



Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 05. I. 1962 (P 98 004)

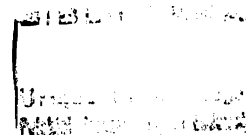
Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Opublikowano: 20. X. 1964

Kl. 12 o 5/04

MKP C 07 c 33/04

UKD



Współtwórcy wynalazku: dr Herbert Köppe, dr Karl Zeile

Właściciel patentu: C.H. Boehringer Sohn Ingelheim nad Renem  
(Niemiecka Republika Federalna)

## Sposób wytwarzania nowych alkinodioli

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych alkinodioli o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza resztę alkilową, alkenyloową, alkinyloową, aralkilową, cykloalkilową, lub ewentualnie podstawioną resztę aryloową,  $R_2$  — atom wodoru, niskocząsteczkową grupę alkilową lub atom chlorowca, a  $R_3$  — resztę alkilową zawierającą w przypadku, gdy  $R_1$  oznacza grupę metyloową, 1 lub 2 atomy węgla, aralkilową lub ewentualnie podstawioną resztę aryloową, przy czym  $R_1$  i  $R_3$  nie mogą oznaczać równocześnie wolnej lub podstawionej reszty arylowej.

Stwierdzono, że szczególnie korzystnie jest wytwarzać te związki przez reakcje  $\alpha$ -hydroksyketonów o ogólnym wzorze 2, w którym reszty  $R_1$  i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie, z pochodnymi alkinowymi o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_2$  ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza resztę metalu lub resztę  $MgHal$ , przy czym Hal oznacza atom chlorowca. W przypadku gdy  $R_2$  oznacza atom wodoru, może być on ewentualnie później zastąpiony znanym sposobem przez chlorowiec.

Reakcja przebiega według równania 1, w którym  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  i X mają wyżej podane znaczenie.

Poniżej opisano korzystną metodę przeprowadzania sposobu według wynalazku.

Przeprowadzając reakcję ze związkami metaloorganicznymi alkinów, rozpuszcza się przede wszystkim metal alkaliczny w ciekłym amoniaku z równoczesnym dodatkiem alkinu. Dalsze połą-

2

czenie związków metaloorganicznych alkinów z  $\alpha$ -hydroksyketonami odbywa się w temperaturach poniżej — 35°C w ciekłym amoniaku lub po jego odparowaniu dodatku obojętnego rozpuszczalnika w temperaturach 0—130°C. Jako obojętny rozpuszczalnik nadaje się przede wszystkim benzen, toluen, ksylen, dwumetyloformamid. Tak otrzymane związki metaloorganiczne substancji o ogólnym wzorze 1, przeprowadza się następnie przez traktowanie rozcieńczonymi kwasami lub chlorkiem amonu w odpowiednie alkinodirole.

Okazało się, że dla połączenia związków Grignarda z odpowiednimi  $\alpha$ -hydroksyketonami o ogólnym wzorze 2, korzystny jest następujący sposób postępowania:

Związek Grignarda alkinu wytwarza się w obojętnym rozpuszczalniku, zwłaszcza czterohydrofuranie. Następnie dodaje się  $\alpha$ -hydroksyketon w temperaturach pomiędzy — 20°C a + 50°C, przy czym na jeden mol  $\alpha$ -hydroksyketonu wchodzi w reakcję przynajmniej 2 mole związku Grignarda. Reakcję prowadzi się najkorzystniej w atmosferze azotu. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozkłada się podczas chłodzenia za pomocą chlorku amonu lub rozcieńczonych kwasów, a żądany produkt wyizolowuje z fazy organicznej.

W przypadku gdy resztę  $R_2$  stanowi atom wodoru można go w produkcie końcowym zastąpić ewentualnie chlorowcem. W tym celu celowo traktuje się w znany w zasadzie sposób związki al-

kinowy w obojętnym rozpuszczalniku wodnym roztworem związku o wzorze  $Me-O-Hal$ , w którym  $Me$  oznacza metal alkaliczny, a  $Hal$  atom chlorowca przy temperaturach od  $-10^{\circ}C$  do  $+30^{\circ}C$ . Utworzone przy tym chlorowcoalkindiole wydzielają się z fazy wodnej w postaci cieczy lub w postaci krystalicznej i mogą być wyodrębniane w znany sposób.

Stosowane jako związki wyjściowe  $\alpha$ -hydroksyketony są również częściowo nowymi związkami. Mogą być one na przykład wytwarzane w znany sposób na drodze reakcji Grignarda z pochodnymi kwasów  $\alpha$ -hydroksykarboksylowych według równania 2.  $Y$  oznacza tu na przykład grupę karboksamidową lub nitrylową a reszty  $R_1$  i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie. W celu otrzymania związków o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_1$  oznacza resztę alkilową lub aralkilową, można również związki metaloorganiczne alkinów poddać reakcji z aldehydami, a następnie z wodą znanym sposobem według równania 3.

