

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

61414

Patent dodatkowy
do patentu _____

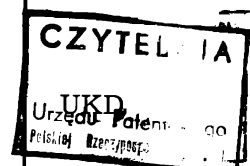
Kl. 12 q, 24

Zgłoszono: 30.XI.1966 (P 130 028)

Pierwszeństwo: 23.VIII.1966 Wielka
Brytania

MKP C 07 d, 5/26

Opublikowano: 31.X.1970

Właściciel patentu: National Research Development Corporation,
Londyn (Wielka Brytania)Sposób wytwarzania podstawionych kwasów furanokarboksylo-
wych i ich estrów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania podstawionych kwasów furanokarboksylowych i ich estrów o ogólnym wzorze 1, w którym Y oznacza rodnik alkilowy, alkenylowy, aryłowy lub rodnik aryłowy podstawiony rodnikami alkilowymi, R_1 i R_2 , jednakowe lub różne, oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe, a R oznacza rodnik alkilowy lub atom wodoru.

Związki o wzorze 1 stanowią produkty wyjściowe do wytwarzania estrów 3-furylometylowych z pochodnymi kwasu cyklopropanokarboksylowego, będących środkami o silnych właściwościach owadobójczych.

Z opisu patentowego Niemieckiej Republiki Federalnej znany jest sposób wytwarzania kwasów furanokarboksylowych-3 przez ogrzewanie nienasyconych γ -laktonów kwasów karboksylowych w obecności kwasowego katalizatora. Sposób ten nie umożliwia jednak bezpośredniego wytwarzania estrów kwasów furanokarboksylowych-3, a wydajność procesu w wielu przypadkach nie jest wysoka. Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie zarówno estrów podstawionych kwasów furanokarboksylowych, jak i wolnych kwasów z dobrą wydajnością, z produktów stosunkowo łatwo dostępnych.

Według wynalazku, estry i kwasy o ogólnym wzorze 1, w którym Y, R, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się w ten sposób, że związek enolowy o ogólnym wzorze 2, w którym

2

R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, M oznacza atom metalu alkalicznego, a X oznacza rodnik alkilowy, poddaje się cyklizacji w kwaśnym środowisku i w otrzymanym związku o ogólnym wzorze 1a, w którym R_1 , R_2 , X i Y mają wyżej podane znaczenie, hydrolizuje się ewentualnie grupę karboalkoksylową COOX , przeprowadzając ją w grupę karboksylową COOH .

Szczególnie korzystny sposób wytwarzania związków o wzorze 1 przedstawia schemat podany na rysunku. Synteza ta polega na tym, że związek o wzorze 3, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, kondensuje się z odpowiednim estrem lub inną pochodną kwasu bursztynowego o wzorze 4, w którym R_1 i X mają wyżej podane znaczenie, prowadząc reakcję w warunkach stosowanych w reakcji Claisen'a. Otrzymany produkt kondensacji o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 , Y i X mają wyżej podane znaczenie, hydrolizuje się do kwasu β -ketonowego, który w warunkach reakcji ulega dekarboksylacji. Podczas tej hydrolizy grupa estrowa przekształca się w grupę karboksylową i otrzymuje się kwas o wzorze 6, w którym R_1 i Y mają wyżej podane znaczenie.

Kwas ten ponownie estryfikuje się, otrzymując ester o wzorze 7, w którym R_1 , Y i X mają wyżej podane znaczenie. Ester ten, w celu ochrony zawartej w nim grupy ketonowej, przekształca się w pochodną dwuoksyetylenową o wzorze 8, w którym R_1 , Y i X mają wyżej podane znaczenie i

pochodną tę acyluje następnie za pomocą estru o wzorze R_2COO -alkil, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, na przykład za pomocą mrówczanu metylu, mrówczanu etylu, octanu metylu albo octanu etylu, otrzymując związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , X, Y i M mają wyżej podane znaczenie. To acylowanie jest jednym z podstawowych zabiegów syntezy i stwierdzono, że grupa acylowa zostaje wprowadzona tak, że otrzymuje się produkt pośredni stabilizowany w postaci enolowej soli z metalem alkalicznym.

