

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

51201

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 10.V.1962 (P 98 843)

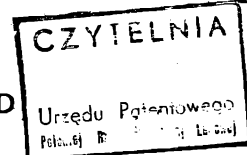
Pierwszeństwo: 24.V.1961 Wielka
Brytania

Opublikowano: 26.IV.1966

Kl. 12 o, 11

MKP C 07 c 69/52

UKD



Współtwórcy wynalazku: Enrico Adami, Cesare Cardani, Bruno Cavalleri

Właściciel patentu: Istituto de Angeli S.p.A., Mediolan (Włochy)

Sposób wytwarzania estrów kwasu farnezylooctowego

1

Stwierdzono, że estry kwasu farnezylooctowego posiadają wybitnie zaznaczoną aktywność przeciw wrzodom i to zarówno jako czynnik zapobiegawczy jak i leczniczy. Na przykład związki te wykazują dobre działanie przeciw doświadczalnym wrzodom żołądka i dwunastnicy (wrzód histaminowo — przeciw histaminowy u świni gwinejskiej; wrzód wskutek głodowania u szczura; wrzód reserpinowy u szczura; wrzód wstrzymany u szczura). W tych przypadkach estry te są skuteczne w dawkach 1,25—50 mg/kg w zależności od związku i rodzaju wrzodu.

Aktywność przeciwwrzodowa estrów kwasu farnezylooctowego nie jest połączona z efektem myospazmolitycznym, przeciwkolinergicznym, ganglioplegicznym lub przeciwhistaminowym. Pod względem tych efektów najaktywniejsze z tych związków są 10 razy mniej efektywne od papaweryny lub 2500 razy mniej aktywne od atropiny lub 1300 razy mniej efektywne od difenhydraminy lub 125 razy mniej efektywne od exametonium. Nie posiadają one działania znieczulającego u szczura (próba gorącej płyty) i nie wpływają na sekrecję gastryczną u szczurów. Nowe związki działają nie tylko lokalnie na wrzód, gdyż działają równie dobrze, gdy są wprowadzane doustnie i pozajelitowo.

Nowe związki uzyskane sposobem według wynalazku ponadto wykazują korzystny stosunek terapeutycznej aktywności przeciwwrzodowej do toksyczności (LD_{50} i.p. > 2 g/kg u myszy). Materiał

2

dowodowy sugeruje, że estry te wywierają działanie ochronne i regenerujące w stosunku do błony śluzowej i komórki nabłonkowej. Próby kliniczne na ludziach wykazują, że związki te są aktywne wobec wrzodu żołądka, wrzodu dwunastnicy i innych chorób, w których śluzówka przewodu żołądkowo-jelitowego jest dotknięta chorobą (gastritis, colitis itd).

Nowe związki uzyskane sposobem według wynalazku można wyrazić wzorem ogólnym $A \cdot CH_2 - COOR$, w którym A oznacza grupę farnezylową $(CH_3)_2C = CHCH_2 \cdot CH_2 \cdot C(CH_3) = CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C(CH_3) = CH \cdot CH_2 -$ a R oznacza grupę alkilową, alkenylo- 10 wą, alkinylową, cykloalkilową, arylową, aralkilową lub aralkenylową. Grupami alkilowymi są korzystnie grupy: metylowa, etylowa, propylowa, butylowa, n- lub izoamylowa, 3,7-dwumetylooktylowa, 3,7,11-trójmetylododecylowa, n-dodecylowa, laurylowa itd., a grupami alkenylowymi, które posiadają jedno lub więcej podwójnych wiązań są 15 na przykład grupy: alilowa, geranylowa, fitylowa i farnezylowa. Grupami alkinylowymi mogą być np. grupy: propargilowa lub podstawiona alkilem grupa propargilowa. Cykloalkilowymi grupami są: 20 np. grupy cykloheksylowa i metylocykloheksylowa. Arylowymi grupami są np. grupy fenylo- wa, karwakrylowa, a aralkilowymi i aralkenylowymi mogą być np. grupy benzylowa, cynamylowa lub styrylowa.

30 Szczególnie korzystnymi związkami uzyskanymi

sposobem według wynalazku pod względem aktywności przeciwwrzodowej są farnezylooctan etylu, farnezylooctan n-butyłu, farnezylooctan cykloheksylu, farnezylooctan allilu, farnezylooctan geranylu, farnezylooctan farnezyłu, farnezylooctan fitylu, farnezylooctan karwakrylu, farnezylooctan cynameliu i farnezylooctan propargilu.

Uzyskane sposobem według wynalazku estry kwasu farnezylooctowego można stosować w połączeniu z odpowiednimi farmaceutycznymi nośnikami lub dodatkami do leków. Do stosowania pozajelitowego związki te mogą występować w postaci roztworów np. w wodzie sterylizowanej, w roztworze soli, w odpowiednim do iniekcji oleju np. arachidowym lub w alkoholu albo estrze glikolowym kwasu tłuszczowego, ewentualnie z dodatkami takimi jak stearynian glinu lub czynnik emulgujący albo zawieszający. Do podawania doustnego wspomniane związki mogą być stosowane w postaci tabletek, kapsulek, w opłatkach, w syropach, eliksirach i tym podobnych, z odpowiednimi dodatkami do tabletkowania lub w przypadku sporządzenia roztworów, z czynnikami nadającymi smak i zapach konserwującymi, słodzącymi i (lub) innymi. Do miejscowego stosowania jako nośnik można dodawać np. dodatki hydrofilowe takie jak glikol polietylenowy. Do podawania do odbytnicy nośnikiem może być podstawa do czopków np. masło kakaowe lub gliceryd.

Związki uzyskane sposobem według wynalazku korzystnie stosuje się w dawkach jednostkowych, z których każda zawiera pojedynczą dawkę składnika aktywnego, korzystnie 10–100 mg.

Korzystnymi postaciami dawek jednostkowych są tabletki, kapsułki, czopki i fiołki z roztworami iniekcyjnymi.

Sposobem według wynalazku estry kwasu farnezylooctowego można otrzymać przez reakcję związku o wzorze ogólnym $A.CH_2.CO.X$ ze związkiem RY (w którym A i R mają wyżej podane znaczenie a X i Y są zdolnymi do reakcji grupami, które reagując ze sobą prowadzą do wytworzenia związku o wzorze ogólnym $A.CH_2.COOR$).

Reakcja ta może być prowadzona przy zastosowaniu różnych reagentów, np. (a) kwasu o wzorze $A.CH_2.COOH$ ze związkiem ROH ; (b) symetrycznego lub mieszanego bezwodnika pochodnego od kwasu $A.CH_2.COOH$ i związku ROH ; (c) halogenku kwasu $A.CH_2.CO-Hal$ i związku $R.OH$; (d) soli kwasu $A.CH_2-COOH$ i zdolnej do reakcji pochodnej związku ROH np. halogenku sulfonianu lub siarczanu i (e) przeestryfikowanie estru kwasu $A.CH_2-COOH$ i związku $R.OH$.

Zamiast związku RY można stosować w odmiennie sposobu według wynalazku alifatyczny związek dwuazowy $Q.N_2$, w którym Q oznacza grupę alkilidenu, która reaguje z kwasem farnezylooctowym.

Różne reakcje będą rozważone szczegółowo niżej.

Reakcję kwasu farnezylooctowego (to znaczy gdy we wzorze $A.CH_2.COX$, $X = OH$) ze związkami ROH (to znaczy gdy we wzorze RY , $Y = OH$), w którym R ma wyżej podane znaczenie, prowadzi się korzystnie w obecności katalizatora estry-

fikacji, np. kwasu, takiego jak siarkowy, solny lub p-toluenosulfonowy lub kwas Lewisa taki jak trójfluorek boru lub chlorek cynku. Reakcja korzystnie zachodzi w obojętnym rozcieńczalniku, korzystnie ciekłym, np. w benzenie, toluenie, ksylenie lub nitrobenzenie, które tworzą azeotropy z wodą utworzoną w czasie reakcji i usuwają ją ze środowiska reakcyjnego.

