



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47445

Kl. 12 o, 5/02
Kl. internat. C 07 c

Dr Karl Thomae G.m.b.H.*)

Biberach an der Riss, Niemiecka Republika Federalna

Sposób wytwarzania dwuhydro- i czterohydropiranylokarbinoli i ich pochodnych O-acylowych

Patent trwa od dnia 22 maja 1961 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych dwuhydro- lub czterohydropiranylokarbinoli o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niepodstawioną resztę dwuhydropiranylową lub czterohydropiranylową, Z — resztę alkilową zawierającą 1—6 atomów węgla, a R_2 — wodór lub ewentualnie podstawioną resztę fenylową, lub ich pochodnych O-acylowych.

Nowe karbinole wytwarza się przez reakcję aldehydów dwuhydro- ewentualnie czterohydropiranu, o ogólnym wzorze 2 z haloidekami związków magnezoorganicznych, o ogólnym wzorze 3, przy czym we wzorach tych Z i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca. Reakcję prowadzi się w warunkach zazwyczaj stosowanych przy reakcji Grignard'a, a więc w roz-

puszczalniku takim jak eter, benzen, czterohydrofuran, dioksan lub eter dwubutyłowy, albo też w mieszaninie tych rozpuszczalników. Haloidek magnezoorganiczny stosuje się zazwyczaj w pewnym nadmiarze, na przykład w ilości 0,2—0,5 mola. Po zakończeniu dodawania składników mieszaninę reakcyjną ogrzewa się delikatnie w celu ukończenia reakcji. Dalszą obróbkę prowadzi się w znany sposób, na przykład przez rozkład utworzonego związku za pomocą rozcieńczonego kwasu.

W przypadku, gdy jako substancje wyjściowe stosuje się aldehydy dwuhydropiranu, można wytworzone dwuhydropiranylokarbinole przeprowadzić następnie w czterohydropiranylokarbinole. Przeprowadza się to przez uwodarnianie podwójnego wiązania pierścienia dwuhydropiranowego za pomocą wodoru in statu nascendi, lub wodoru wzbudzonego katalitycznie. Jako katalizatory stosuje się

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest Dr Ernst Seeger.

znane katalizatory uwodornienia, a zwłaszcza katalizatory z metali szlachetnych lub katalizatory z niklu Raney'a. Reakcję prowadzi się celowo przy umiarkowanym nadciśnieniu i w temperaturze otoczenia lub lekko podwyższonej.

Wytworzone dwuhydro- ewentualnie czterohydropiranylokarbinole można ewentualnie przeprowadzić w znany sposób za pomocą kwasów karboksylowych, ich bezwodników lub haloidków w odpowiednie pochodne O-acylowe. Stosować można alifatyczne i aromatyczne, jedno- i wielozasadowe kwasy karboksylowe, takie jak kwas octowy, propionowy, bursztynowy, maleinowy, benzoesowy lub fenylloctowy.

Nowe karbinole wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Wykazują silne działanie choleretyczne, które nieoczekiwanie przewyższa znacznie działanie znanych choleretycznie czynnych karbinoli, takich jak p-tolilometylo-

karbinol i l-fenylpropanol, podczas gdy ich toksyczność jest bardzo mała. I tak na przykład wytworzony sposobem według wynalazku (5, 6-dwuhydropropanylo-3) - benzylokarbinol wykazuje przy doustnym podaniu LD_{50} wynoszącą u myszy 3.000 mg/kg. Związek ten posiada dodatkowo tę zaletę, w przeciwieństwie do wszystkich dotychczas znanych karbinoli o działaniu choleretycznym, że jest on stały w temperaturze pokojowej, co znacznie upraszcza jego zastosowanie w preparatach farmaceutycznych.

Działanie choleretyczne tych związków określono na szczurach pod narkozą uretanową metodą podaną przez Engelhorna (Arzneimittelforschung 10, 255/1960. Rejestrowano krople żółci wypływające z ductus choledochus przed i po intraduodenalnym podaniu substancji rozpuszczonych w oliwie z oliwek. Niżej podano w procentach wzrost sekrecji żółci w stosunku do próby zerowej.

