

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

233425

(11)

(B1)

(22) Prihlášené 10 05 83
(21) (PV 3267-83)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 307/38

(40) Zverejnené 17 07 84

(45) Vydané 15 08 86

(75)
Autor vynálezu

JANDA LUBOMÍR ing., RYBÁR ALFONZ ing. CSc., BRATISLAVA,
HORSÁK IVAN ing., BRĚCLAV

(54) Spôsob prípravy 5-(substituovaných fenyl)-2-furánkarboxylových
kyselín

Spôsob prípravy 5-(substituovaných fenyl)-
-2-furánkarboxylových kyselín, ktoré zlužia
ako medziprodukty prípravy farmakologicky
účinných látok, je založený na reakcii
5-(substituovaných fenyl)-2-furaldehydov
s oxidom strieborným vo vode za prítomnosti
s vodou miešateľného organického rozpúšťadla
pri zvýšenej teplote 40 až 100 °C.

Vynález sa týka spôsobu prípravy 5-(substituovaných fenyl)-2-furánkarboxylových kyselín všeobecného vzorca I



v ktorom R^1 je metyl, metoxyl, chlór, fluór, alebo trifluormetyl v polohe o-, m-, alebo p-fenylového jadra a R^2 je vodík, alebo má ten istý význam ako R^1 , ktoré sa používajú ako medziprodukty pri príprave biologicky aktívnych látok.

Doposiaľ sa predmetné zlúčeniny pripravovali Meerweinovou aryláciou 2-furánkarboxylovej kyseliny vo veľmi nízkych výťažkoch (Freund W.: J. Chem. Soc. 1952, 3 068, Marthur K. B. L., Mehra H. S.: J. Chem. Soc. 1961, 2 576, Krutošiková A., Kováč J., Šykora V.: Collection Czechoslov. Chem. Commun. 32, 1 892 /1974/).

Ďalšou známou metódou je oxidácia 5-(substituovaných fenyl)-2-furánkarbaldehydov všeobecného vzorca II



kde R^1 a R^2 majú ten istý význam ako vo vzorci I, s oxidom strieborným vo vodnom alkalickom prostredí pri teplote 20 až 25 °C (Chadwick D., Chambers J., Meakins J.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1973, 1 766, US pat. 3 856 825 /1974/, Burch H. A., White R. E., Wright G. C., Goldenberg M. M.: J. Pharm. Sci. 69, 107 /1980/).

Podstata vynálezu spočíva vo zvýšení reakčnej teploty v predošlom odstavci uvedenej oxidačnej reakcie na 40 až 100 °C, s výhodou na 50 až 60 °C za prítomnosti s vodou miešateľného organického rozpúšťadla, čo má za následok zvýšenie výťažkov reakcie na 71 až 89 % teorie.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa k oxidu striebornému čerstvo pripravenému z 2,0 až 2,1 mól vodného alkalického hydroxidu a z vodného roztoku 1,0 mól dusičnanu strieborného pridá 0,25 až 0,5 mól 5-(substituovaného fenyl)-2-furánkarbaldehydu vzorca II a s vodou miešateľné organické rozpúšťadlo éterického alebo alkoholového typu a zmes sa zohrieva na vyššie uvedenú teplotu. Ako rozpúšťadlo éterického typu sa môže použiť napr. tetrahydrofuran, alebo dioxan. Ako rozpúšťadlo alkoholového typu sa môže použiť metanol, etanol, alebo n-propanol. Ako alkalický hydroxid možno použiť hydroxid sodný, litný, alebo draselný.

Oxidačnou reakciou vznikne príslušná alkalická soľ 5-(substituovanej fenyl)-2-furánkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca III



v ktorom R^1 a R^2 majú ten istý význam ako vo vzorci I a M je sodík, lítium alebo draslík, z ktorej sa kyselina vzorca I uvoľní pridaním anorganickej kyseliny k reakčnej zmesi. Ako anorganická kyselina sa použije kyselina chlorovodíková, alebo sírová, najčastejšie vo forme vhodne zriedeného vodného roztoku.

Finálna kyselina vzorca I sa izoluje filtráciou, odsatím, alebo odstredením a čistí sa kryštalizáciou z vhodného rozpúšťadla, s výhodou za prítomnosti aktívneho uhlia, alebo iného vhodného sorbentu.

Hlavnou výhodou postupu podľa vynálezu oproti doposiaľ známym metódam prípravy látok vzorca I je dosahovanie podstatne vyšších výťažkov.

V ďalšom je prevedenie vynálezu popísané v príkladoch bez toho, že by sa na tieto obmedzoval.

