

ΤΕΧΝΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ"ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΩΣΗΣ
ΤΥΠΟΥ ΑΜΙΝΟΒΕΝΖΟΠΥΡΑΝΙΟΥ"

Τίτλος →

Τεχνικό Πεδίο
στο οποίο
αναφέρεται η
Εφεύρεση →

5 Τεχνικό πεδίο

Η παρούσα εφεύρεση σχετίζεται με διεργασία στην οποία χρησιμοποιείται ένωση τύπου 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανίου η οποία φέρει νιτρο ομάδα στο βενζολικό δακτύλιο και στην οποία από αυτήν την ένωση παράγεται η αντίστοιχη ένωση τύπου αμινοβενζοπυρανίου. Οι ενώσεις τύπου αμινοβενζοπυρανίου είναι χρήσιμες ως ενδιάμεσα για τη σύνθεση π.χ. αντι-ινιδισμικών μέσων (δείτε JP-A-2001-151767) ή υποτασικών μέσων (π.χ., J. Med. Chem., 1983, Vol. 26, No. 11, 1582-1589).

Τεχνική υποβάθρου

Στάθμη
Προηγούμενης
Τεχνικής και
Αξιολόγηση
αυτής →

- 15 Ως μέθοδος παραγωγής ένωσης τύπου αμινοβενζοπυρανίου, είναι γνωστή μία μέθοδος αναγωγής της αντίστοιχης ένωσης τύπου νιτροβενζοπυρανίου με σίδηρο (δείτε, για παράδειγμα GB 1,121,307). Η μέθοδος εν τούτοις συνεπάγεται μεγάλη ποσότητα αποβλήτων σιδήρου και περαιτέρω έχει την τάση να προκαλεί βλάβη στους αντιδραστήρες. Επιπλέον, η μέθοδος εμφανίζει μειονεκτήματα λόγω διαδικασιών (διήθηση, μεταφορά, ανάδευση ή έκπλυση), και επομένως εμφανίζει
- 20 πολλά προβλήματα όσον αφορά την εφαρμογή της στην παραγωγή φαρμακευτικών μέσων ή φαρμακευτικών ενδιάμεσων για τα οποία απαιτείται υψηλό επίπεδο ελέγχου ποιότητας. Περαιτέρω, παρότι προτείνεται η αναγωγή υδραζίνης μέσω χρήσης $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ και ενεργού άνθρακα ως καταλύτη (J. Org. Chem., Vol. 50, No. 25, 5092 (1985)) και η αναγωγή με κασσίτερο (Sn)-
- 25 υδροχλωρικό οξύ (Org. Syn. Coll., Vol. 1, 455 (1941)), οι μέθοδοι αυτές εμφανίζουν προβλήματα από την άποψη της εκλεκτικότητας ή τοξικότητας της αντίδρασης.

- Εάν απλά απαιτείται αναγωγή της νιτρο ομάδας, είναι γνωστές κάποιες μέθοδοι όπως καταλυτική αναγωγή ή τα όμοια, στις οποίες ένωση τύπου 2,2-
- 30 διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανίου, ως υπόστρωμα, περιέχει ολεφινικούς δεσμούς, και απαιτείται υψηλή εκλεκτικότητα με τους δεσμούς. Ομοίως, υψηλή εκλεκτικότητα με ολεφινικούς δεσμούς απαιτείται στην αναγωγή υδραζίνης μέσω χρήσης $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ και ενεργού άνθρακα ως καταλύτη. Η EP 488107 A2 γνωστοποιεί μέθοδο



**Πλεονεκτήματα
της Εφεύρεσης**

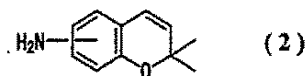


για την παρασκευή 6-αμινο-2,2-διμεθυλο-2H-1-βενζοπυρανίου μέσω αναγωγής 6-νιτρο-2,2-διμεθυλο-2H-βενζοπυρανίου με χρήση SnCl₂ εντός αιθανόλης.

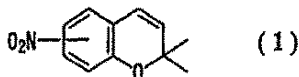
Οι παρόντες εφευρέτες, ως αποτέλεσμα εκτενούς έρευνας, βρήκαν μία μέθοδο για την παραγωγή ένωσης τύπου αμινοβενζοπυρανίου, η οποία έχει υψηλή εκλεκτικότητα με ολεφινικούς δεσμούς, παρέχει τις επιθυμητές ενώσεις σε υψηλή απόδοση, και περαιτέρω χρειάζεται απλή διαδικασία τελικής επεξεργασίας, οδηγεί σε λίγες άχρηστες ύλες ενώ δεν έχει ούτε επίδραση πάνω στους αντιδραστήρες, και περάτωσαν συνεπώς της παρούσας εφεύρεσης.