Substancja	dawka mg/kg	Wzrost wydzielania żółci w %				
		1 godz.	2 godz.	3 godz.	4 godz.	5 godz.
(5,6-dwuhydropiranylo-3)- benzylokarbinol	25	+ 74	+ 57	+ 41	+ 28	+ 17
	50	+ 105	+ 88	+ 71	+ 35	+ 14
	100	+ 129	+ 123	+ 96	+ 74	+ 48
(5,6-dwuhydropiranylo-3)- propylokarbinol	100	+ 126	+ 98	+ 44	+ 20	+ 11
(5,6-dwuhydropiranylo-3)- pentylokarbinol	100	+ 133	+ 125	+ 117	+ 92	+ 75
ester mono-[α -(5,6-dwuhydropiranylo-3)]- butylowy kwasu bursztynowego	100	+ 100	+ 71	+ 50	+ 35	+ 29
(5,6-dwuhydropiranylo-3)- fenyloetylokarbinol	100	+ 82	+ 87	+ 61	+ 32	+ 7
1-fenylpropanol (znany)	100	+ 71	+ 62	+ 39	+ 18	+ 5
p-tolilometylokarbinol (znany)	100	+ 27	+ 11	+ 1	- 5	-

Nowe estry tych związków wykazują również działanie choleretyczne. Monoestry wielozasadowych kwasów karboksylowych wykazują ponadto zdolność tworzenia rozpuszczalnych w wodzie soli.

Przy zastosowaniu w terapii związków wytworzonych sposobem według wynalazku,

dawki pojedyncze wynoszą 25—200 mg, a zwłaszcza 75—100 mg.

W niżej podanych przykładach wyjaśniono sposób wytwarzania według wynalazku. Przykłady te nie ograniczają jednak zakresu wynalazku.

Przykład I. (5, 6-dwuhydropiranylo-3)-propylokarbinol.

Do związku Grignard'a, wytworzonego z 7,5 g magnezu i 38 g bromku propylu w bezwodnym eterze dodaje się kroplami podczas mieszania w temperaturze pokojowej 23 g 3-formylo-5, 6-dwuhydropiranu, rozpuszczonego w eterze. Po zakończeniu dodawania miesza się mieszaninę reakcyjną w ciągu dalszej pół godziny, lekko ogrzewając. Mieszaninę reakcyjną ochładza się i rozkłada wytworzony związek podczas chłodzenia przez dodanie wody i kwasu octowego. Warstwę eterową oddziela się, a roztwór wodny wytrząsa ponownie z eterem. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą, po czym suszy nad siarczanem sodowym. Rozpuszczalnik oddestylowuje się. Pozostałość destyluje się. Uzyskuje się 19 g bezbarwnej cieczy, o temperaturze wrzenia $K_{p,0,2}$ 87—88°C.

Przykład II. (5, 6-dwuhydropiranylo-3)-benzylokarbinol.

Do związku Grignard'a wytworzonego z 18 g sproszkowanego magnezu i 95 g chlorku benzylu rozpuszczonych w 200 ml mieszaniny benzenu i czterohydrofuranu (1:1) dodaje się kroplami w temperaturze 10—20°C podczas chłodzenia 57 g 3-formylo-5, 6-dwuhydropiranu, rozpuszczonego w 100 ml mieszaniny

benzenu i czterohydrofuranu. Następnie miesza się mieszaninę reakcyjną w ciągu dalszych 2 godzin w temperaturze 25—30°C. Mieszaninę tę rozkłada się przez dodanie lodu i rozcieńczonego kwasu octowego. Warstwę rozpuszczalnika oddziela się, a warstwę wodną wytrząsa z benzenem. Warstwy substancji organicznych łączy się. Po wysuszeniu ich oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość destyluje pod próżnią. Otrzymuje się 63 g cieczy, o temperaturze wrzenia $K_{p,0,1}$ 133—134°C, która po krótkim czasie krzepnie. Po przekryształizowaniu z eteru naftowego otrzymuje się bezbarwne kryształy, o temperaturze topnienia 63°C.

Przykład III. (Czterohydropiranylo-3)-propylokarbinol.

Roztwór 10 g (5, 6-dwuhydropiranylo-3)-propylokarbinolu w 150 ml estru etylowego kwasu octowego zadaje się mniej więcej 2 g niklu Raney'a i uwodornia przez wprowadzenie wodoru pod ciśnieniem 5 atm. w temperaturze pokojowej. Wodór wprowadza się, aż do zakończenia pochłaniania go. Trwa to około 6 godzin. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną sączy się, oddestylowuje przesącz i destyluje pozostałość. Otrzymuje się 7 g bezbarwnej cieczy o temperaturze wrzenia $K_{p,12}$ 119—121°C. W analogiczny sposób, jak podano w przykładach I i II wytwarza się następujące karbinole:

Karbinol	Temperatura wrzenia °C	Wydajność	Stosowany aldehyd	Stosowany haloidek	Magnez
(5,6-dwuhydropiranylo-3)-etylokarbinol	83° — 84° (0,15 mm)	21 g	30 g 3-formylo-5,6-dwuhydropiran	44 g bromek etylu	9,7 g
(5,6-dwuhydropiranylo-3)-butylokarbinol	98° (0,15 mm)	9 g	8,5 g „	13,7 g bromek butylu	2,4 g
(5,6-dwuhydropiranylo-3)-izopropylokarbinol	78° (0,15 mm)	14 g	11,5 g „	18,4 g bromek izopropylu	3,6 g
(5,6-dwuhydropiranylo-3)-pentylokarbinol	107° (0,2 mm)	12,5 g	11,5 g „	22,6 g bromek amylu	3,6 g
(5,6-dwuhydropiranylo-3)-fenyloetylokarbinol	162° — 163° (0,3 mm)	14 g	11,5 g „	27,8 g chlorek fenyloetylowy	3,6 g

Karbinol	Temperatura wrzenia °C	Wydej- ność	Stosowany aldehyd	Stosowany haloidek	Mag- nez
(5,6-dwuhydropiranylo-3)-fenyloizopropylokarbinol	175° — 177° (0,5 mm)	15 g	11,5 g „	30,0 g -bromoizopropylobenzen	3,6 g
(5,6-dwuhydropiranylo-3)-(p-metylobenzylo)-karbinol	157° — 158° (0,2 mm)	16 g	11,5 g „	27,8 g bromek p-ksylilu	3,6 g
(Czterohydropiranylo-3)-benzylokarbinol	143° (0,5 mm)	9 g	11,4 g 3-formylo-czterohydropiran	19 g chlorek benzyłu	3,6 g
(Czterohydropiranylo-3)-propylokarbinol	82° — 83° (0,1 mm)	10 g	11,4 g 3-formylo-czterohydropiran	18,5 g bromek propylu	3,6 g
(2,3-dwuhydropiranylo-2)-propylokarbinol	54° (0,3 mm)	10 g	11,2 g 2-formylo-2,3-dwuhydropiran	18,5 g bromek propylu	3,6 g

Przykład IV. Ester mono-[α -(5, 6-dwuhydropiranylo-3)]-butylowy kwasu bursztynowego, o wzorze 4.

Ogrzewa się 20 g (5, 6-dwuhydropiranylo-3)-propylokarbinolu i 12 g bezwodnika kwasu bursztynowego, rozpuszczonych w 100 ml bezwodnego toluenu w ciągu 10 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu dodaje się roztworu kwaśnego węglanu sodowego, wytrząsa i oddziela warstwę organiczną. Warstwę tę przemywa się jeszcze dwukrotnie roztworem kwaśnego węglanu sodowego. Roztwory wodne łączy się i zakwasza lekko za pomocą kwasu octowego. Wydzielony ester rozpuszcza się w eterze. Po osuszeniu nad siarczanem sodowym odpędza się rozpuszczalnik. Uzyskuje się 16 g estru, o temperaturze wrzenia Kp_{12} 195°C (rozkład).

Przykład V. Ester [α -(5, 6-dwuhydropiranylo-3)]-butylowy kwasu octowego, o wzorze 5.

a) 10 g (5, 6-dwuhydropiranylo-3)-propylokarbinolu i 50 ml bezwodnika kwasu octowego ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej z 4 g bezwodnego octanu sodowego w ciągu 3 godzin, po czym dodaje się wody i zobojętnia za pomocą kwaśnego węglanu sodowego. Po odpędzeniu rozpuszczalnika wydzielony olej rozpuszcza się

w eterze i destyluje. Uzyskuje się 9 g estru, o temperaturze wrzenia Kp_{12} 126°C.

b) Do roztworu 16 g (5, 6-dwuhydropiranylo-3)-propylokarbinolu w 50 ml bezwodnej pirydyny wkrapla się podczas mieszania i chłodzenia, w temperaturze nie przekraczającej 20°C 7,5 ml chlorku acetylu. Po zakończeniu dodawania tego związku miesza się mieszaninę reakcyjną w ciągu dalszych 3 godzin w temperaturze pokojowej, po czym wylewa do wody i wytrząsa z eterem. Z wydzielonego roztworu eterowego usuwa się pirydynę przez wytrząsanie z rozcieńczonym kwasem solnym. Tak traktowaną warstwę eterową przemywa się roztworem kwaśnego węglanu sodowego, a następnie wodą. Po osuszeniu nad siarczanem sodowym oddestylowuje się eter, a pozostałość destyluje się. Otrzymuje się 14,5 g bezbarwnej cieczy, o temperaturze wrzenia Kp_{12} 126—127°C.

Przykład VI. (5, 6-dwuhydropiranylo-3)-(p-metoksyfenyloetylo)-karbinol o wzorze 6.