Pr í k l a d 1

5-(2-trifluormetylfenyl)-2-furánkarboxylová kyselina.

Hydroxid sodný (32,0 g, 0,8 mol) sa rozpustí vo vode (200 ml) a k tomuto roztoku sa naraz prileje dusičnan strieborný (67,95 g, 0,4 mol) rozpustený vo vode (300 ml). Ku vzniknutej hnedej zrazenine oxidu strieborného sa pridá 5-(2-trifluormetylfenyl)-2-furaldehyd (24,02 g, 0,1 mol) rozpustený v etanole (200 ml). Teplota reakčnej zmesi sa upraví na 50 až 60 °C a v tomto intervale sa udržiava 1 h. Potom sa reakčná zmes prefiltruje, horúci filtrát sa okyslí riedenou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 a vylúčená 5-(trifluormetylfenyl)-2-furánkarboxylová kyselina sa po vychladnutí odfiltruje a premyje vodou. Výťažok 77 %. T.t. 170 až 174 ° (etanol-voda). Pre $C_{12}H_7F_3O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 56,26 resp. 56,28 % C, 2,75 resp. 2,87 % H.

Pr í k l a d 2

5-(3-trifluormetylfenyl)-2-furánkarboxylová kyselina.

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 1 z 5-(3-trifluormetylfenyl)-2-furaldehydu (24,02 g, 0,1 mol). Výťažok 79 %. T.t. 211 až 213 °C (etanol-voda). Pre $C_{12}H_7F_3O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 56,26 resp. 56,43 % C, 2,75 resp. 2,64 % H.

Pr í k l a d 3

5-(4-trifluormetylfenyl)-2-furánkarboxylová kyselina.

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 1 z 5-(4-trifluormetylfenyl)-2-furaldehydu (24,02 g, 0,1 mol). Výťažok 82 %. T.t. 181 až 183 °C (benzén). Pre $C_{12}H_7F_3O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 56,26 resp. 56,03 % C a 2,75 resp. 2,82 % H.

Pr í k l a d 4

5-(3-fluórfenyl)-2-furánkarboxylová kyselina.

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 1 z 5-(3-fluórfenyl)-2-furaldehydu (19,02 g, 0,1 mol). Výťažok 78 %. T.t. 143 až 145 °C (etanol-voda). Pre $C_{11}H_7FO_3$ vypočítané, resp. nájdené: 64,20 resp. 64,32 % C a 3,39 resp. 3,40 % H.

Pr í k l a d 5

5-(3,4-difluórfenyl)-2-furánkarboxylová kyselina.

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 1 z 5-(3,4-difluórfenyl)-2-furaldehydu (20,80 g, 0,1 mol). Výťažok 83 %. T.t. 212 až 214 °C (benzén). Pre $C_{11}H_6F_2O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 58,94 resp. 58,64 % C a 2,70 resp. 2,68 % H.

Pr í k l a d 6

5-(2,6-dichlórfenyl)-2-furánkarboxylová kyselina.

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 1 z 5-(2,6-dichlórfenyl)-2-furaldehydu (24,1 g, 0,1 mol). Výťažok 84 %. T.t. 204 až 205 °C (etanol-voda). Pre $C_{11}H_6Cl_2O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 51,39 resp. 51,18 % C, 2,36 resp. 2,32 % H a 27,58 resp. 27,83 % Cl.

P r í k l a d 7

5-(2-metoxifyenyl)-2-furánkarboxylová kyselina.

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 1 s tým rozdielom, že 5-(2-metoxifyenyl)-2-furaldehyd (20,22 g, 0,1 mol) sa vložil do oxidačnej reakcie rozpustený v metanole (200 ml). Výťažok 79 %. T.t. 206 až 209 °C (etanol-voda). Pre $C_{12}H_{10}O_4$ vypočítané, resp. nájdené: 66,05 resp. 66,06 % C a 4,62 resp. 4,58 % H.

P r í k l a d 8

5-(3-metoxifyenyl)-2-furánkarboxylová kyselina.

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 7 z 5-(3-metoxifyenyl)-2-furaldehydu (20,22 g, 0,1 mol). Výťažok 77 %. T.t. 171 až 173 °C (etanol-voda). Pre $C_{12}H_{10}O_4$ vypočítané, resp. nájdené: 66,05 resp. 66,00 % C a 4,62 resp. 4,66 % H.

P r í k l a d 9

5-(4-metoxifyenyl)-2-furánkarboxylová kyselina.