W tej soli enolowej o wzorze 2 można w kwaśnym środowisku łatwo zamknąć pierścień, otrzymując ester kwasu furanokarboksylowego o wzorze 1a, w którym R_1 , R_2 , Y i X mają wyżej podane znaczenie. Przez hydrolizę grupy $COOX$ w tym estrze otrzymuje się kwas o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i Y mają wyżej podane znaczenie, a R oznacza atom wodoru. Związki o ogólnych wzorach 1a, 2 i 8 są związkami nowymi.

W przypadku wytwarzania estru kwasu 5-benzylfuranokarboksylowego-3, cyjanek benzylu poddaje się reakcji z estrem dwuetylowym kwasu bursztynowego w obecności etanolu sodu, otrzymując ester kwasu δ -cyano- δ -fenylolewulinowego, który następnie hydrolizuje się kwasem mineralnym w środowisku kwasu octowego, użytego w ilości dostatecznej do utrzymania reagentów w roztworze. Podczas tej hydrolizy grupa cyjanowa ulega przekształceniu w grupę karboksylową, którą dekarboksyluje się w warunkach reakcji, otrzymując β -ketokwas. Estrową grupę etylową hydrolizuje się równocześnie na grupę karboksylową i w następnej fazie procesu ponownie estryfikuje ją.

W celu otrzymania ostatecznego produktu z podstawnikami w pierścieniu fenylowym, korzystnie jest stosować odpowiedni podstawiony cyjanek benzylu jako produkt wyjściowy, gdyż wówczas otrzymuje się produkty nie zanieczyszczone izomerami. Ponowną estryfikację grupy karboksylowej przeprowadza się korzystnie za pomocą niższego alkoholu, na przykład metanolu lub etanolu, w obecności nielotnego kwasu, zwłaszcza kwasu siarkowego. W następnej fazie procesu grupę ketonową przekształca się w celu ochrony w grupę dwuoksyetylenową za pomocą glikolu etylenowego. Taka metoda ochrony jest lepsza niż wytwarzanie acyklicznego ketalu z alkoholem monowodorotlenowym, na przykład metylowym lub etylowym, czy przekształcanie ketokwasu w eter enolowy lub lakton enolowy.

W tym stadium procesu zachodzi pewna transestryfikacja, gdyż powstają estry glikolu etylenowego kwasu lewulinowego, ale powstały produkt transestryfikacji można zawracać do fazy hydrolizy związku cyjanowego, w której ulega przekształceniu w kwas lewulinowy i może być użyty ponownie.

Chroniony ester ketokwasu acyluje się mrówczanem etylu, w celu wprowadzenia grupy formylowej, którą można stabilizować w postaci soli odmiany enolowej. Acylowanie prowadzi się w obecności wodorku sodu lub amidku sodu, biorących udział w nieodwracalnej reakcji, w czasie której

wydziela się wodór lub amoniak. Acylowanie zachodzi z dobrą wydajnością i produkt wyosobnia się zwykle w postaci soli sodowej odmiany enolowej. Sól tę cyklizuje się w obecności kwasu, otrzymując ester kwasu 5-benzylfuranokarboksylowego-3. W przypadku użycia do estryfikacji alkoholu etylowego, otrzymuje się ester etylowy, ale można wytwarzać i inne estry, pod warunkiem, że dają się one łatwo redukować wodorkiem litowoglinowym. Zamknięcie pierścienia zachodzi w temperaturze zbliżonej do temperatury pokojowej lub nieco niższej, korzystnie w obecności kwasu rozcieńczonego wodą. Otrzymuje się trwałe estery kwasu furanokarboksylowego-3.

Sposób według wynalazku jest wyjaśniony w niżej podanym przykładzie:

Przykład. Ester etylowy kwasu 5-benzylfuranokarboksylowego-3.

60 g czystego sodu metalicznego rozpuszcza się w 750 ml bezwodnego etanolu, ewentualnie nieco ogrzewając i po ochłodzeniu do temperatury pokojowej do roztworu dodaje się mieszając 234 ml cyjanku benzylu i 522 ml bursztynianu dwuetylu. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, wlewa do 2 litrów wody lodowej i przemywa dwiema porcjami po 500 ml benzenu w celu usunięcia nieprzereagowanego bursztynianu dwuetylu i cyjanku benzylu. Fazę wodną zakwasza się 500 ml rozcieńczonego kwasu siarkowego, oddziela powstałą substancję oleistą, fazę wodną ekstrahuje eterem i wyciąg eterowy łączy z oddzielnym olejem. Roztwór eterowy przeemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując surowy produkt kondensacji.

Produkt ten utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin z 2 litrami lodowatego kwasu octowego, 660 ml stężonego kwasu solnego i 600 ml wody. Mieszaninę stęży się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem, rozcieńcza 1 litrem benzenu i przemywa dwiema porcjami wody po 500 ml. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 325 g kwasu δ -fenylolewulinowego, co stanowi 85% wydajności teoretycznej. 200 g kwasu δ -fenylolewulinowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin z 1,5 litra 5% roztworu kwasu siarkowego w etanolu, po czym odparowuje się do połowy objętości pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 50°C.

Pozostałość wlewa się do 1 litra nasyconego roztworu wodorowęglanu i ekstrahuje 1 litrem eteru. Wyciąg eterowy przeemywa się wodą, suszy i odparowuje rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 199 g estru etylowego kwasu δ -fenylolewulinowego o temperaturze wrzenia 136°C/0,1 mm Hg, n_D^{20} 1,5002—1,5032. Wydajność wynosi 87% wydajności teoretycznej.

200 g estru etylowego kwasu δ -fenylolewulinowego, 102 g glikolu etylenowego, 1 litr benzenu i 1 g kwasu tolueno-4-sulfonowego utrzymuje się w stanie wrzenia w aparacie Dean-Starka aż do ustania wydzielania się wody. Roztwór przeemywa się nasyconym roztworem węglanu sodowego i nasyco-

nym roztworem chlorku sodowego, suszy, a następnie odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość poddaje destylacji, otrzymując 195 g estru etylowego kwasu γ,γ -etylenodwuoksy- δ -fenylolewulinowego o temperaturze wrzenia 146–150°C/0,1 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5010$, co stanowi 81% wydajności teoretycznej. Produkt ten można poddać hydrolizie, otrzymując z dobrą wydajnością kwas δ -fenylolewulinowy.

26,4 g estru etylowego kwasu γ,γ -etylenodwuoksy- δ -fenylolewulinowego, 14,8 g mrówczanu etylu, 5,2 g 50% zawiesiny wodoru sodowego w oleju i 400 ml bezwodnego eteru miesza się w suchym naczyniu w temperaturze pokojowej w ciągu 2–3 dni, po czym odsącza się wydzielony eter i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej, otrzymując 23,5 g soli sodowej estru etylowego kwasu α -hydroksymetyleno- γ,γ -etylenodwuoksy- δ -fenylolewulinowego, co stanowi 75% wydajności teoretycznej.

5,5 g soli otrzymanej w sposób wyżej opisany wytrząsa się z 600 ml stężonego kwasu solnego, początkowo w temperaturze –20°C, a następnie w temperaturze pokojowej w ciągu 4 godzin. Produkt ekstrahuje się eterem, wyciąg eterowy przemycywa nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje destylacji. Otrzymuje się 1,9 g estru etylowego kwasu 5-benzylofuranokarboksylowego-3, co stanowi 47% wydajności teoretycznej.

W analogiczny sposób, stosując odpowiednie produkty wyjściowe, otrzymuje się na przykład ester etylowy kwasu 5-*p*-metylobenzylo/-furanokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 33°C, ester etylowy kwasu 5-allylofuranokarboksylowego-3 oraz estry metylowe tych kwasów.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania podstawionych kwasów furanokarboksylowych i ich estrów o ogólnym wzorze 1, w którym Y oznacza rodnik alkilowy, alkenylowy, aryłowy lub rodnik aryłowy podstawiony rodnikami alkilowymi, R_1 i R_2 , jednakowe lub różne, oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe, a R oznacza atom wodoru lub rodnik

alkilowy, **znamienny tym**, że związek enolowy o wzorze ogólnym 2, w którym Y, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, X oznacza rodnik alkilowy, a M oznacza atom metalu alkalicznego poddaje się cyklizacji, po czym otrzymany ester ewentualnie przeprowadza się w kwas na drodze hydrolizy grupy karboalkoksylowej do grupy karboksylowej.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizację związku enolowego prowadzi się w kwaśnym środowisku.

