H, m); ppm.

N. Prepararea 3-(α -hidroxi)-melenbenzofuran-2(3H)-onei din sarea sa de calciu. 2,0 g acid clorhidric 36 % se adaugă la 3 g (0,015 molii) suspensie de sare de calciu a 3-(α -hidroxi) metilenbenzofuran-2(3H)-onei în 25 g apă. Amestecul de reacție este agitat la temperatură ambientă timp de 2 h după care prin filtrare este colectat un solid. Solidul este spălat cu 10 g apă și este uscat la 50°C pentru a da 2,3 g produs dorit, punct de topire 169...171°C. ^1H RMN (DMSO, 250 MHz); δ 8,1 (1H, s); 7,6 (1H,d); 7,1-7,3 (3H, m); ppm.

O. Acest exemplu ilustrează prepararea unui compus cu formula (V), în care Z₁ este clor. O soluție toluenică conținând 1,08 g compus cu formula (V),

RO 111078 B1

39

în care Z_1 este clor, și 5,68 g compus cu formula (IV), în care Z_1 este clor, este tratată cu 0,285 g acid *para*-toluen-sulfonic. Amestecul este încălzit la 85...90°C timp de 5 h, la vid de 130-220 mm Hg pentru a distila metanolul format în reacție. Toluenul este distilat la 80°C sub un vid de 15 mm Hg pentru a se obține produsul, care analizat prin cromatografie lichidă comparativ cu 10 probe standard cunoscute și rezultă că,

În tabelul 1, sunt utilizate următoarele abrevieri:

- gc = cromatografie gazoasă;
- NaOMe = metoxid de sodiu;
- DCP = 4,6-diclorpirimidină;
- FUR = 3-(α -metoxi)metilenbenzofuran-2(3H)-onă;
- MeOH = metanol;
- MeAc = acetat de metil;
- Xyl = xilen;
- Tol = toluen;
- MeBut = butirat de metil;
- TButE = eter-*tert*-butiric;
- CCl_4 = tetrachlorură de carbon;
- DEM = dietoximetan;
- MIBK = metilizobutin cetonă;
- THF = tetrahidrofuran;
- DEE = dietil eter;
- ACN = acetonitril;
- Pyr = piridină.

conține 6,23 g compus dorit.

Preparările compușilor cu formula (I), în care W este $(CH_3O)_2CHCHCO_2CH_3$ (A) sau $CH_3O.CH=CCO_2CH_3$, (B); X este oxigen și R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt toți hidrogen, și Z_1 este clor, sunt listate în tabelul 1. Condițiile în care au fost conduse preparările și rezultatele lor sunt de asemenea în tabelul 1.

40

Tabelul 1

Rapoarte molare solvent	Produs				t°C	Rapoarte prin gc		
	MeOH	FUR	NaOMa	DCP		(A)	:	(B)
MeOH	10	1	2	2	20	97,0	:	3,0
MeOH	10	10	6	6	20	93,0	:	4,0
MeAc	4,4	1,3	1,2	1	20	92,3	:	7,7
Xyl	4,4	2	1,1	1	5	91,9	:	8,1
Xyl	4,4	2	1,1	1	20	91,8	:	8,2
MeAc	4,4	1,3	1,1	1	20	87,5	:	12,5
Tol	1	1	1	1	20	84,8	:	15,2
McBut	1	1	1	1	20	84,5	:	17,5
TbutE	1	1	1	1	20	82,5	:	17,5
MeAc	1,45	1	1,5	1,6	20	82,1	:	17,9

RO 111078 B1

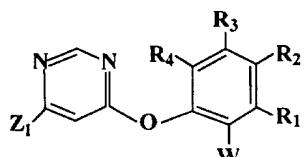
41

42

MeOH	10	1,3,	1	1	20	81,8	:	18,2
Xyl	2	1,3	1,1	1	20	81,4	:	18,6
MeAc	1,1	1,3	1,1	1	20	81,1	:	18,9
MeAc	1,45	1	1,5	1,6	20	80,5	:	19,5
MeAc	1,45	1	1,5	1,6	20	80,4	:	19,6
CCl ₄	1	1	1	1	20	80,4	:	19,7
DEM	1	1	1	1	20	80,0	:	20,0
MIBK	1	1	1	1	20	79,5	:	20,5
MeAc	1	1	1	1	20	79,4	:	20,6
THF	8	1	2	2	20	79,0	:	21,0
DEE	1	1	1	1	20	78,2	:	21,8
THF	8	1	2	2	20	78,1	:	21,9
THF	1,3	1	1,3	1,3	20	77,5	:	22,5
MeAc	1	1	1	1	20	77,5	:	22,5
MeAc	1	1	1	1	20	75,5	:	22,5
Tol	2	1,3	1,1	1	45	75,7	:	24,3
THF	1	1	1	1	20	75,6	:	24,4
THF	12	1	3	3	20	75,5	:	24,5
MeAc	1	1	1	1	20	75,5	:	24,5
MeAc	1,35	1	1,35	1,35	20	75,4	:	24,6
THF	1	1	1	1	20	75,2	:	24,8
MeOH	10	1	1	1	20	74,5	:	25,8
ACN	1	1	1	1	20	74,1	:	25,9
THF	0,9	1	0,9	0,9	20	72,1	:	27,9
MeAc	1,1	1,3	1,1	1	20	69,1	:	30,9
THF	1	1	1	1	50	61,5	:	38,5
MeAc	1	1,3	1,1	1	65	60,1	:	39,9
Pyr	1	1	1	1	20	45,2	:	54,8
ACN	1	1,3	1,1	1	65	43,1	:	56,9
Tol	1	1,3	1,1	1	60	41,9	:	58,1
ACN	1	1,3	1,1	1	45	32,7	:	67,3

