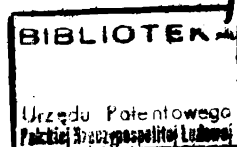




COAc 143/68



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43631

Kl. 12 o, 5/03

National Research Development Corporation

Londyn, Wielka Brytania

Sposób wytwarzania pochodnych wielowodorotlenowych alkoholi

Patent trwa od dnia 20 kwietnia 1959 r.

Pierwszeństwo: 24 kwietnia 1958 r. dla zastrz. 2;

24 października 1958 r. dla zastrz. 1 (Wielka Brytania).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych wielowodorotlenowych alkoholi o wzorze ogólnym:

w którym $n = 2, 3$ lub 4 .

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym:



w którym $n = 2, 3$ lub 4 obejmuje działanie na alkohol o wzorze $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$, np. na mannit, erytryt lub rybit lub ich izomery, jak arabit chlorkiem metanosulfonylu w obecności akceptora kwasu, w postaci organicznej trzeciorzędowej zasady, działanie na mieszaninę reakcyjną bezwodnikiem octowym i akceptorem kwasu, w postaci organicznej trzeciorzędowej zasady, w celu otrzymania 1,6-dwu-(metanosulfonylo)-2, 3, 4, 5-czteroacetylomannitu, 1,4-dwu-(metanosulfonylo)-2, 3-dwuacetyloerytrytu lub 1,5-dwu-(metanosulfonylo)-2, 3, 4-trójacety-

lorybitu i następnie poddawanie pochodnej acetylowej hydrolizie kwasowej, ażeby wytworzyć 1,6-dwu-(metanosulfonylo)-mannit, 1,4-dwu-(metanosulfonylo)-erytryt lub 1,5-dwu-(metanosulfonylo)-rybit.

Korzystnie jest, gdy jako akceptor kwasu stosuje się pirydynę lub pochodną pirydynową.

Związki o wyżej podanym wzorze ogólnym, w którym $n = 2$ lub 4 otrzymuje się również przez wprowadzenie w reakcję związków bis-epoksydowych o wzorze ogólnym:



w którym $m = 0$ lub 2 , z kwasem metanosulfonylowym w obojętnym rozpuszczalniku.

1,6-dwu-(metanosulfonylo)-mannit powstrzymuje zupełnie wzrost nowotworu szczura (Walker 256), przy stosowaniu dawki, która nie wywołuje znacznych objawów toksyczności. Ponadto, stosowany ludziom zmniejsza liczbę neu-

trofilów i limfocytów w obwodowym krwio-biegu. Z tego powodu wzbudza znaczne zainteresowanie, jako lek do leczenia leukemii. Inne związki według wynalazku, wykazują podobne działanie.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek:

Przykład I. Do roztworu 1, 2—5, 6-dwu-
hydro-3, 4-izopropylidenomannitu (14 g) (Wig-
gins, Journal of The Chemical Society, Lon-
dyn, 1946, str. 384) w suchym eterze (100 ml),
dodaje się w trakcie mieszania, w temperaturze
0°C, roztworu bezwodnego kwasu metanosulfo-
nowego (14,5 g) w suchym eterze (50 ml). Po
skończonym dodawaniu trwającym dwie mi-
nuty wytrąca się klarowny olej, który po dwóch
godzinach, w temperaturze 0°C oddziela się
przez dekantację od cieczy macierzystej. Pozo-
stawiony w odkrytym naczyniu w temperaturze
pokojowej, w ciągu dwóch dni, olej powoli kry-
stalizuje. Rozciera się go z mieszaniną eteru
(50 ml) i metanolu (15 ml) i w ten sposób o-
trzymany stały produkt przekształca się w
etanolowym octanie etylu, otrzymując 1,6-dwu-
-(metanosulfonylo)-mannit (2,6 g), topniejący w
temperaturze 133—134°C. (Znaleziono: C — 28,3%
H — 5,4%, S — 19,0%; obliczono dla $C_8H_{18}S_2O_{10}$:
: C — 28,4%, H — 5,4%, S — 18,95%.)

Z połączonych cieczy macierzystych w tych
procesach otrzymano dalszych 1,4 g, takiego sa-
mego produktu.

Przykład II. Roztwór d-mannitu (36 g, 0,20
mola) we wrzącej pirydynie (200 ml) w trakcie
mieszania oziębia się do temperatury 3°C i u-
trzymując w tej temperaturze wkrapla do niego
w ciągu 2 godzin chlorek metanosulfonylu (48 g,
0,42 mola). Po dalszych 3 godzinach w tempe-
raturze 5°C na klarowny roztwór działa się o-
ziębioną lodem mieszaniną bezwodnika octowe-
go (82 g, 0,80 mola) i pirydyny (150 ml), po
czym mieszaninę pozostawia się w temperaturze
pokojowej, w ciągu 20 godzin. Otrzymany roz-
twór dodaje się wolno w trakcie energicznego
mieszania do wody z lodem (1,5 litra), wytrą-
cony osad odsacza, przemywa i krystalizuje w
mieszaniu etanolu i acetonu (500 ml:50 ml)
otrzymując surowy 1,4-dwu-(metanosulfonylo)-
-2, 3, 4, 5-czteroacetylo-d-mannit (45 g), o tem-
peraturze topnienia 145—147°C.