Γνωστοποίηση της εφεύρεσης

10 Συγκεκριμένα, η παρούσα εφεύρεση σχετίζεται με μέθοδο για την παραγωγή ένωσης τύπου αμινοβενζοπυρανίου του τύπου (2)



χαρακτηριζόμενη από αναγωγή νιτρο ομάδας υφιστάμενης σε ένωση τύπου 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανίου του τύπου (1)

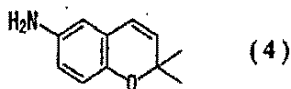


15

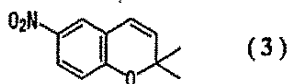
με υδραζίνη με την παρουσία μεταλλικού καταλύτη, όπου το μέταλλο στο μεταλλικό καταλύτη είναι λευκόχρυσος ή παλλάδιο.

Ειδικότερα, η παρούσα εφεύρεση σχετίζεται με τη μέθοδο για την παραγωγή ένωσης τύπου αμινοβενζοπυρανίου που παρουσιάστηκε παραπάνω, όπου το 6-αμινο-2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυράνιο του τύπου (4)

20



ως ένωση τύπου αμινοβενζοπυρανίου του τύπου (2) παράγεται μέσω αναγωγής νιτρο ομάδας υφιστάμενης στο 2,2-διμεθυλο-6-νιτρο 2H-1-βενζοπυράνιο του τύπου (3)



25

ως η ένωση τύπου 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανίου του τύπου (1) με υδραζίνη με την παρουσία μεταλλικού καταλύτη, όπου το μέταλλο στον μεταλλικό καταλύτη είναι λευκόχρυσος ή παλλάδιο.



Μία προτιμώμενη εφαρμογή της παρούσας εφεύρεσης σχετίζεται με τη μέθοδο για την παραγωγή ένωσης τύπου αμινοβενζοπυρανίου όπως παρουσιάστηκε, όπου το μέταλλο στο μεταλλικό καταλύτη είναι λευκόχρυσος.

Μία άλλη προτιμώμενη εφαρμογή της παρούσας εφεύρεσης σχετίζεται με τη μέθοδο για την παραγωγή ένωσης τύπου αμινοβενζοπυρανίου όπως παρουσιάστηκε, όπου η υδραζίνη χρησιμοποιείται σε ποσότητα 2 έως 5 μοριακών ισοδυνάμων προς 1 μοριακό ισοδύναμο της ένωσης 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανίου.

Βέλτιστος τρόπος πραγματοποίησης της εφεύρεσης

Ως μεταλλικός καταλύτης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας αριθμός καταλυτικών συστημάτων, μέσω συνδυασμού των χρησιμοποιούμενων μετάλλων, φορέων, προσθέτων και των ομοίων.

Τα χρησιμοποιούμενα μέταλλα είναι λευκόχρυσος και παλλάδιο, και κατά περαιτέρω προτίμηση ο λευκόχρυσος.

Φορείς αποτελούν μεταξύ άλλων η πηκτή διοξειδίου πυριτίου, οξείδιο αργιλίου, οξείδιο χρωμίου, διατομική γη, ενεργοποιημένη γη, C (ενεργός άνθρακας), BaSO₄, CaCO₃, SrCO₃, κίσηρη και διάφορα ρινίσματα χάλυβα, κλπ.

Πρόσθετα αποτελούν μεταξύ άλλων τα Ba(OH)₂ και CaCO₃, κλπ.

Ειδικότεροι καταλύτες αποτελούν μεταξύ άλλων οι καταλύτες λευκοχρύσου όπως PtO₂, PtO₂-C, PtS₂, PtS₂-C, Pt-C, Pt-S σκόνη άνθρακα και Pt-διατομική γη, κλπ., καταλύτες παλλαδίου όπως PdO, μαύρο παλλάδιο, Pd-C, Pd-BaSO₄, Pd-CaCO₃, Pd-SrCO₃, Pd-πηκτή διοξειδίου πυριτίου, Pd-CaCO₃-Pd(OAc)₂ (καταλύτης Lindlar) και Pd-BaSO₄-κινολίνη, κλπ. Οι παραπάνω αναφερόμενοι καταλύτες επιλέγονται καταλλήλως σύμφωνα με την αντιδραστικότητα, και μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνη ή σε μείγμα.

Προτιμώμενοι καταλύτες είναι Pt-C, Pt-S σκόνη άνθρακα και Pd-C, και κατά περαιτέρω προτίμηση Pt-C.

Η χρησιμοποιούμενη ποσότητα του μεταλλικού καταλύτη ποικίλει ανάλογα με το είδος του καταλύτη, και γενικά είναι 1 έως 100 %κ.β. με βάση την ένωση τύπου 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανίου (1) ως πρώτη ύλη, και κατά προτίμηση 3 έως 20 %κ.β. από την άποψη του κόστους παραγωγής.