Revendicări

1. Procedeu pentru prepararea unor derivați ai 3-(α -metoxi)-metilenbenzofuranonelor cu formula generală (I):

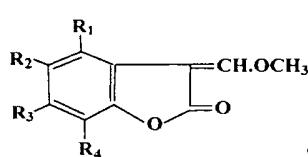


(I)

5

10

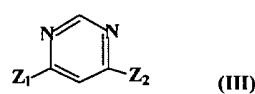
în care: W este $(CH_3O)_2CH \cdot CHCO_2CH_3$ sau $CH_3OCH=CHO_2CH_3$, Z este un atom de halogen și R₁, R₂, R₃ și R₄ sunt în mod independent hidrogen, alchil cu 1...4 atomi de carbon sau alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, **caracterizat prin aceea că** se tratează compusii cu formula generală (II):



(II)

20

în care: X, R₁, R₂, R₃ și R₄ au semnificațiile de mai sus, cu un compus cu formula ROCH₃, în care R este un metal; și tratarea compusului obținut cu un compus cu formula (III):



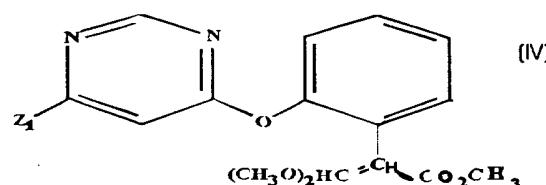
(III)

25

30

în care: Z₁ și Z₂ sunt atomi de halogen, în prezență de metanol.

2. Procedeu pentru prepararea unor derivați de 3-(α -metoxi)-metilbenzofuranone cu formula generală (IV):

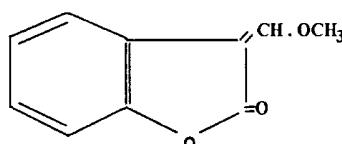


(IV)

40

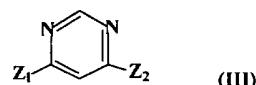
45

în care: Z₁ este un atom de halogen, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** se tratează un compus de formula (X):



(X)

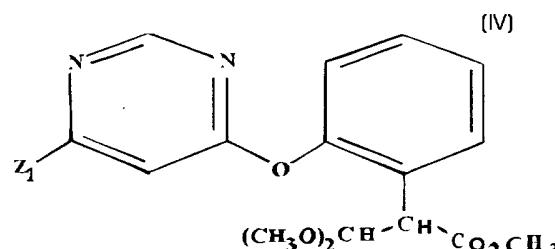
cu un compus de formula (III):



(III)

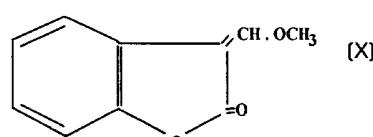
în care: Z₁ este aşa cum a fost definit mai sus și Z₂ este un atom de halogen, în prezență unui anion metoxid, și în mod optional, a unei alte baze adecvate.

3. Procedeu pentru prepararea unor derivați de 3-(α -metoxi)-metilbenzofuranone cu formula generală (IV):



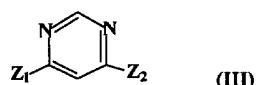
(IV)

în care: Z₁ este un atom de halogen, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** se tratează un compus de formula (X):



(X)

cu un compus de formula ROCH₃, în care R este un metal, și în mod optional, cu o altă bază adecvată; și în prezență de metanol, și tratarea compusului de mai sus cu un compus cu formula (III):

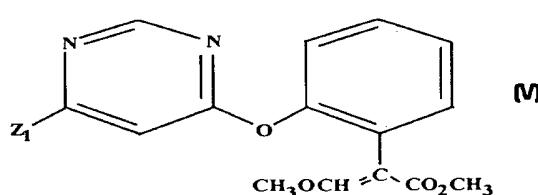


(III)

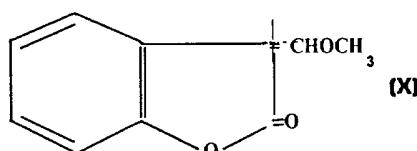
în care: Z₁ este aşa cum este definit ca mai sus și Z₂ este un atom de hidrogen.

4. Procedeu pentru prepararea unor derivați de 3-(α -metoxi)-metilbenzofuranone cu formula generală (IV) compus de formula (V):

45

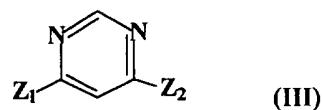


În care: Z_1 este un atom de halogen, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** se tratează un compus de formula (X):



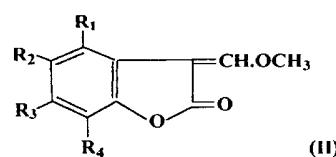
cu un compus de formula $ROCH_3$, în care R este un metal, și în mod optional, cu o altă bază adecvată; și în prezență de metanol, și tratarea compusului de mai sus cu un compus cu formula (III):

46



în care: Z_1 este definit ca mai sus, și Z_2 este un atom de halogen.

5. Intermediari pentru realizarea procedeului de preparare a 3-(α -metoxi)-metilen-benzofuranonelor, **caracterizați prin aceea că** au formula generală (II):



în care: R_1 , R_2 , R_3 și R_4 sunt independent hidrogen, halogen, alchil cu 1...4 atomi de carbon, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, acetoxi sau acil, dar nu sunt toți hidrogen.

Președintele comisiei de examinare: **chim. Ștefan Rodica**
Examinator: **ing. Orășeanu Cornelia**