b) reakcję symetrycznego bezwodnika farnezylooctowego (X we wzorze $A.CH_2.COX$ oznacza grupę acyloksylową), lub mieszanych bezwodników kwasu farnezylooctowego ($X = R'.CO.O$ przy czym R' oznacza grupę organiczną różną od grupy farnezylooctowej) ze związkami ROH (to jest gdy $Y = OH$), w których R ma wyżej podane znaczenie. Reakcję ewentualnie można prowadzić w obecności obojętnego rozpuszczalnika takiego jak węglowodór lub chlorowany węglowodór np. benzen, toluen, czterochlorek węgla, czterochloroetan itd., lub w eterze np. dwuetylowym, tetrahydrofuranie itd. Mogą być również obecne katalizatory np. kwasy takie jak kwas siarkowy lub solny, kwasy Lewisa takie jak trójfluorek boru lub chlorek cynku, substancje działające zasadowo, takie jak octan sodowy lub trzeciorzędowe organiczne zasady takie jak pirydyna.

c) reakcję halogenku kwasu, korzystnie chlorku, kwasu farnezylooctowego ze związkiem $R-OH$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, prowadzi się korzystnie w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak trzeciorzędowa zasada organiczna, np. trzeciorzędowa zasada aminowa, taka jak trójetyloamina lub dwumetyloanilina lub heterocykliczna zasada taka jak pirydyna lub chinolina lub nieorganiczna substancja zasadowa taka jak węglan metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, dwuwęglan, wodorotlenek np. dwuwęglan sodowy, węglan potasowy lub wodorotlenek wapniowy. Reakcję można prowadzić jeżeli to jest pożądane, w obecności obojętnego rozpuszczalnika np. w rodzaju wyżej podanym (b). Często jest możliwe stosowanie nadmiaru związku ROH lub zasady organicznej jako rozpuszczalnika o ile są one cieczami w temperaturze otoczenia lub nieco podwyższonej.

d) Reakcję halogenków, siarczanów lub sulfonianów pochodzących ze związku ROH z solami kwasu farnezylooctowego np. solą metalu alkalicznego lub srebra, prowadzi się korzystnie w obecności trzeciorzędowych zasad organicznych takich jak trójetyloamina, dwumetyloamina, pirydyna lub chinolina. Reakcję korzystnie prowadzi się w roztworze lub zawiesinie w obojętnym rozpuszczalniku takim jak rozpuszczalnik węglowodorowy np. w benzenie, toluenie, heksanie itd., w eterze, np. eterze dwuetylowym, dioksanie itd. lub w estrze np. węglanie dwuetylu. W reakcji tej związkiem RY jest halogenek, siarczan lub sulfonian pochodzący ze związku $R.OH$. a X oznacza grupę OM , przy czym M jest np. metalem alkalicznym lub atomem srebra.

e) Przeestryfikowanie estru kwasu farnezylooctowego przez reakcję ze związkiem ROH , w którym R ma wyżej podane znaczenie, przy czym R różni się od reszty estrowej użytego estru farnezylo-

octowego. ROH stosuje się korzystnie w nadmiarze. Korzystnie jest stosować katalizator, najlepiej mocny kwas, taki jak siarkowy lub chlorowodorowy lub p-toluenosulfonowy lub zasadę np. alkohol metalu alkalicznego. W reakcji tej X oznacza grupę OR", w której R" jest grupą organiczną różną od grupy R, a Y w związku R.Y oznacza grupę hydroksylową.