W tym równaniu reakcyjnym  $R_3$  ma wyżej podane znaczenie,  $Me$  oznacza atom metalu, a  $R_4$  atom wodoru, resztę alkilową lub aryłową, przy czym reszta  $CH_2R_4$  jest równoznaczna z  $R_1$ , a  $R_1$  posiada wyżej podane znaczenie.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku są wartościowymi preparatami farmaceutycznymi, które odznaczają się szczególnie działaniem uspakajającym. W wyższych dawkach wywierają one również działanie nasenne i narkotyczne. Odznaczają się przy tym bardzo małą toksycznością. Jako szczególnie korzystne okazały się: 3-me-

tylo-4-fenylobutyno-(1)-3,4-diol, 1-bromo-3-metylo-4-fenylobutyno-(1)-3,4-diol oraz 3-fenylopentyno-(1)-3,4-diol.

Niżej podane przykłady objaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. 3-fenylopentyno-(1)-3,4-diol. Do 450 ml ciekłego amoniaku wprowadza się 11,5 (0,5 mola) sodu, który rozpuszcza się dając niebieskie zabarwienie; jednocześnie wprowadza się silny strumień acetyleny aż do odbarwienia roztworu. Następnie podczas dobrego chłodzenia (temperatura wnętrza naczynia reakcyjnego  $-40^{\circ}C$ ) dodaje się w ciągu 30 minut powoli, dobrze mieszając, 30 g (0,2 mola)  $\alpha$ -hydroksypropiofenonu rozpuszczonego w 60 ml eteru (absolutnego). Wprowadzanie słabego strumienia acetyleny podtrzymuje się nadal. Po odłączeniu kąpieli oziębiającej, miesza się w dalszym ciągu przy wprowadzaniu acetyleny tak długo, aż amoniak całkowicie odparowuje. Pozostałość zalewa się eterem, następnie wprowadza się ostrożnie lód i zobojętnia kwasem solnym (rozcieńczonym 1:1). Warstwę eterową oddziela się, fazę wodną wytrząsa jeszcze dwukrotnie z eterem, połączone wyciągi eterowe przemycwa rozcieńczonym kwasem siarkowym i roztworem kwaśnego węglanu sodowego, suszy nad siarczanem magnezu i destyluje w próżni.

Temperatura wrzenia przy 0,06 Hg:  $88-90^{\circ}C$ . Wydajność: 32 g (91%).

Według sposobu opisanego w przykładzie I otrzymuje się jeszcze następujące związki o ogólnym wzorze 1.

| Przykład |               |       |       | Właściwości fizyczne                           |
|----------|---------------|-------|-------|------------------------------------------------|
| Nr       | $R_1$         | $R_2$ | $R_3$ |                                                |
| II       | metyl         | wodór | metyl | temperatura wrzenia 0,25 Hg : $46^{\circ}C$    |
| III      | etyl          | wodór | metyl | temperatura wrzenia 0,5 Hg : $57-58^{\circ}C$  |
| IV       | n-propyl      | wodór | metyl | temperatura wrzenia 0,06 Hg : $56-58^{\circ}C$ |
| V        | izopropyl     | wodór | metyl | temperatura topnienia $68-71^{\circ}C$         |
| VI       | n-butyl       | wodór | metyl | temperatura wrzenia 0,04 Hg : $68-69^{\circ}C$ |
| VII      | n-heksyl      | wodór | metyl | temperatura wrzenia 0,02 Hg : $86-87^{\circ}C$ |
| VIII     | n-oktyl       | wodór | metyl | temperatura wrzenia 0,05 Hg : $106^{\circ}C$   |
| IX       | cykloheksyl   | wodór | metyl | temperatura topnienia $111,5-113^{\circ}C$     |
| X        | p-chlorofenyl | wodór | metyl | temperatura wrzenia $105-107^{\circ}C$         |

Przykład XI. 3-fenylopentyno-(1)-3,4-diol. Do 450 ml ciekłego amoniaku wprowadza się 11,5 g (0,5 mola) sodu, który rozpuszcza się dając niebieskie zabarwienie. Jednocześnie wprowadza się acetylen aż do odbarwienia roztworu. W dalszym ciągu dodaje się 200 ml toluenu (bezwodnego) i po odłączeniu kąpieli oziębiającej miesza się energicznie aż do ilościowego odparowania amoniaku. Do pozostałej zawiesiny dodaje się kroplami, mieszając roztwór 30 g  $\alpha$ -hydroksypropiofenonu (0,2 mola) w 100 ml toluenu, przy czym równocześnie wprowadza się jeszcze słaby strumień acetyleny. Następnie miesza się dalej w cią-

gu 8 godzin w temperaturze łaźni wodnej ( $60-100^{\circ}C$ ). Po oziębieniu wprowadza się pod chłodnicą kawałki lodu i zobojętnia kwasem solnym (1:1). Po oddzieleniu warstwy toluenowej fazę wodną wytrząsa się z eterem. Następnie fazy organiczne łączy się razem, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje w próżni rozpuszczalnik. Pozostałość frakcjonuje się w próżni.

Temperatura wrzenia przy ciśnieniu 0,04 mm Hg :  $84-87^{\circ}C$ .