Για παράδειγμα, στην περίπτωση που χρησιμοποιείται 2% Pt-C (προϊόν που περιέχει 50% ύδωρ), προτιμάται από την άποψη του κόστους παραγωγής η χρήση του καταλύτη σε ποσότητα 3 και 20 %κ.β. (0,03 έως 0,2 %κ.β. στην



ποσότητα Pt). Επιπλέον, για παράδειγμα, στην περίπτωση που χρησιμοποιείται 5% Pd-C (προϊόν που περιέχει 50% ύδωρ), προτιμάται από την άποψη του κόστους παραγωγής η χρήση του καταλύτη σε ποσότητα 3 και 20 %κ.β. (0,075 έως 0,5 %κ.β. ως προς την ποσότητα Pd).

- 5 Εν τω μεταξύ, στην περίπτωση που ο μεταλλικός καταλύτης είναι υδατούχο προϊόν, η χρησιμοποιούμενη ποσότητα του καταλύτη σημαίνει ποσότητα του υδατούχου προϊόντος (δηλαδή ποσότητα του νοτισμένου προϊόντος).

10 Η υδραζίνη που χρησιμοποιείται στην παρούσα εφεύρεση είναι υδατούχο προϊόν (για παράδειγμα, μονοένυδρη υδραζίνη, 80% προϊόν, κλπ.) από την άποψη της χημικής ασφάλειας. Το περιεχόμενο ύδατος δεν υπόκειται σε ιδιαίτερο περιορισμό, και κατά προτίμηση -από την άποψη της αποτελεσματικότητας* παραγωγής και της αποτροπής της καταβύθισης πρώτης ύλης- η μονοένυδρη υδραζίνη χρησιμοποιείται σε συγκέντρωση 40 έως 98%.

- 15 Η χρησιμοποιούμενη ποσότητα υδραζίνης είναι γενικά 0,2 έως 20 μοριακά ισοδύναμα προς 1 μοριακό ισοδύναμο της ένωσης τύπου 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανό (1), και κατά προτίμηση 2 έως 5 ισοδύναμα από την άποψη της ασφάλειας χειρισμού και του κόστους παραγωγής.

20 Οι διαλύτες που χρησιμοποιούνται στην αντίδραση είναι κατά προτίμηση αλκοολικοί διαλύτες όπως μεθανόλη, αιθανόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη και τα όμοια, αιθέρες σχετικώς αναμειξίμοι με το ύδωρ, όπως διοξάνιο ή τετραϊδροφουράνιο. Οι διαλύτες εν τούτοις δεν περιορίζονται μόνο σ'αυτούς. Επιπροσθέτως μπορούν να χρησιμοποιηθούν και μεικτοί διαλύτες, προτιμάται δε μεικτός διαλύτης μεθανόλης και αιθανόλης.

- 25 Η χρησιμοποιούμενη ποσότητα του διαλύτη είναι κατά προτίμηση 1 έως 100 φορές, κατά προτίμηση 2 έως 20 φορές εκείνη της ένωσης τύπου 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανό (1) ως πρώτη ύλη.

30 Η θερμοκρασία αντίδρασης δεν υπόκειται γενικά σε περιορισμό, καθώς εξαρτάται από το είδος ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα του καταλύτη. Για παράδειγμα, στην περίπτωση που ως μεταλλικός καταλύτης χρησιμοποιείται Pd-C, η θερμοκρασία γενικά είναι -20 έως 80°C, και κατά προτίμηση 10 έως 40°C από την άποψη της ταχύτητας και της εκλεκτικότητας αντίδρασης. Επιπλέον, για παράδειγμα στην περίπτωση που ως μεταλλικός καταλύτης χρησιμοποιείται Pt-C,



η θερμοκρασία γενικά είναι 0 έως 120°C, και κατά προτίμηση 30 έως 80°C από την άποψη της ταχύτητας και της εκλεκτικότητας αντίδρασης.

Επίσης, ο χρόνος αντίδρασης γενικά δεν είναι καθορισμένος, καθώς εξαρτάται από την ποσότητα καταλύτη, τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα υδραζίνης, τη θερμοκρασία αντίδρασης και τα όμοια. Γενικά, ο χρόνος αντίδρασης κυμαίνεται από 0,25 έως 24 ώρες.

Στο μεταξύ, η ένωση τύπου αμινοβενζοπυρανίου του προϊόντος αντίδρασης μπορεί να ληφθεί μέσω διήθησης του διαλύματος αντίδρασης, απόσταξης του διαλύτη, και στη συνέχεια ειχχύλισης με σύστημα τολουολίου-ύδατος, και εκ νέου απόσταξης του διαλύτη της οργανικής φάσης.