Estry kwasu farnezylooctowego o wzorze ACH_2COOR można również otrzymać przez częściową hydrolizę dwuestru kwasu farnezylomalonowego np. estru dwuetylowego, o wzorze $\text{A.CH}(\text{COOR})_2$ np. za pomocą wodorotlenku metalu alkalicznego w alkoholu. Otrzymany w ten sposób odpowiedni monoester kwasu farnezylomalonowego o wzorze $\text{A.CH}(\text{COOH})\text{COOR}$, odkarboksylowuje się np. przez ogrzewanie w stanie suchym lub w obojętnym rozpuszczalniku o odpowiednio wysokiej temperaturze wrzenia. Ponadto pożądaną ester można otrzymać także przez hydrolizę estru kwasu farnezyloacetooctowego o wzorze $\text{CH}_3\text{CO.CH(A)COOR}$ np. z odpowiednim alkoholem metalu alkalicznego w roztworze tego samego alkoholu.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że przeprowadza się reakcję związku dwuazofatycznego o wzorze ogólnym Q.N_2 , takiego jak dwuazoalkan, np. dwuazometan z kwasem farnezylooctowym, korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak eter, np. eter dwuetylowy lub tetrahydrofuranu. Tu X = grupie hydroksylowej, Y oznacza grupę dwuazową, a Q = grupie alkilidynowej.

Następujące przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku bez ograniczania go:

Przykład I. Wytwarzanie farnezylooctanu metylu z kwasu farnezylooctowego i dwuazometanu.

Do roztworu 5 g kwasu farnezylooctowego w 20 cm³ eteru, dodaje się powoli eterowy roztwór dwuazometanu tak długo, aż żółte zabarwienie dwuazometanu utrzymuje się przez 15–20 minut, (potrzeba około 1 g CH_2N_2). Nadmiar dwuazometanu usuwa się śladową ilością kwasu octowego a eterowy roztwór przemycy wodą dwukrotnie 10%-owym roztworem Na_2CO_3 , po czym wodą aż do zaniku reakcji alkalicznej.

Eterowy roztwór suszy się nad MgSO_4 , rozpuszczalnik usuwa się i pozostałość destyluje się otrzymując 4,2 g pożądanego produktu. Farnezylooctan metylu jest bezbarwną cieczą wrzącą w temperaturze 108–110°C przy ciśnieniu 0,08 mm Hg.

Przykład II. Wytwarzanie farnezylooctanu geranylu z kwasu farnezylooctowego i geraniolu.

24,5 g kwasu farnezylooctowego (42,9 g geraniolu) i 40 ml ksylenu ogrzewa się do wrzenia podczas 8 godzin. Utworzoną wodę usuwa się azeotropowo za pomocą urządzenia Markuson'a. Po 8 godzinach, gdy więcej wody nie powstaje, ksylon oddestylowuje się pozostałość oziębia i rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy przemycy się 10%-owym roztworem Na_2CO_3 i wodą i w końcu suszy nad MgSO_4 . Po usunięciu eteru pozostałość

destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem i zbiera frakcją przechodzącą w temperaturze 165–170°C i 0,05 mm Hg. Wydajność: 24,9 g pożądanego produktu.

Przykład III. Wytwarzanie farnezylooctanu laurylu z kwasu farnezylooctowego i alkoholu laurylowego.

8 g kwasu farnezylooctowego ogrzewa się do wrzenia z 8,3 g alkoholu laurylowego zawierającego 3% HCl w ciągu 4 godzin. Alkohol powoli destyluje się i ostatnie ślady usuwa się pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i eterowy roztwór kolejno przemycy wodą 10%-owym Na_2CO_3 , znowu wodą i wreszcie suszy nad MgSO_4 . Po usunięciu eteru pozostałość destyluje się pod próżnią.

Zbiera się frakcję przechodzącą w temperaturze 193–197°C 0,06 mm Hg. Wydajność: 8,5 g bezbarwnej cieczy.

Przykład IV. Wytwarzanie farnezylooctanu-n-butylu z kwasu farnezylooctowego i n-butanolu.

Mieszaninę 8 g kwasu farnezylooctowego, 5 ml n-butanolu i 0,1 g kwasu p-toluenosulfonowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 4 godzin, alkohol się powoli oddestylowuje, a jego ostatnie ślady usuwa się pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i eterowy roztwór przemycy wodą 10%-owym roztworem sody i znowu wodą.

Roztwór eterowy suszy się nad MgSO_4 , usuwa eter i pozostałość destyluje pod próżnią. Zbiera się frakcję przechodzącą w temperaturze 127–130°C/P. 1 mm Hg. Wynosi ona 8,1 g.

Przykład V. Wytwarzanie farnezylooctanu allilu z kwasu farnezylooctowego i alkoholu allilowego.

Do mieszaniny 10 g kwasu farnezylooctowego i 5 ml alkoholu allilowego, dodaje się oziębiając 3,52 g roztworu 45%-owego BF_3 w eterze dwuetylowym. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 2 godzin. Oddestylowuje się alkohol w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i eterowy roztwór przemycy wodą, 10%-owym roztworem Na_2CO_3 i znowu wodą.

Eterowy roztwór suszy się nad MgSO_4 , eter usuwa i pozostałość destyluje pod próżnią. Zbiera się frakcję przechodzącą w temperaturze 116–118°C/P. 15 mm Hg. Wydajność: 8,6 g pożądanego produktu.

Przykład VI. Wytwarzanie farnezylooctanu geranylu z bezwodników.

I. 29 g ketenu wprowadza się do kwasu farnezylooctowego. Kolbę otacza się lodem. Po dodaniu ketenu oddestylowuje się niskowrzącą frakcję. Dodaje się do pozostałości 16,6 g geraniolu i mieszaninę ogrzewa do wrzenia w ciągu 11 godzin.

Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się eterem, przemycy 10%-owym roztworem sody, a następnie wodą, aż do reakcji obojętnej wobec fenolo-

ftaleiny i w końcu suszy nad siarczanem magnezu.

Eter usuwa się i pozostałość frakcjonuje w próżni. Pierwsza frakcja destylatu zawiera geraniol nieprzereagowany.

11,5 g farnezylooctanu geranilu zbiera się w granicach temperatury 165–168°C pod ciśnieniem 0,05 mm Hg.

II. 3 g chlorku acetylu dodaje się powoli do roztworu 3 g suchej pirydyny w 10 cm³ suchego benzenu. 10 g kwasu farnezylooctowego w 10 cm³ suchego benzenu dodaje się ogrzewając do wrzenia w ciągu 1/2 godziny, po czym mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu dalszych 3 godzin. Po oziębieniu chlorowodorek pirydyny odsąca się, rozpuszczalnik usuwa przez destylację i pozostałość ogrzewa do temperatury 150°C (temperatura łaźni) pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 4 godzin. Otrzymuje się 9,9 g surowego bezwodnika, który ogrzewa się przez 8 godzin w temperaturze 160°C (temperatura łaźni) z 5,15 g geraniolu. Po oziębieniu masę rozpuszcza się w eterze eterowy roztwór przemywa 10%-owym roztworem Na₂CO₃ i wodą i wreszcie suszy nad MgSO₄.

Po usunięciu eteru, pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem i zbiera frakcję przechodzącą w temperaturze 165–170°C/0,05 mm Hg. Wydajność: 6,3 g żadanego produktu.

Przykład VII.

a) Wytwarzanie farnezylooctanu srebra.

Do roztworu 10 g kwasu farnezylooctowego w 200 ml 0,5 n NH₄OH dodaje się roztwór z 12,8 g AgNO₃ rozpuszczonego w 480 cm³ destylowanej wody, w trakcie mieszania. Otrzymuje się biały osad, który odsąca się, przemywa wodą i następnie acetonem. Produkt suszy się w próżni, w temperaturze pokojowej nad P₂O₅. Wydajność: 13,5 g soli srebrowej.

b) Wytwarzanie farnezylooctanu etylu z farnezylooctanu srebra i jodku etylu.