Produkt ten (21 g) ogrzewa się do wrzenia
pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 1 godziny z
0,55_n roztworem chlorowodoru w absolutnym
metanolu (800 ml). Następnie rozpuszczalnik
usuwa się przy ciśnieniu 20 mm Hg (w ciągu
2 godzin), przy czym pozostaje jasno-żółty olej,

który zestala się przy suszeniu (20 godzin) w
eksykatorze próżniowym nad kwasem siarko-
wym i wodorotlenkiem sodowym. Tak otrzy-
many stały produkt rozciera się kolejno z mie-
szaniną metanolu i eteru (20 ml:60 ml) i z
octanem etylu (20 ml), w celu usunięcia przyle-
gającego oleju i otrzymania surowego 1,6-dwu-
-(metanosulfonylo)-d-mannitu (7,5). Po krysta-
lizacji w mieszaninie octanu etylu i etanolu
(50 ml:80 ml) otrzymuje się czysty produkt
topniejący, w temperaturze 132—133°C.

Przykład III. 10 g d-rybitu rozpuszcza się
w 100 ml gorącej bezwodnej pirydyny, dodaje
15 ml chlorku metanosulfonylu i miesza w cią-
gu 4½ godzin, w temperaturze nie wyższej niż
0°C. Po dalszym mieszanii przez 1½ godziny
tworzy się przezroczysty roztwór. Następnie w
trakcie mieszania dodaje się 20 ml bezwodnika
octowego zmieszanego z 40 ml pirydyny i po-
zostawia mieszaninę w temperaturze 0°C w cią-
gu 3 godzin, po czym pozwala się temperaturze
wzrosnąć do poziomu temperatury pokojowej
i w tej temperaturze pozostawia roztwór w cią-
gu 15 godzin. Po oziębieniu do temperatury 0°C
dodaje się 50 ml wody, o temperaturze 0°C
i całość miesza, w celu otrzymania przezroczy-
stego roztworu, który wlewa się do 500 ml wo-
dy oziębionej lodem. Wytrącony olej oddziela
się przez dekantację i rozciera, oziębiając lo-
dem z mieszaniną octanu etylu i eteru nafto-
wego (temperatura wrzenia 60—80°C). Otrzy-
many krystaliczny produkt uwalnia się od przy-
legającego oleju przez odcisnięcie na porowatej
płytkę ceramicznej, po czym wykazuje on tem-
peraturę topnienia 80—85°C. Otrzymany w koń-
cu czysty 1,5-dwu-(metanosulfonylo)-2, 3, 4-
trójacetylo-d-rybit (wydajność 8,2), oczyszczony
przez powtórna krystalizację w mieszaninie
octanu etylu i eteru naftowego, a po tym w
metanolu, topniał w temperaturze 93—96°C.

8,2 g 1,5-dwu-(metanosulfonylo)-2, 3, 4-trój-
acetylo-d-rybitu ogrzewa się do wrzenia z 250 ml
0,5n bezwodnego roztworu chlorowodoru w me-
tanolu, w ciągu 1 godziny i rozpuszczalnik oraz
chlorowódór usuwa się przez odparowanie pod
zmniejszonym ciśnieniem, przy czym otrzymuje
się surowy 1,5-dwu-(metanosulfonylo)-d-rybit.

Przykład IV. 36 erytrytu rozpuszcza się
w 230 ml gorącej pirydyny, oziębia do tempe-
ratury 0°C i do tej mieszaniny wkrapla mie-
szając w ciągu 4 godzin 50 ml chlorku metano-
sulfonylu. Mieszaninę utrzymuje się w tem-
peraturze około 0°C i miesza dalej w ciągu 1½

godziny po dodaniu chlorku metanosulfonylu. Następnie dodaje się mieszając 112 ml bezwodnika octowego, zmieszanego z 150 ml pirydyny w temperaturze 0°C, po czym pozwala się mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową, w której pozostawia się ją na przeciąg 18 godzin. Następnie mieszaninę rozcieńcza się 2,5 litrami wody, zawierającej lód i otrzymany osad odfiltruje. Osad ekstrahuje się 1,5 litra wrzącego dioksanu, a nierozpuszczalną pozostałość odrzuca. Wytrącony produkt ekstrakcji o wadze 39 g stanowi surowy 1,4-dwu-(metanosulfonylo)-2,3-dwuacetyloerytryt. 39 g tego produktu dodaje się do 1,5 litra 0,54_n roztworu metanowego chlorowodoru i ogrzewa mieszaninę do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 5½ godzin w trakcie mieszania. Po odfiltrowaniu nierozpuszczalnej pozostałości, metanol i chlorowódor usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem i oleisty produkt na końcu osusza się w próżni nad kwasem siarkowym i wodorotlenkiem potasowym. Krystaliczny produkt przekształca się dwukrotnie w octanie etylu i otrzymuje 10,5 g czystego 1,4-dwu-(metanosulfonylo)-erytrytu, o temperaturze topnienia 122—124°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych wielowodorotlenowych alkoholi, o wzorze ogólnym:



w którym $n = 2, 3$ lub 4 , znamieny tym, że na alkohol o wzorze ogólnym:



działa się chlorkiem metanosulfonylu, w obecności akceptora kwasu, w postaci organicznej, trzeciorzędowej zasady, na mieszaninę reakcyjną działa się bezwodnikiem octowym i akceptorem kwasu, którym jest organiczna, trzeciorzędowa zasada i otrzymaną pochodną acetylową o wzorze ogólnym:



poddaje się następnie hydrolizie.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, wytwarzania związków, o wzorze ogólnym:



w którym $n = 2$ lub 4 , znamieny tym, że wprowadza się w reakcję związku bis — epoksydowe, o wzorze ogólnym:



w którym $m = 0$ lub 2 , z kwasem metanosulfonowym w obojętnym rozpuszczalniku.

National Research Development Corporation

Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy