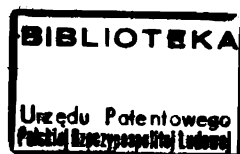




CoFe 31/20



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44222

kl. 12 o, 5/03

J. R. Geigy A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

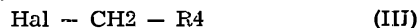
Sposób wytwarzania nowych glikoli

Patent trwa od dnia 23 listopada 1959 r.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych glikoli o wartościowych właściwościach farmakodynamicznych.

Glikole o wzorze ogólnym (I), w którym R_1 oznacza resztę alkilową lub cykloalkilową, R_2 i R_3 oznaczają niskocząsteczkowe reszty alkilowe, przy czym R_2 może być także związany z resztą alkilową R_1 a R_4 oznacza nienasyconą alifatyczną resztę węglowodorową o 2 – 3 atomach węgla, były dotychczas nieznane. Stwierdzono, że związki te posiadają działanie uspokajające, usypiające, aż do wywoływania głębokiego uśpienia (narkoza). Działają również przeciwnowulsyjnie i są odpowiednie szczególnie do stosowania terapeutycznego jako „środki uspokajające”. Potęgują one również działanie innych narkotyków i służą także jako produkty pośrednie do wytwarzania dalszych produktów o wartościowych właściwościach farmakologicznych. Związki te wytwarza się przez poddanie reakcji hydroksyketonu o wzorze ogólnym (II) w którym R_1 , R_2 , i R_3 mają wyżej podane znaczenie, ze związkami metaloorganicznymi mag-

nezu lub cynku i haloidku o wzorze ogólnym:



w którym Hal oznacza chlor, brom lub jod, a R_4 ma wyżej podane potrójne wiązanie, które uwodornia się do podwójnego wiązania w tej reszcie. Na ogół osiąga się dobrą wydajność reakcji, jeśli 1 mol α — hydroksyketonu, o wzorze ogólnym (II) poddaje się reakcji z dwoma molami związku magnezu z haloidkiem, o wzorze ogólnym (III), przy czym jako środowisko reakcji stosuje się organiczny rozpuszczalnik, posiadający jeden lub kilka atomów tlenu związanych z resztami węglowodorowymi np. eter lub rozpuszczalnik z rodzaju eterów jak eter dwumetylowy lub czterohydrofuran lub acetal np. dwumetyloformal.

Stosowane jako produkty wyjściowe α — hydroksyketony, o wzorze ogólnym (II), w którym R_2 i R_3 oznaczają grupy metylowe, otrzymuje się np. przez kondensację metyloketonów o wzorze $R_1 - \text{CO} - \text{CH}_3$ z acetylidem metalu alkalicznego i następnie przyłączenie wody np. w obecności tlenku rtęciowego i kwasu siarko-

wego do utworzonych etenylometylokarbinoli. Następnie przeprowadza się reakcję opisaną przez Billimoria i innych (J. Chem. Soc. 1951, 3067) kwasu α - *hydroksykarboksylowego z metylolem, po czym otrzymuje się α - hydroksyketony, o wzorze (II) z ketonów o wzorze ogólnym $R_1 - CO - R_2$, które najpierw przeprowadza się w odpowiednie cyjanhydryny, których grupę hydroksylową zamyka się np. acylując lub wprowadza w reakcję z dwuhdropiraniem lub eterem winylowym. Tak otrzymane pochodne O - acylowe, pochodne O - czterohdropiranylowe lub pochodne O - (α - alkoksyetylowe) z nityryli rozgałęzionego kwasu α - hydroksyalkanokarboksylowego, z α - hydroksy - α - cykloalkiloacetonityryli lub α - hydroksy - α - aryloacetonityryli, poddaje się reakcji z haloidkiem alkilomagnezowym, o wzorze $R_3 - Mg - Hal$, a z utworzonych imin, poddanych hydrolizie otrzymuje się α - hydroksyketony o wzorze ogólnym (II). Odpowiednikami w sposobie według wynalazku α - hydroksyketonami są np. 3 - metylo - 3 - hydroksybutanon - (2), 3 - metylo - 3 - hydroksypentanon - (2), 4 - metylo - 4 - hydroksypentanon - (3), 3 - metylo - 3 - hydroksyheksanon - (2), 4 - metylo - 4 - hydroksyheksanon - (3), 4 - etylo - 4 - hydroksyheksanon - (3), 3 - metylo - 3 - hydroksyheptanon - (2), 4 - metylo - 4 - hydroksyheptanon - (3), 3,5 - dwumetylo - 3 - hydroksyheksanon - (2), 4,5 - dwumetylo - 4 - hydroksyheksanon - (3), 4 - metylo - 4 - hydroksyoktanon - (3), 4,5,5 - trójmetylo - 4 - hydroksyheksanon - (3), 3 - cyklopropylo - 3 - hydroksybutanon - (2), 3 - cyklopropylo - 3 - hydroksypentanon - (2), α - ketole o wzorze ogólnym (II) w którym R_1 i R_2 razem oznaczają resztę alkilenową, a R_3 oznacza grupę metylową, otrzymuje się np. przez kondensację cykloalifatycznych ketonów z acetylidem metalu alkalicznego i przyłączenie wody do otrzymanych etenylocykloalkanoli lub przez wyżej wspomnianą reakcję kwasów α - hydroksykarboksylowych z metylolem lub gdy R_3 oznacza resztę alkilową o 2 - 4 atomach węgla, przez reakcję cyjanhydryny odpowiedniego cykloalifatycznego ketonu (po zamknięciu grupy hydroksylowej w wyżej opisany sposób) z haloidkiem niskocząsteczkowego alkilu i magnezu, z tworzących się imin otrzymuje się przez hydrolizę α - hydroksyketony, o wzorze ogólnym (II). Przykładem tych związków są: 1 - acetylo -, 1 - propionylo -, 1 - butyrylo - i 1 -