Do roztworu 5 g farnezylooctanu srebra w 200 ml bezwodnego benzenu, dodaje się podczas mieszania 2,13 g jodku etylu, w ciągu mniej więcej 5 minut. Mieszaninę ogrzewa do wrzenia w ciągu 9 godzin, oziębia i odsąca. Roztwór benzenowy przemywa wodą, a następnie kolejno 10%-owym roztworem Na₂CO₃ i znów wodą, aż do obojętnego odczynu wobec fenoloftaleiny. Roztwór benzenowy osusza się nad MgSO₄, odparowuje i pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Farnezylooctan etylu przechodzi w temperaturze 114–115°C/0,06 mm Hg.

Przykład VIII.

a) Wytwarzanie chlorku farnezylooctowego.

Do roztworu 19,3 g kwasu farnezylooctowego w 100 ml bezwodnego benzenu dodaje się 11,5 g chlorku tionylu w 10 ml bezwodnego benzenu, kroplami w ciągu 40 minut, podczas oziębiania do temperatury 5 do 10°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej 2 godziny, po czym pozostawia na noc. Benzen i nadmiar SOCl₂ usuwa się na łaźni wodnej w próżni i pozostałość destyluje w próżni. Chlorek farnezylo-

octowy destyluje w temperaturze 145–155°C/0,7–1 mm Hg. Wydajność prawie ilościowa.

b) Wytwarzanie farnezylooctanu 3,7-dwumetylooktylu z chlorku farnezyloacetylu.

Do mieszaniny 5,84 g 3,7-dwumetylooktanolu-1 i 4,46 g dwumetyloaniliny w 20 ml bezwodnego benzenu, dodaje się kroplami 7 g chlorku farnezyloacetylu w ciągu około 15 minut.

Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 8 godzin, oziębia i rozcieńcza 20 ml benzenu. Roztwór benzenowy przemywa się 10%-owym HCl, 10%-owym Na₂CO₃ i następnie wodą aż do reakcji obojętnej tego ostatniego wobec fenoloftaleiny. Po suszeniu usuwa się rozpuszczalnik, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Odbiera się najprzód nieprzereagowany 3,7-dwumetylooktanol-(1), a następnie pożądaną farnezylooctan 3,7-dwumetylooktylu, który przechodzi w temperaturze 183–185°C/0,15 mm Hg. Wydajność: 5,9 g.

Przykład IX. Wytwarzanie farnezylooctanu farnezylu z chlorku farnezyloacetylu i farnezołu.

Do mieszaniny 9,4 g farnezołu i 3,4 g bezwodnej pirydyny w 20 ml bezwodnego benzenu dodaje się kroplami 8 g chlorku kwasu farnezylooctowego. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 6 godzin, oziębia i rozcieńcza benzenem.

Roztwór benzenowy przemywa się wodą, 10%-owym HCl 10%-owym Na₂CO₃ i znowu wodą dopóki ten ostatni nie stanie się obojętny wobec fenoloftaleiny. Następnie usuwa się rozpuszczalnik i pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Nieprzereagowany farnezol odzyskuje się. Ester ma postać lepkiej cieczy, o zapachu terpenowym. Otrzymuje się 9,1 g, temperatura wrzenia 218–221°C/0,07 mm Hg.

Przykład X. Wytwarzanie farnezylooctanu izoamylu z farnezylooctanu etylu przez przeestryfikowanie.

7,55 g farnezylooctanu etylu ogrzewa się do wrzenia 2 godziny z 6,8 g alkoholu izo-amyłowego, nasyconego gazowym HCl. Alkohol oddestylowuje się, pozostałość rozpuszcza w eterze i eterowy roztwór przemywa 10%-owym Na₂CO₃, wodą i suszy. Rozpuszczalnik usuwa się i pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność: 6,2 g żadanego produktu, który wrze w temperaturze 145–149°C/0,1 mm Hg.

Przykład XI. Wytwarzanie farnezylooctanu etylu z estru dwuetylowego kwasu farnezylomalonowego.

50 g farnezylomalonianu dwuetylu rozpuszcza się w 50 ml 95%-owego alkoholu etylowego, oziębia się do temperatury 5°C i dodaje roztwór alkoholowy wodorotlenku potasu (7,62 g KOH w 80 ml 95%-owego etanolu). Mieszaninę pozostawia się na 30 godzin w temperaturze pokojowej, po czym usuwa w próżni alkohol w cienkowarstwowej wyparce i pozostałość rozpuszcza w wodzie.