Επιπλέον, το προϊόν μπορεί να καθαριστεί μέσω χρωματογραφίας στήλης, και περαιτέρω το προϊόν που λαμβάνεται μέσω ακετυλίωσης της υφιστάμενης αμινομάδας μπορεί να απομονωθεί μέσω κρυστάλλωσης.

Εν τω μεταξύ, ο μεταλλικός καταλύτης που χρησιμοποιείται στη μέθοδο σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση μπορεί να ανακτηθεί με απλή διεργασία όπως διήθηση και τα όμοια. Επιπροσθέτως, καθώς ο ανακτώμενος μεταλλικός καταλύτης μπορεί να χρησιμοποιηθεί εκ νέου, η μέθοδος της παρούσας εφεύρεσης είναι οικονομική από βιομηχανική πλευρά.

Στη συνέχεια, η παρούσα εφεύρεση περιγράφεται λεπτομερώς μέσω παραδειγμάτων τα οποία δεν είναι περιοριστικά για την εφεύρεση.

Στο μεταξύ, το εκατοστιαίο ποσοστό σχετικού εμβαδού HPLC μετρήθηκε υπό τις ακόλουθες αναλυτικές συνθήκες:

Στήλη: L-Column ODS (από Chemicals Evaluation Research Institute, Japan).

Διαλύτης ανάπτυξης: MeCN:υδατικό διάλυμα 0,01 M AcONH₄ = 45:55 (v/v).

Μήκος κύματος UV: 254 nm.

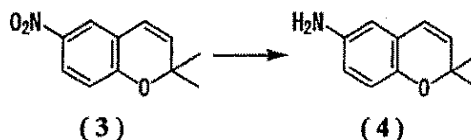
Ταχύτητα ροής: 1 mL/min.

Θερμοκρασία στήλης: 40°C.

Χρόνος ανάλυσης: 60 λεπτά.



Παράδειγμα 1 (Παραγωγή 6-αμινο 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανίου (4))



Δέκα γραμμάρια (10 g, 48,7 mmol) 2,2-διμεθυλο 6-νιτρο 2H-1-βενζοπυρανίου (3) διαλύθηκαν σε 6,0 g αιθανόλης υπό θέρμανση. Μετά από ψύξη στους 35°C, σ' αυτό προστέθηκαν 0,6 g 2% Pt-C (προϊόν που περιέχει 50% ύδωρ), και προστέθηκαν κατά σταγόνες 5,85 g (117,0 mmol) μονοένυδρης υδραζίνης (98% προϊόν) (η κατά σταγόνες προσθήκη συνεχίστηκε για 30 λεπτά) υπό έλεγχο της εσωτερικής θερμοκρασίας στους 40°C και κάτω. Μετά την περάτωση της κατά σταγόνες προσθήκης, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε 10 θερμοκρασία 40 έως 45°C για 6 ώρες. Το ληφθέν διάλυμα ψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, και στη συνέχεια προστέθηκαν σ' αυτό 10,0 g ύδατος και το ληφθέν διάλυμα διηθήθηκε μέσω κελίτη. Ο κελίτης εκπλύθηκε με 20,0 g αιθανόλης που περιείχε 80% ύδωρ, και η πλύση μαζί με το διήθημα υποβλήθηκαν σε απόσταξη διαλύτη. Το υπόλειμμα εκχυλίστηκε με 40,0 g τολουολίου και 20,0 g ύδατος. Μετά το διαχωρισμό των φάσεων, η υδατική φάση εκχυλίστηκε με 20,0 g τολουολίου και πάλι. Οι φάσεις τολουολίου συνδυάστηκαν, εκπλύθηκαν με 20,0 g ύδατος και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε απόσταξη διαλύτη για τη λήψη ακάθαρτου προϊόντος της επιθυμητής ένωσης (4).

Στο μεταξύ, ακάθαρτο προϊόν του 6-αμινο 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανίου που συντέθηκε ξεχωριστά σύμφωνα με όμοια διαδικασία καθαρίστηκε μέσω χρωματογραφίας πηκτής διοξειδίου πυριτίου (μέσο έκλουσης: οξικός αιθυλεστέρας/n-εξάνιο = 1/1 (v/v)) και με χρήση του ληφθέντος προϊόντος λήφθηκαν οι ακόλουθες φυσικές ιδιότητες:

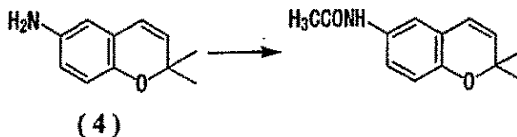
Εμφάνιση: κίτρινο έλαιο

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,40 (6H, s), 3,36 (2H, br s), 5,61 (1 H, d, J=9,6 Hz), 6,24 (1 H, d, J=9,6 Hz), 6,38 (1H, d, J=2,8 Hz), 6,48 (1 H, dd, J=2,8 Hz, 8,3 Hz), 6,62 (1H, d, J=8,5 Hz)

MS (m/z): 175 (M⁺), 160 (M-NH).



Παράδειγμα αναφοράς 1 (Παραγωγή 6-ακετοαμινο 2,2-διμεθυλο 6-2H-1-βενζοπυρανίου)



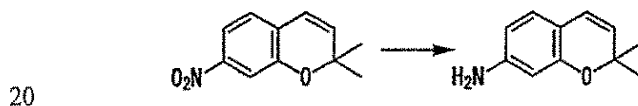
5 Η ολική ποσότητα του ακάθαρτου προϊόντος που λήφθηκε στο
Παράδειγμα 1 διαλύθηκε σε 30 g τολουολίου, και σ' αυτό προστέθηκαν 5,10 g
(49,7 mmol) οξικού ανυδρίτη κατά σταγόνες επί 6 λεπτά (εσωτερική
θερμοκρασία: 20 έως 26°C). Μία ώρα αργότερα, το ληφθέν μείγμα υποβλήθηκε
σε εκχύλιση εν θερμώ με 30,0 g τολουολίου και 37,0 g υδατικού διαλύματος
ανθρακικού νατρίου 8 %κ.β.. Η οργανική φάση υποβλήθηκε σε έκπλυση εν
10 θερμώ με 22,0 g ύδατος, και μετά από απόσταξη του διαλύτη υπό ελαττωμένη
πίεση η κρυστάλλωση έδωσε 10,27 g της επιθυμητής ένωσης (απόδοση: 97,0%,
ολική απόδοση σε δύο στάδια του παραδείγματος 1 και παραδείγματος αναφοράς
1).

Εμφάνιση: λευκοί κρύσταλλοι

15 Σ.τ. 127,5 έως 127,7 °C

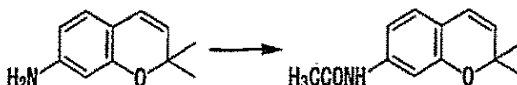
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,40 (6H, s), 2,09 (3H, s), 5,60 (1 H, d, J=9,9 Hz),
6,22 (1 H, d, J=9,9 Hz), 6,68 (1 H, d, J=8,7 Hz), 7,08 (1 H, dd, J=2,4 Hz, 8,4 Hz),
7,23 (1 H, d, J=2,7 Hz), 7,93 (1 H, br).

Παράδειγμα 2 (Παραγωγή 7-αμινο 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανίου)



Με χρήση 1,00 g (48,7 mmol) 2,2-διμεθυλο 7-νιτρο 2H-1-βενζοπυρανίου,
λήφθηκε ακάθαρτο προϊόν της επιθυμητής ένωσης με διαδικασία όμοια με αυτήν
του παραδείγματος 1.

25 Παράδειγμα αναφοράς 2 (Παραγωγή 7-ακετοαμινο 2,2-διμεθυλο 6-2H-1-βενζοπυρανίου)



Μετά από διεξαγωγή διαδικασίας όμοιας με αυτήν στο παράδειγμα
αναφοράς 1, πραγματοποιήθηκε καθαρισμός με χρωματογραφία πηκτής



διοξειδίου πυριτίου (μέσο έκλυσης: οξικός αιθυλεστέρας/n-εξάνιο = 1/1 (v/v)) για τη λήψη 1,03 g του επιθυμητού προϊόντος (απόδοση: 97,3%, ολική απόδοση σε δύο στάδια του παραδείγματος 2 και του παραδείγματος αναφοράς 2).

Εμφάνιση: ωχροκίτρινο έλαιο

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,41 (6H, s), 2,13 (3H, s), 5,53 (1 H, d, $J=9,6$ Hz), 6,26 (1 H, d, $J=9,6$ Hz), 6,88 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 6,99 (1 H, d, $J=8,1$ Hz), 7,01 (1 H, s), 7,54 (1 H, br).

Παραδείγματα 3 έως 20

Όταν ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε ένωση του τύπου (3) (0,5 g) και μεταβλήθηκαν το είδος και η χρησιμοποιηθείσα ποσότητα μεταλλικού καταλύτη, το είδος και η χρησιμοποιηθείσα ποσότητα υδραζίνης, το είδος και η χρησιμοποιηθείσα ποσότητα διαλύτη, η θερμοκρασία αντίδρασης, ο χρόνος αντίδρασης και τα όμοια, μετρήθηκε η αναλογία πρώτης ύλης (3), προϊόντος (4) και παραπροϊόντων (5), τα οποία δεν δείχνονται ως εκατοστιαίο ποσοστό 15 σχετικού εμβαδού HPLC.

Στο μεταξύ, το είδος του μεταλλικού καταλύτη, το είδος υδραζίνης και το είδος διαλύτη δείχνονται με τις ακόλουθες συντμήσεις.

Περαιτέρω, η χρησιμοποιηθείσα ποσότητα μεταλλικού καταλύτη δείχνεται ως %κ.β. με βάση εκείνη της πρώτης ύλης (στην περίπτωση υδατούχου 20 προϊόντος, ποσότητα στην κατάσταση που περιέχει ύδωρ), η χρησιμοποιηθείσα ποσότητα υδραζίνης δείχνεται ως μοριακά ισοδύναμα με βάση εκείνη της πρώτης ύλης, και η χρησιμοποιηθείσα ποσότητα διαλύτη δείχνεται ως πολλαπλάσιο της ποσότητας της πρώτης ύλης.

Το είδος του μεταλλικού καταλύτη

25 A: 5% Pd-C (προϊόν που περιέχει 50% ύδωρ)

B: 2% Pt-C (προϊόν που περιέχει 50% ύδωρ)

C: 3% Pt-S σκόνη άνθρακα (προϊόν που περιέχει 65% ύδωρ) (από N.E. Chemcat Corporation)

Το είδος υδραζίνης

30 D: μονοένυδρη υδραζίνη (80% προϊόν)

E: μονοένυδρη υδραζίνη (98% προϊόν)

Το είδος διαλύτη

F: αιθανόλη

G: αιθανόλη/1,4-διοξάνιο = 3/1 (v/v)



H: αιθανόλη/ύδωρ = 5/1 (v/v)

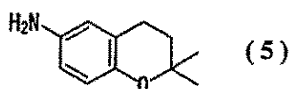
I: ισοπροπανόλη

J: αιθανόλη/1,4-διοξάνιο = 1/1 (v/v)

K: αιθανόλη/1,4-διοξάνιο = 1/3 (v/v)

- 5 Περαιτέρω, στο παράδειγμα 4, μετά από έκθεση σε αντίδραση στους 4°C για 3 ώρες, πραγματοποιήθηκε περαιτέρω αντίδραση στους 23°C για 3 ώρες και μετρήθηκε η αναλογία των παραπάνω αναφερόμενων ενώσεων, η οποία δείχνεται ως εκατοστιαίο ποσοστό σχετικού εμβαδού HPLC.

Στο μεταξύ, το παραπροϊόν (5) είχε την ακόλουθη δομή:



10

Τα αποτελέσματα δείχνονται στον πίνακα 1.

Αρ. παραδ.	Καταλύτης		Υδραζίνη		Διαλύτης		Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος (ώρα)	Αναλογία (%)		
	Είδος	Ποσότητα	Είδος	Ποσότητα	Είδος	Ποσότητα			(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	0,1
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	B	5	D	2,4	F	6	50-55	6	-	99,1	0,2
10	B	4	D	2,4	F	4	50-55	3	-	99,0	0,4
11	B	6	D	2,4	H	6	50-55	6	1,5	96,9	0,3
12	B	6	D	2,4	I	6	50-55	6	-	99,2	0,6
13	B	6	D	2,4	G	6	50-55	6	0,3	99,1	0,1
14	B	6	D	2,4	J	6	50-55	6	-	99,1	0,5
15	B	6	D	2,4	K	6	50-55	6	-	99,4	0,2
16	B	6	D	2,4	F	6	40-45	6	-	99,4	0,1
17	B	6	D	2,4	G	6	40-45	6	-	99,4	0,1
18	B	6	D	2,4	G	6	35-40	9	-	99,3	0,1
19	B	6	E	2,4	G	6	40-45	6	-	99,5	0,2
20	C	10	D	3,8	F	12	50-55	9	-	99,0	0,5



Συγκριτικό παράδειγμα (Παράδειγμα αναγωγής με χρήση σιδήρου)