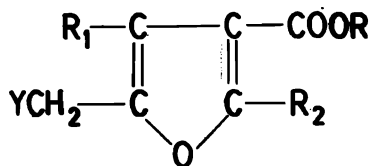
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że cyklizacji poddaje się związek enolowy o wzorze 2 wytworzonym przez acylowanie estru ketonowego z chronioną grupą ketonową, o ogólnym wzorze 8, w którym Y, X i R_1 mają znaczenie podane w zastrz. 1, za pomocą związku o ogólnym wzorze $R_2\text{COO-alkil}$, w którym R_2 ma znaczenie podane w zastrz. 1, w obecności wodoru sodowego lub amidku sodowego.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 2 lub 8, w którym Y oznacza grupę fenylową, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 3.

5. Sposób według zastrz. 3 i 4, **znamienny tym**, że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 2 lub 8, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 3.

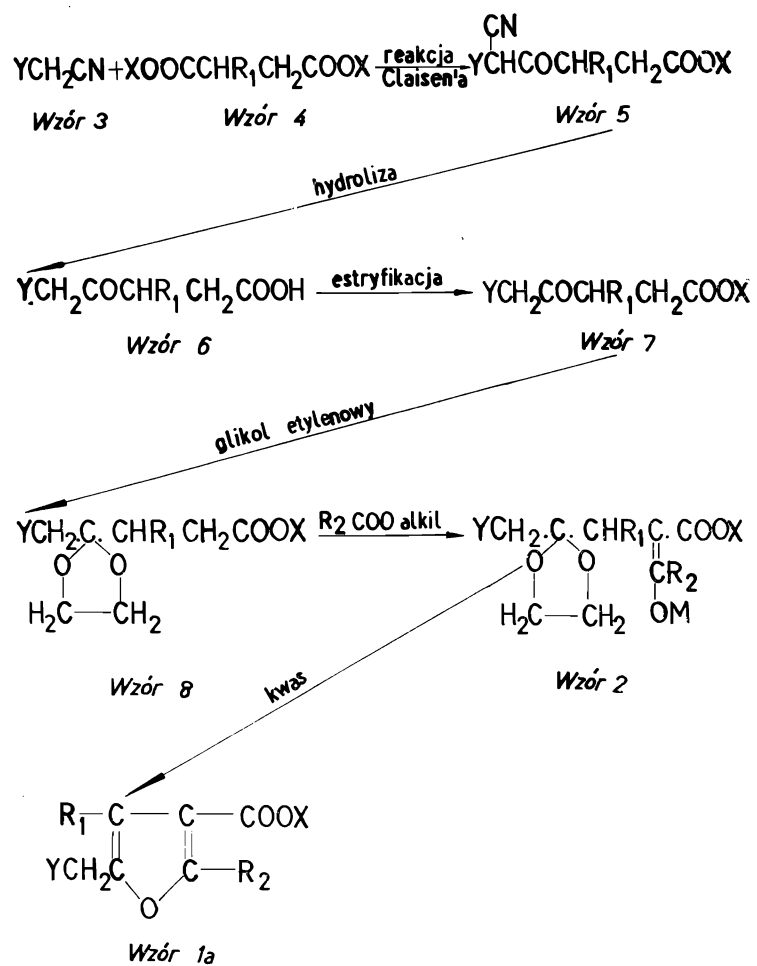
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu 5-benzylofuranokarboksylowego-3 i jego estrów, cyjanek benzylu kondensuje się z bursztynianem dwuetylu w warunkach stosowanych podczas reakcji Claisen'a, produkt kondensacji poddaje się hydrolizie w kwaśnym środowisku i otrzymany kwas δ -fenylolewulinowy estryfikuje w grupie karboksylowej, zabezpiecza grupę ketonową w tym estrze wytwarzając jego pochodną dwuoksyetylenową, którą następnie acyluje się za pomocą mrówczanu alkilu w obecności wodoru sodowego lub amidku sodowego, w celu wprowadzenia grupy formylowej, po czym otrzymaną pochodną formylodwuoksyetylenową poddaje się w obecności kwasu zamknięciu pierścienia i w otrzymanym estrze alkilowym kwasu 5-benzylofuranokarboksylowego-3 ewentualnie hydrolizuje grupę estrową.

Dokonano dwóch poprawek



Wzór 1





Schemat