izobutyrylo - cyklopentanol, 1 - acetylometylo - cyklopentanol, 1 - acetylo -, 1 - propionylo -, 1 - butyrylo -, 1 - izobutyrylo -, 1 - walerylo - i 1 - izowalerylocykloheksanol, 1 - acetylo - 2 metylocykloheksanol, - 1 acetylo - 4 - metylocykloheksanol, 1 - acetylodwumetylocykloheksanol, 1 - acetylo - i 1 - propionylcykloheptanol oraz 1 - acetylocyklooktanol.

Przykładem nienasyconych alifatycznych haloidków o wzorze ogólnym (III) są: chlorek allilowy, bromek allilowy, jodek allilowy, chlorek krotylowy, bromek krotylowy, 4 - bromobuten - (1), chlorek metyloallilowy, bromek metyloallilowy, bromek propargilowy i 4 - bromobutyn - (1).

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania nowych związków. Części oznaczają części wagowe, które w stosunku do części objętościowych mają się jak g do cm³. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do przygotowanego według Organic Syntheses 36, 61 (1956) roztworu bromku allilomagnezowego (z 2, 4, 3 części magnezu, 1 kryształka jodu i 60,5 części bromku allilowego, przy zastosowaniu w całości 350 części objętościowych absolutnego eteru) wkrapla się w ciągu półtorej godziny 26,8 części 3,5 - dwumetylo - 3 - hydroksyheksanonu - (2), Kp: 65°, rozpuszczonych w 50 częściach objętościowych absolutnego eteru, w temperaturze reakcji 20°. Po 4 godzinnym mieszaniu w temperaturze pokojowej, wkrapla się najpierw do mieszanki reakcyjnej, przy oziębieniu lodem, 100 części wody, po czym nastawia się ją przez ostrożne dodawanie 50%-owego kwasu siarkowego na odczyn kwaśny na kongo. Następnie dodaje się jeszcze raz 100 części wody, po czym szybko postępuje się w następujący sposób:

Osad odsacza się i przemywa wodą, organiczną warstwę przesącza oddziela się, a wodną wytrząsa się 3 razy 100 częściami objętościowymi eteru. Połączone roztwory organiczne przemywa się do reakcji obojętnej, suszy nad siarczanem sodowym i po usunięciu rozpuszczalnika, pozostałość oczyszcza się przez ponowną destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. 4, 5, 7 - trójmetylo - 4,5 - dwuhydroksyokten - (1) wrze w temperaturze 109 - 111° pod ciśnieniem 11 mm Hg.

W analogiczny sposób otrzymuje się stosując odpowiednie produkty wyjściowe:

2 - (1' - hydroksycyklopentylo) - 2 hydroksy-

penten — (4), Kp_{11} : 119,5 — 121,5°, temperatura topnienia 35,5 — 37°

2 — (1' — hydroksycykloheksylo) — 2 — hydroksypenten — (4), Kp_{10} : 130 — 134°, temperatura topnienia 67 — 70°

4,5 — dwumetylo — 4,5 — dwuhydroksyheksen — (1), Kp_{20} : 97 — 100° 4,5 — dwumetylo — 4,5 — dwuhydroksyokten — (1), Kp_{11} : 111° temperatura topnienia 41 — 44° (z eteru i pentanu).

4,5,6,6 — czterymetylo — 4,5 — dwuhydroksyhepten — (1), Kp_{11} : 111 — 112,5°

4,5 — dwumetylo — 4,5 — dwuhydroksyhepten — (1), Kp_{19} : 104 — 105°, temperatura topnienia 42 — 44° (z eteru i pentanu).

4 — metylo — 5 — cykloheksylo — 4,5 — dwuhydroksyheksen — (1), Kp_{10} : 132° temperatura topnienia 77 — 79° (z pentanu)

4 — metylo — 5 — cyklopropylo — 4,5 — dwuhydroksyheksen — (1), Kp_{10} : 108 — 110°

4,5 — dwumetylo — 4,5 — dwuhydroksyhepten — (1), Kp_8 : 103 — 105°.