2,2-Διμεθυλο 6-νιτρο 2H-1-βενζοπυράνιο (3), 40,1 g (185 mmol) αναμείχθηκε με 120 g αιθανόλης, 28,0 g ύδατος και 36,1 g ανηγμένου σιδήρου, το ληφθέν μείγμα θερμάνθηκε στους 60°C, και σ' αυτό προστέθηκε κατά σταγόνες
5 επί 50 λεπτά μεικτό διάλυμα 4,0 g υδροχλωρικού οξέος 35 %κ.β., 16,0 g αιθανόλης και 4,0 g αιθανόλης. Μετά από ανάδευση στην ίδια θερμοκρασία για 2 ώρες, σ' αυτό προστέθηκαν κατά σταγόνες 10,0 g υδατικού διαλύματος υδροξειδίου νατρίου 15%κ.β., το ληφθέν μείγμα διηθήθηκε μέσω κελίτη, και στη συνέχεια ο διαλύτης αποστάχθηκε. Σε 112 g του ληφθέντος υπολείμματος,
10 προστέθηκαν 160 g τολουολίου και 68,0 g υδατικού διαλύματος υδροξειδίου νατρίου 10 %κ.β., το ληφθέν μείγμα ανακινήθηκε, αφέθηκε και διαχωρίστηκε σε φάσεις. Η υδατική φάση εκχυλίστηκε και πάλι με 68 g τολουολίου. Οι οργανικές φάσεις συνδυάστηκαν και εκπλύθηκαν με 68 g διαλύματος χλωριούχου νατρίου 5 %κ.β., ο διαλύτης αποστάχθηκε για τη λήψη διαλύματος της επιθυμητής ένωσης,
15 6-αμινο 2,2-διμεθυλο 6-2H-1-βενζοπυράνιο (4) (68,0 g).

Στο διάλυμα προστέθηκαν 120 g τολουολίου, και προστέθηκαν κατά σταγόνες 20,4 g (20,0 mmol) οξικού ανυδρίτη σε εσωτερική θερμοκρασία 20 έως 30°C. Μετά από ανάδευση για 1 ώρα, προστέθηκαν κατά σταγόνες 120 g τολουολίου και υδατικού διαλύματος ανθρακικού νατρίου 8 %κ.β., και το ληφθέν
20 μείγμα υποβλήθηκε σε εκχύλιση εν θερμώ στους 40°C. Περαιτέρω, προστέθηκε ύδωρ (88 g) και το ληφθέν μείγμα υποβλήθηκε σε έκπλυση εν θερμών, και συμπυκνώθηκε μέχρι να ελαττωθεί η ποσότητα του υπολείμματος στα 160 g. Το υπόλειμμα υποβλήθηκε σε κρυστάλλωση υπό ψύξη με πάγο για 3 ώρες, στη συνέχεια διηθήθηκε και ξηράθηκε στους 60°C υπό ελαττωμένη πίεση για τη λήψη
25 6-ακετοαμινο 2,2-διμεθυλο 6-2H-1-βενζοπυρανίου ACB. Ληφθείσα ποσότητα: 35,2 g, απόδοση: 83,2%, καθαρότητα: 92,4%.

Συγκριτικά παραδείγματα 2 έως 7 (Εξέταση πηγής υδρογόνου διαφορετικής από υδραζίνη)

Όταν ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε η ένωση (3) (0,5 g) και η υδραζίνη
30 αντικαταστάθηκε με άλλη πηγή υδρογόνου, μετρήθηκε η αναλογία πρώτης ύλης (3), προϊόντος (4) και παραπροϊόντος (5) η οποία και παρουσιάστηκε ως εκατοστιαίο ποσοστό σχετικού εμβαδού HPLC.

Στο μεταξύ, οι συντιμήσεις και μονάδες στον πίνακα 2 είναι αυτές του πίνακα 1.



Επιπλέον, το είδος της πηγής υδρογόνου δείχνεται με την ακόλουθη σύντμηση.

Το είδος πηγής υδρογόνου:

L: αέριο υδρογόνο (συνήθης πίεση: μπαλόνι H₂)

5 M: μυρμηκικό αμμώνιο

Τα αποτελέσματα δείχνονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2

Αρ. συγκριτικού παραδείγματος	Καταλύτης		Πηγή υδρογόνου		Διαλύτης		Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος (ώρες)	Αναλογία (%)		
	Είδος	Ποσότητα	Είδος	Ποσότητα	Είδος	Ποσότητα			(3)	(4)	(5)
2	A	10	L	4	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

Συγκριτικό παράδειγμα 8

10 Επιδιώχθηκε αναγωγή με υδραζίνη, μέσω χρήσης FeCl₃·6H₂O σε ποσότητα 1,4 %κ.β. ως καταλύτη με την παρουσία ενεργού άνθρακα.

Θερμοκρασία αντίδρασης: 60°C, μονοένυδρη υδραζίνη: (80% προϊόν) 2 μοριακά ισοδύναμα, διαλύτης: EtOH (12πλάσια ποσότητα)

15 Εκατοστιαίο ποσοστό σχετικού εμβαδού HPLC: (3) 44,8%, (4) 51,2%, (5) 3,7%.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα γίνεται αντιληπτό ότι η μέθοδος της παρούσας εφεύρεσης παρεμποδίζει δραστικά το σχηματισμό παραπροϊόντων και έτσι παρέχει ένωση τύπου αμινοβενζοπυρανίου σε πολύ υψηλή απόδοση. Δηλαδή, γίνεται αντιληπτό ότι η μέθοδος της παρούσας εφεύρεσης προσφέρει 20 υψηλή εκλεκτικότητα αντίδρασης πάνω στη νιτρο ομάδα της ένωσης τύπου 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανίου.

