

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

99419

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 18.07.74 (P. 172900)

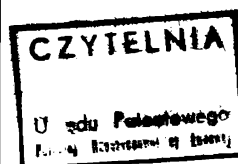
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 14.02.76

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1978

Int. Cl.².

C07C 43/02



Twórcy wynalazku: Leszek Jabłoński, Wojciech Kotlarek, Stanisław Mejer

Uprawniony z patentu: Akademia Rolnicza,
Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania dwuhydropochodnych monobenzenoidowych eterów aromatycznych

Sposób wytwarzania dwuhydropochodnych monobenzenoidowych eterów aromatycznych poprzez redukcję ich litem, wykorzystywany zwłaszcza w syntezie niektórych steroidowych leków hormonalnych.

Zgodnie z dotychczasowym stanem techniki, badania nad zastosowaniem roztworów litu w niskocząsteczkowych aminach do redukcji połączeń organicznych zapoczątkowały prace Benkesera (R.A.Benkeser, R.F.Robinson, D.M.Sauve, O.H.Thomas – Journal of the American Chemical Society t.77/1955, s. 3230), dające w wyniku produkty znacznie dalej wyredukowane niż powstałe w wyniku znanej redukcji Bircha. Przeprowadzone dalsze badania wykazały, że lit w niskocząsteczkowych pierwszorzędowych monoaminach w obecności alkoholu daje przy redukcji aromatycznych eterów szeregu benzenowego oraz niektórych aromatycznych węglowodorów wyniki takie same lub podobne do redukcji Bircha (R.A.Benkeser, M.L.Burrous, J.J.Hazdra, E.M.Keiser – Journal of Organic Chemistry t.28/1963, s. 1094; H.Kwart, R.A.Conley – Journal of Organic Chemistry t.38/1973, s. 2011).

Znana i stosowana jest redukcja układów aromatycznych, głównie węglowodorów, litem w etylenodwuaminie prowadzona w temperaturze 90–100°C i bez użycia alkoholu (L.Reggel, R.A.Friedel, J.Wender – Journal of Organic Chemistry t.22/1959, s. 891; J.D.Brooks, R.A.Durie, H.Silberman – Australien Journal of Chemistry t.17/1964, s. 55), w wyniku której otrzymano niską selektywność odczynnika, objawiającą się daleko idącą redukcją, osiągającą stadium monoolefin lub węglowodorów nasyconych, w warunkach której fenol ulegał redukcji do cykloheksanonu, a anizol rozszczepieniu do fenolu.

Według wynalazku monobenzenoidowe etery aromatyczne rozpuszczone w mieszaninie etylenodwuaminy, niskocząsteczkowego eteru alifatycznego lub pierścieniowego, najkorzystniej czterohydrofuranu, oraz alkoholu, najkorzystniej trzeciorzędowego alkoholu amyłowego, poddaje się redukcji w temperaturze 18–22°C.

Zastosowanie dodatku alkoholu przy redukcji eterów aromatycznych litem w etylenodwuaminie w łagodnych warunkach jest trudne do przeprowadzenia ze względu na silne gęstnienie roztworu i utrudnione mieszanie. Dodatek alkoholu i niskocząsteczkowego eteru przy redukcji monobenzenoidowych eterów aromatycznych

litem w etylenodwuaminie pozwala wykonywać reakcję w temperaturze pokojowej i osiągać selektywną redukcję pierścienia aromatycznego do dwuhydropochodnej przy jednoczesnym uniknięciu konkurencyjnej reakcji redukcyjnego rozszczepienia wiązania eterowego, zachodzącej w etylenodwuaminie.

Zaletą sposobu według wynalazku jest użycie w trakcie reakcji łatwo dostępnych i nie uciążliwych w stosowaniu rozpuszczalników, które pozwalają na operowanie nimi w temperaturze 18–22° przy użyciu prostej aparatury bez dodatkowego zastosowania wyciągu. Inną z korzystnych cech, w przypadku zastosowania monobenzenoidowych eterów aromatycznych, stanowi selektywność redukcji zatrzymującej się na etapie dwuhydropochodnych.

Przykład I. Do roztworu 0,488 g p-metoksytoluenu w 5 ml etylenodwuaminy i 5 ml czterohydrofuranu dodaje się, przy mieszaniu naprzemian trzema porcjami, trzeciorzędowy alkohol amylový i metaliczny lit, przy czym łączny dodatek trzeciorzędowego alkoholu amylového winien nie przekraczać 1,41 g, a litu 0,098 g. Po całkowitym zużyciu litu pozostałą mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się eterem, a powstały tą drogą roztwór przemywa się 2 n kwasem solnym, roztworem NaHCO_3 oraz wodą. Po wysuszeniu bezwodnym Na_2SO_4 i oddestylowaniu eteru otrzymuje się 1,4-dwuhydro-p-metoksytoluen w postaci jasnożółtej cieczy. Ciecz tę w sposób znany przekształca się w 2,4-dwunitrofenylohydrazon 4-metylocykloheksen-2-onu-1 o temperaturze topnienia 172–173°C $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 379 nm ($\log \epsilon = 4,44$).

Przykład II. Do roztworu 0,502 g 6-metoksytetraliny w 5 ml etylenodwuaminy, 5 ml czterohydrofuranu i 3 g trzeciorzędowego alkoholu amylového dodaje się, cały czas energicznie mieszając, małymi porcjami 0,217 g litu. Po zużyciu litu całość rozcieńcza się wodą i następnie ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się 2 n kwasem solnym, roztworem NaHCO_3 , wodą i suszy bezwodnym Na_2SO_4 . Po odparowaniu eteru ciekłą dwuhydrometoksytetralinę przekształcono w znany sposób w 2,4-dwunitrofenylohydrazon $\Delta^{1,9}$ -oktalo-
nu-2 o temperaturze topnienia 169–170°C, $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 389 nm ($\log \epsilon = 4,45$).

Przykład III. Do roztworu 0,560 g eteru metylového estradiolu w 5 ml etylenodwuaminy, 5 ml czterohydrofuranu i 2,4 ml trzeciorzędowego alkoholu amylového dodaje się, energicznie mieszając, małymi porcjami 0,136 g litu. Po całkowitym przereagowaniu litu całość mieszaniny rozcieńcza się eterem, a następnie przemywa kolejno 10% kwasem solnym, roztworem NaHCO_3 i wodą. Wysuszony bezwodnym Na_2SO_4 ekstrakt eterowy odparowuje się do sucha, a otrzymaną dwuhydropochodną w postaci gęstego oleju w znany sposób przekształca się w 19-nortestosteron o temperaturze topnienia 122–123°C $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 240 nm ($\log \epsilon = 4,23$)
 $\nu_{\text{max}}^{\text{olej parafinowy}}$ 1660 cm^{-1} 1620 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = + 50^\circ$ ($c = 0,95 \text{ CHCl}_3$).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania dwuhydropochodnych na drodze redukcji monobenzenoidowych eterów aromatycznych litem w etylenodwuaminie, z n a m i e n n y t y m, że etery aromatyczne rozpuszczone w mieszaninie etylenodwuaminy, niskocząsteczkowego eteru alifatycznego lub pierścieniowego, najkorzystniej czterohydrofuranu, oraz alkoholu, najkorzystniej trzeciorzędowego alkoholu amylového, poddaje się redukcji w temperaturze 18–22°C.