Do 1,85 g sproszkowanego magnezu zmieszanego z małą ilością eteru wkrapla się podczas mieszania 13 g chlorku p-metoksyfenyloetylowego, rozpuszczonego w małej ilości eteru. Po zakończeniu dodawania ogrzewa się mieszaninę 1 godzinę na łaźni wodnej pod

chłodnicą zwrotną. Następnie ochładza się wytworzony związek Grignard'a do temperatury 5—10°C, w której to temperaturze dodaje się podczas mieszania 8 g aldehydu 5, 6-dwuhydropropanylu-3, rozpuszczonego w eterze. Po zakończeniu dodawania miesza się mieszaninę reakcyjną w ciągu dalszych 2 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie rozkłada się ją przez dodanie lodu i rozcieńczonego kwasu octowego, po czym oddziela warstwę eterową. Warstwę tę wytrząsa się z roztworem kwaśnego węgla sodowego, a następnie z wodą, suszy nad siarczanem sodowym, po czym odpędza rozpuszczalnik. Otrzymuje się 6 g bezbarwnej cieczy, o temperaturze wrzenia Kp_2 172°C.

Przykład VII. (Czterohydropiranylo-2)-propylokarbinol, o wzorze 7.

10 g (2, 3-dwuhydropiranylo-2)-propylokarbinolu rozpuszczonych w 150 ml metanolu uwodarnia się w obecności 3 g niklu Raney'a w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem 2 atmosfer. Mieszaninę reakcyjną sący się na sączku próżniowym, a następnie destyluje pod próżnią. Otrzymuje się 6 g karbinolu o temperaturze wrzenia Kp_{12} 97—99°C.

Przykład VIII. (2, 3-dwuhydropiranylo-2)-butylokarbinol, o wzorze 8.

Do związku Grignard'a wytworzonego z 4,9 g magnezu i 27,4 g bromku butylu w eterze dodaje się kroplami w temperaturze 5—10°C podczas mieszania 11,2 g 2-forniylo-2, 3-dwuhydropiranu, rozpuszczonego w bezwodnym eterze. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym dodaje się rozcieńczony kwas octowy. Warstwę eterową oddziela się, przemywa roztworem węgla sodowego, a następnie wodą, po czym suszy nad siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu eteru destyluje się pozostałość pod próżnią. Otrzymuje się bezbarwny

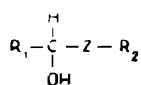
olej, o temperaturze wrzenia $Kp_{0,3}$ 77—79°C. Wydajność 12 g.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania dwuhydro-i czterohydropiranylokarbinoli o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niepodstawioną resztę dwuhydropiranylową lub czterohydropiranylową, Z — resztę alkilową zawierającą 1-6 atomów węgla, a R_2 — wodór, lub ewentualnie podstawioną resztę fenylową oraz ich pochodnych O-acylowych, znamieny tym, że aldehydy o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z haloidkami magnezoorganicznymi, o ogólnym wzorze 3, w którym Z i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, a w przypadku, gdy R_1 oznacza resztę dwuhydropiranylową uwodarnia się wytworzone związki w znany sposób za pomocą wodoru in statu nascendi lub wodoru wzbudzonego katalitycznie i (lub) przeprowadza w odpowiednie pochodne O-acylowe.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że reakcję haloidku magnezoorganicznego z aldehydem o ogólnym wzorze 2 prowadzi się w eterze, benzenie, czterohydrofuranie, dioksanie, eterze dwubutylovym lub mieszaninie tych rozpuszczalników.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2 znamieny tym, że uwodornianie dwuhydropiranylokarbinoli prowadzi się pod umiarkowanie podwyższonym ciśnieniem i w obecności katalizatora uwodorniania, zwłaszcza niklu Raney'a.
4. Sposób według zastrz. 1-3, znamieny tym, że acylowanie dwuhydro-i czterohydropiranylokarbinoli prowadzi się za pomocą alifatycznych lub aromatycznych jedno- lub wielozasadowych kwasów karboksylowych lub ich bezwodników lub haloidków.

Dr Karl Thomae G.m.b.H.

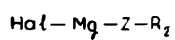
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



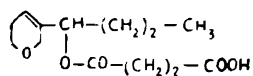
Wzór 1



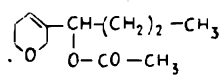
Wzór 2



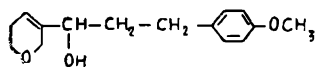
Wzór 3



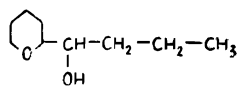
Wzór 4



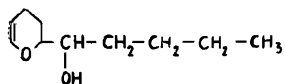
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8