Βιομηχανική εφαρμοστικότητα

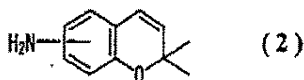
25 Η παρούσα εφεύρεση προσφέρει διεργασία για την παραγωγή αμινοβενζοπυρανίου, μέσω της οποίας η ένωση μπορεί να ληφθεί σε υψηλή απόδοση και η οποία χρειάζεται απλή μόνο μετέπειτα κατεργασία, οδηγεί σε



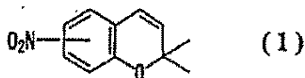
χαμηλές ποσότητες άχρηστων υλών ενώ δεν έχει καμία επίδραση πάνω στους αντιδραστήρες. Έτσι, για παράδειγμα, η παρούσα εφεύρεση μπορεί να αξιοποιηθεί στην παραγωγή αντι-ινιδισμικών μέσων ή υποτασικών μέσων στην οποία η ένωση τύπου αμινοβενζοπυρανόου χρησιμοποιείται ως ενδιάμεσο.

ΑΞΙΩΣΕΙΣ**Κύρια Αξίωση** →

1. Μέθοδος για την παραγωγή ένωσης τύπου αμινοβενζοπυρανίου του τύπου (2)



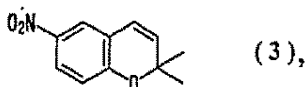
5 χαρακτηριζόμενη από αναγωγή νιτρο ομάδας υφιστάμενης σε ένωση τύπου 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανίου του τύπου (1)



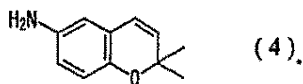
με υδραζίνη με την παρουσία μεταλλικού καταλύτη, όπου το μέταλλο στο μεταλλικό καταλύτη είναι λευκόχρυσος ή παλλάδιο.

Εξαρτημένη Αξίωση →

10 2. Η μέθοδος για την παραγωγή ένωσης τύπου αμινοβενζοπυρανίου σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου η ένωση τύπου 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανίου του τύπου (1) είναι 2,2-διμεθυλο-6-νιτρο 2H-1-βενζοπυράνιο του τύπου (3)



15 η ένωση τύπου αμινοβενζοπυρανίου του τύπου (2) είναι 6-αμινο-2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυράνιο του τύπου (4)

**Εξαρτημένη Αξίωση** →

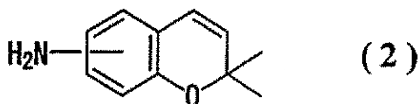
20 3. Η μέθοδος για την παραγωγή ένωσης τύπου αμινοβενζοπυρανίου σύμφωνα με την αξίωση 1, όπου το μέταλλο στο μεταλλικό καταλύτη είναι λευκόχρυσος.

Εξαρτημένη Αξίωση →

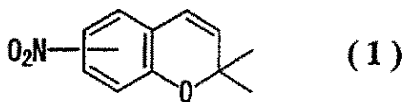
25 4. Η μέθοδος για την παραγωγή ένωσης τύπου αμινοβενζοπυρανίου σύμφωνα με την αξίωση 1, 2 ή 3 όπου η υδραζίνη χρησιμοποιείται σε ποσότητα 2 έως 5 μοριακά ισοδύναμα προς 1 μοριακό ισοδύναμο της ένωσης τύπου 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανίου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ"ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΩΣΗΣΤΥΠΟΥ ΑΜΙΝΟΒΕΝΖΟΠΥΡΑΝΙΟΥ"

- 5 Παρέχεται μέθοδος για την παραγωγή ένωσης τύπου αμινοβενζοπυρανίου, η οποία οδηγεί σε μικρές ποσότητες απορριπτώμενων υλών, δεν έχει καμία επίδραση πάνω σε αντιδραστήρες και χρειάζεται απλή μόνο διεργασία τελικής επεξεργασίας. Πιο συγκεκριμένα, είναι μέθοδος για την παραγωγή ένωσης τύπου αμινοβενζοπυρανίου του τύπου (2)



- 10 χαρακτηριζόμενη από αναγωγή νιτρο ομάδας πάνω σε ένωση τύπου 2,2-διμεθυλο 2H-1-βενζοπυρανίου του τύπου (1)



με υδραζίνη με την παρουσία μεταλλικού καταλύτη.