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 1 s tým rozdielom, že 5-(4-metoxifyenyl)-2-furaldehyd (20,22 g, 0,1 mol) sa vložil do oxidačnej reakcie rozpustený v n-propanole (150 ml). Výťažok 89 %. T.t. 187 až 189 °C (bensén). Pre $C_{12}H_{10}O_4$ vypočítané, resp. nájdené: 66,05 resp. 66,02 % C a 4,62 resp. 4,58 % H.

P r í k l a d 10

5-(4-metylphenyl)-2-furánkarboxylová kyselina.

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 7 z 5-(4-metylphenyl)-2-furaldehydu (18,62 g, 0,1 mol). Výťažok 81 %. T.t. 182 až 184 °C (etanol-voda). Pre $C_{12}H_{10}O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 71,28 resp. 71,42 % C a 4,98 resp. 4,82 % H.

P r í k l a d 11

5-fenyl-2-furánkarboxylová kyselina.

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 1 s tým rozdielom, že 5-fenyl-2-furaldehyd (17,22 g, 0,1 mol) sa vložil do oxidačnej reakcie rozpustený v tetrahydrofuráne (150 ml). Výťažok 82 %. T.t. 147 až 148 °C (etanol-voda). Pre $C_{11}H_8O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 70,21 resp. 70,16 % C a 4,29 resp. 4,34 % H.

P r í k l a d 12

5-(2,3-dichlórfenyl)-2-furánkarboxylová kyselina.

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 11 z 5-(2,3-dichlórfenyl)-2-furaldehydu (24,1 g, 0,1 mol). Výťažok 79 %. T.t. 258 až 260 °C (etanol-voda). Pre $C_{11}H_6Cl_2O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 51,39 resp. 51,35 % C, 2,36 resp. 2,37 % H a 27,58 resp. 27,44 % Cl.

P r í k l a d 13

5-(3,4-dichlórfenyl)-2-furánkarboxylová kyselina.

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 1 s tým rozdielom, že 5-(3,4-dichlórfenyl)-2-furaldehyd (24,1 g, 0,1 mol) sa vložil do oxidačnej reakcie rozpustený v tetrahydrofuráne (150 ml). Výťažok 79 %. T.t. 258 až 260 °C (etanol-voda). Pre $C_{11}H_6Cl_2O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 51,39 resp. 51,35 % C, 2,36 resp. 2,37 % H a 27,58 resp. 27,44 % Cl.

-fenzyl)-2-furaldehyd (24,1 g, 0,1 mol) sa vložil do oxidačnej reakcie rozpustený v dioxáne (150 ml). Výťažok 78 %. T.t. 232 až 235 °C (etanol-voda). Pre $C_{11}H_6Cl_2O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 51,39 resp. 51,38 % C, 2,36 resp. 2,39 % H a 27,58 resp. 27,48 % Cl.

Pr í k l a d 14

5-(3,5-dichlórfenzyl)-2-furánkarboxylová kyselina.

Bola pripravená analogickým postupom ako v príklade 13 z 5-(3,5-dichlórfenzyl)-2-furaldehydu (24,1 g, 0,1 mol). Výťažok 71 %. T.t. 137 až 139 °C (etanol-voda). Pre $C_{11}H_6Cl_2O_3$ vypočítané, resp. nájdené: 51,39 resp. 51,34 % C, 2,36 resp. 2,33 % H a 27,58 resp. 27,52 % Cl.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Spôsob prípravy 5-(substituovaných fenzyl)-2-furánkarboxylových kyselín všeobecného vzorca I



v ktorom R^1 je metyl, metoxyl, chlór, fluór, alebo trifluormetyl v polohe o-, m-, alebo p-, fenzylového jadra a R^2 je vodík, alebo má ten istý význam ako R^1 , z 5-(substituovaných fenzyl)-2-furánkarbaldehydov všeobecného vzorca II



v ktorom R^1 a R^2 značia to isté ako vo vzorci I, oxidáciou s oxidom strieborným vo vodnom alkalickom prostredí s následným okyselením oxidačnou reakciou vzniklých alkalických solí všeobecného vzorca III



v ktorom R^1 a R^2 značia to isté ako v vzorci I a M je sodík, lítium, alebo draslík, pôsobením bežnej anorganickej kyseliny, vyznačený tým, že sa oxidačná reakcia uskutočňuje pri teplote 40 až 100 °C, s výhodou pri 50 až 60 °C za prítomnosti s vodou miešateľných organických rozpúšťadiel éterického, alebo alkoholového typu.

2. Spôsob podľa bodu 1 vyznačený tým, že sa ako organické rozpúšťadlo použije tetrahydrofuran alebo dioxan.

3. Spôsob podľa bodu 1 vyznačený tým, že sa ako organické rozpúšťadlo použije alkohol s počtom uhlíkov 1 až 3.