Alkaliczny roztwór ekstrahuje się za pomocą eteru i odzyskuje 12,1 g farnezylomalonianu dwuetylu. Roztwór zakwasza się 10%-owym HCl, wo-

bec czerwieni kongo jako wskaźnika i znowu ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się wodą aż do zniknięcia chlorków i usuwa eter. Pozostałość ogrzewa się do temperatury 150°C/15 mm Hg w ciągu 4 godzin, po czym rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy przemywa się 10%-owym Na₂CO₃, następnie wodą do odczynu obojętnego wobec fenolofaleiny. Eterowy roztwór, po wysuszeniu nad MgSO₄, odparowuje się w celu usunięcia eteru i pozostałość destyluje w próżni. Otrzymuje się 23,3 g farnezylooctanu etylu, destylującego w temperaturze 127–130°C/0,15 mm Hg.

Próbka dalej oczyszczana przez destylację miała temperaturę wrzenia 114–115°C/0,15 mm Hg.

Przykład XII. Wytwarzanie farnezylooctanu etylu z farnezyloacetooctanu etylu.

Do roztworu 0,59 g sodu w 40 ml absolutnego etanolu dodaje się 8,4 g farnezyloacetooctanu etylu i mieszaninę ogrzewa się do temperatur wrzenia w ciągu 2 godzin. Alkohol oddestylowuje się, przy czym ostatnie jego ślady usuwa się pod próżnią.

Pozostałość rozpuszcza się w wodzie i ekstrahuje eterem; eterową warstwę przemywa się 10%-owym Na₂CO₃ i suszy nad MgSO₄. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość destyluje się i zbiera frakcję destylującą w temperaturze 115–120°C/0,009 mm Hg. Wydajność: 4,3 g.

Stosując metody opisane w poprzednich przykładach można otrzymać niżej wskazane produkty, których właściwości fizyczne podane są w następującej tablicy:

Związek o wzorze ACH₂COOR, w którym A oznacza grupę farnezylową, a R ma znaczenie podane w tablicy

R	Temperatura wrzenia (°C)	Ciśnienie (mm Hg)
metyl	108–110°	0,08
etyl	114–115°	0,06
propyl	130–135°	0,1
n-butyl	127–130°	0,1
izoamyl	145–148°	0,1
3,7-dwumetylooktyl	183–185°	0,15
n-dodecyl	193–197°	0,06
3,7,11-trójmetylododecyl	205–209°	0,15–0,20
cykloheksyl	156–161°	0,1
allil	116–118°	0,15
propargil	122–128°	0,07
geranil	165–168°	0,05
farnezył	218–221°	0,07
fityl	226–230°	0,08
fenyl	162–170°	0,15
benzyl	162–170°	0,25
karwakryl	188–192°	0,13
cynamyl	195–200°	0,15

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania estrów kwasu farnezylooctowego o wzorze ogólnym ACH₂COOR, w którym A oznacza grupę farnezylową