Przykład II. 12,2 części amalgamowanego magnezu i 200 części objętościowych absolutnego eteru umieszcza się w suchej kolbie trójszyjowej i podczas mieszania wkrapla się w ciągu pół godziny 65 części bromku propargilowego w 50 częściach objętościowych absolutnego eteru, przy czym eter łagodnie wrze pod chłodnicą zwrotną. Po skończonym dodawaniu mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 14 godzin w temperaturze pokojowej. Po czym dodaje się w ciągu 1 godziny 32,5 części 3 — metylo — 3 — hydroksyheksanonu — (2), Kp_{50} : 95°, rozpuszczonego w 50 częściach absolutnego eteru, przy temperaturze wewnętrznej około 30 — 35°.

Po dalszym 4-godzinnym mieszaniu w temperaturze pokojowej dodaje się do mieszaniny reakcyjnej, podczas oziębiania lodem, najpierw 50 części objętościowych wody, a następnie nastawia się ją na odczyn kwaśny na kongo, za pomocą 50%-owego kwasu siarkowego.

Po przerobieniu w sposób opisany w przykładzie I, otrzymuje się 4,5 — dwumetylo — 4,5 — dwuhydroksyoktyn — (1) o Kp_9 : 104 — 106°, n_D^{20} : 1,471.

W analogiczny sposób otrzymuje się stosując odpowiednie produkty wyjściowe: 4,5,6, — trójmetylo — 4,5 — dwuhydroksyheptyn — (1), Kp_8 : 99 — 103°; n_D^{20} : 1,478.

Przykład III. Do 8,5 części 4,5 — dwumetylo — 4,5 — dwuhydroksyoktynu — (1) rozpusz-

zonego w 50 częściach objętościowych etanolu dodaje się 1 część katalizatora Lindlara (Lindlar, *Helv* 35, 446 (1952) i 0,35 części chinoliny syntetycznej (Cram i inni, *J. am. Chem. Soc.* 78, 2518 (1956) i uwodarnia się w temperaturze pokojowej, przy podciśnieniu. Uwodornianie przerywa się przed przyłączeniem 1 mola wodoru (na 1 mol acetylenoglikolu). Po odsączeniu katalizatora i usunięciu rozpuszczalnika, pozostałość frakcjonuje się za pomocą kolumny z obrotową taśmą Büchi'ego i otrzymuje się z dobrą wydajnością 4,5 — dwumetylo — 4,5 — dwuhydroksyokten — (1), o Kp_{10} : 108 — 109°. Produkt krystalizuje i można go z mieszaniny eteru i pentanu przekrystalizować. Temperatura topnienia 41 — 44°. Temperatura topnienia mieszaniny ze związkami wytworzonym sposobem z przykładu I: 41 — 44°

Obydwa związki są więc identyczne.

Przykład IV. Z 49 części magnezu, 100 części świeżo przedestylowanego chlorku metyloallilowego i w całości 700 części objętościowych absolutnego eteru wytwarza się odczynnik Grignard'a, w analogiczny sposób jak w przykładzie I. Dlaśa reakcja z 57,6 częściami 3,5 — dwumetylo — 3 hydroksyheksanonu — (2) w 100 częściach objętościowych absolutnego eteru, oraz hydroliza zachodzą tak jak w przykładzie I, przy czym otrzymuje się 2,4,5,7 — czterometylo — 4,5 — dwuhydroksyokten — (1), o Kp_{12} : 119,5°; n_D^{20} : 1,464.

Zastrzeżenie patentowe

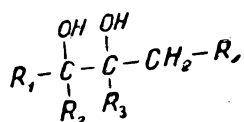
Sposób wytwarzania nowych glikoli o wzorze ogólnym (I) w którym R_1 oznacza resztę alkilową lub cykloalkilową, R_2 i R_3 oznaczają nisko-cząsteczkowe reszty alkilowe, przy czym R_2 może być także związany z resztą alkilową R_1 , a R_4 oznacza nienasyconą alifatyczną resztę węglowodorową o 2—3 atomach węgla, znamienny tym, że α — hydroksyketon, o wzorze ogólnym (II) w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z metaloorganicznym związkiem magnezu lub cynku i haloidku, o wzorze ogólnym:



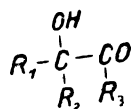
w którym R_4 oznacza nienasyconą, alifatyczną resztę węglowodorową o 2 — 3 atomach węgla, a Hal oznacza chlor, brom lub jod, przy czym w przypadku gdy reszta R_4 posiada potrójne wiązanie, otrzymany produkt reakcji uwodarnia się w tej reszcie do wiązania podwójnego.

J. R. Geigy, A. G.

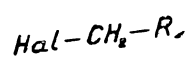
Zastępca: Gustaw Lauter — adwokat



Wzór I



Wzór II



Wzór III