(CH₃)₂C = CH.CH₂.CH₂.C(CH₃) = CH.CH₂.CH₂.C(CH₃) = CH.CH₂ — a R oznacza grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową, cykloalkilową, aryłową, aralkilową lub aralkenylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym A.CH₂.CO.X, w którym A ma wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze RY, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przy czym X i Y są grupami zdolnymi do reakcji ze sobą.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas farnezylooctowy wprowadza się w reakcję z alkoholem ROH w którym R ma wyżej podane znaczenie.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności katalizatora estryfikacji.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że bezwodnik kwasu farnezylooctowego lub mieszaniny bezwodnik kwasu farnezylooctowego wprowadza się w reakcję z alkoholem ROH.
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności katalizatora.
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się octan metalu alkalicznego lub III-rzędową zasadę organiczną.
7. Sposób według zastrz. 3, 5, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się kwas mineralny, kwas sulfonowy lub kwas Lewis'a.
8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się kwas siarkowy, kwas chlorowodorowy, kwas p-toluenosulfonowy, trójfluorek boru lub chlorek cynku.
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że halogenek farnezyloacetyle wprowadza się w reakcję z alkoholem o wzorze ROH, w którym R ma wyżej podane znaczenie.
10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że jako halogenek stosuje się chlorek.
11. Sposób według zastrz. 9, 10, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności czynnika wiążącego kwas.
12. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że jako czynnik wiążący kwas stosuje się węgiel, dwuwęgiel lub wodorotlenek metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych lub III-rzęd. zasadę organiczną.
13. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że jako czynnik wiążący kwas, stosuje się trójetyloaminę, dwumetyloanilinę, pirydynę, chinolinę, dwuwęgiel sodowy, węgiel potasowy lub wodorotlenek wapniowy.
14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że sól kwasu farnezylooctowego wprowadza się w reakcję z halogenkiem siarczanem lub sulfonianem związku o wzorze ROH, w którym R ma wyżej podane znaczenie.
15. Sposób według zastrz. 14, **znamienny tym**, że jako sól kwasu farnezylooctowego stosuje się sól metalu alkalicznego lub sól srebrną.
16. Sposób według zastrz. 14–15, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności III-rzęd. zasady organicznej.

17. Sposób według zastrz. 16, **znamienny tym**, że jako III-rzęd. zasadę organiczną stosuje się trójetylaminę, dwuetyloanilinę, dwumetyloanilinę, pirydynę lub chinolinę.
18. Sposób według zastrz. 1—17, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika.
19. Sposób według zastrz. 18, **znamienny tym**, że jako obojętne środowisko, stosuje się rozpuszczalnik węglowodorowy, eter lub eter cykliczny, chlorowcowany lub nitrowany węglowódor lub ester.
20. Sposób według zastrz. 18—19, **znamienny tym**, że jako środowisko obojętne, stosuje się benzen, toluen, ksylen, heksan, eter dwumetylowy, tetrahydrofuran, dioksan, czterochlorek węgla, czterochloroetan, nitrobenzen lub węglan dwuetylu.
21. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester kwasu farnezylooctowego wprowadza się w reakcję z alkoholem o wzorze ROH, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przy czym R różni się od reszty estrowej użytego estru kwasu farnezylooctowego.
22. Sposób według zastrz. 21, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności katalizatora.
23. Sposób według zastrz. 22, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się mocny kwas lub alkohol metalu alkalicznego.
24. Sposób według zastrz. 23, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się kwas chlorowodorowy, siarkowy lub p-toluenosulfonowy.

25. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że kwas farnezylooctowy wprowadza się w reakcję ze związkiem dwuazoalifatycznym o wzorze QN₂, w którym Q oznacza grupę alkilidenową.
26. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że monoester kwasu malonowego o wzorze A.CH(COOH).COOR, w którym A i R mają znaczenie podane wyżej, poddaje się dekarboksylacji.
27. Sposób według zastrz. 26, **znamienny tym**, że dekarboksylację prowadzi się w podwyższonej temperaturze.
28. Sposób według zastrz. 26—27, **znamienny tym**, że dekarboksylację prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika.
29. Sposób według zastrz. 26—27, **znamienny tym**, że stosuje się monoester kwasu malonowego wytworzony przez hydrolizę dwuestru kwasu malonowego.
30. Sposób według zastrz. 29, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się wodorotlenkiem metalu alkalicznego w alkoholu.
31. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że ester farnezylooctowy kwasu acetoctowego o wzorze CH₃CO.CH(A).COOR, w którym A i R mają znaczenie podane wyżej, hydrolizuje się.
32. Sposób według zastrz. 31, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się alkoholem metalu alkalicznego, o wzorze R.OM, w obecności alkoholu R.OH, w którym R ma znaczenie podane wyżej, a M oznacza atom metalu alkalicznego.