Przykład XII. 3-n-propylopentyno-(1)-3,4-diol. Do roztworu bromku etylomagnezowego w czterohydrofuranie otrzymanego z 54,5 g (0,5 mola)

bromku etylu, 12 g wiórków magnezowych i 250 ml czterohydrofuranu (bezwodnego) wprowadza się mieszając acetylen w atmosferze azotu, przy czym zachodzi lekkie pienienie się wskutek wywiązywania się etanu. Przy dalszym wprowadzaniu acetylenu rozpuszcza się powoli w temperaturze 0°C 23,2 g (0,2 mola) n-propylo- $\alpha$ -hydroksyetyloketonu w 50 ml czterohydrofuranu i dodaje się powoli, przy czym zawsze musi znajdować się nadmiar acetyleny. Aż do zakończenia reakcji wprowadza się jednocześnie azot. Mieszaninę re-

akcyjną, chłodząc rozkłada się chlorkiem amonowym, fazę organiczną oddziela się, a fazę wodną kilkakrotnie wytrząsa eterem. W dalszym ciągu łączy się razem fazy organiczne, suszy siarczanem magnezu, oddestylowuje rozpuszczalnik i pozostałość frakcjonuje się w próżni.

Temperatura wrzenia 0,05 Hg : 55—57°C.

Według metody podanej w przykładzie XII o-  
10 trzymuje się jeszcze następujące związki o ogólnym wzorze 1.

| Przykład<br>Nr | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | Właściwości fizyczne             |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------------|
| XIII           | metyl          | wodór          | etyl           | Temperatura wrzenia 11 Hg : 96°C |
| XIV            | metyl          | wodór          | fenyl          | Temperatura topnienia 62—65°C    |
| XV             | metyl          | wodór          | p-chlorofenyl  | Temperatura topnienia 74—76°C    |

Przykład XVI. 1-bromo-3-n-propylo-penty-  
no-(1)-3,4-diol. 180 g wodorotlenku potasu rozpuszcza się w 800 ml wody, oziębia do temperatury 0°C, dodaje powoli 25 ml bromu i mieszaninę tę wytrząsa z 38,9 g 3-n-propylo-penty-  
no-(1)-3,4-diolu w ciągu 30 minut. Fazę organiczną wytrząsa się kilkakrotnie z eterem, roztwór etero-

wy przemywa się dwukrotnie 25 ml 2n kwasu solnego i dwukrotnie nasyconym roztworem chlorku potasu, suszy nad siarczanem magnezu, następnie eter oddestylowuje się w próżni. Pozostałość w ilości 59 g frakcjonuje się w próżni.

Temperatura wrzenia 0,04 Hg : 83—84°C (36 g).

| Przykład<br>Nr | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | Właściwości fizyczne                      |
|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------------|
| XVII           | fenyl          | brom           | metyl          | temperatura topnienia 70—73°C             |
| XVII           | metyl          | "              | "              | temperatura topnienia 93—96°C             |
| XIX            | etyl           | brom           | metyl          | temperatura wrzenia 0,02 Hg : 72—73,5°C   |
| XX             | n-propyl       | brom           | metyl          | temperatura wrzenia 0,01 Hg : 95,5°C      |
| XXI            | izopropyl      | brom           | metyl          | temperatura topnienia 80—83°C             |
| XXII           | n-heksyl       | brom           | metyl          | temperatura topnienia 81—85°C             |
| XXIII          | cykloheksyl    | brom           | metyl          | temperatura wrzenia 0,05 Hg : 114,5—115°C |
| XXIV           | metyl          | brom           | etyl           | temperatura topnienia 95—96°C             |
| XXV            | metyl          | brom           | fenyl          | temperatura topnienia 77—78°C             |

#### Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych alkinodioli o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza resztę alki-  
lową, alkenylową, alkinyłową, aralkilową, cyklo-  
alkilową lub ewentualnie podstawioną resztę ary-  
lową, R<sub>2</sub> — atom wodoru, niskocząsteczkową gru-  
pę alkiłową lub atom chlorowca oraz R<sub>3</sub> — resztę  
alkilową zawierającą w przypadku, gdy R<sub>1</sub> ozna-  
cza grupę metylową, 1 lub 2 atomy węgla, aral-  
kilową lub ewentualnie podstawioną resztę ary-

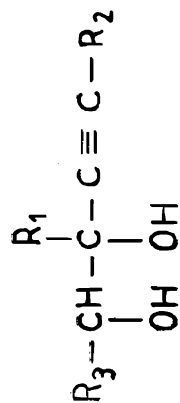
lową, przy czym R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> nie mogą oznaczać rów-  
nocześnie wolnej lub podstawionej reszty arylo-  
wej, znamienny tym, że  $\alpha$ -hydroksyketony o  
ogólnym wzorze 2, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> mają wyżej  
podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochod-  
nymi alkinowymi o ogólnym wzorze 3, w którym  
R<sub>2</sub> ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza resztę  
metalalu lub resztę —MgHal, przy czym Hal  
oznacza atom chlorowca i ewentualnie, jeżeli R<sub>2</sub>  
oznacza atom wodoru, zastępuje się go później  
znanym sposobem przez chlorowiec.

Dokonano jednej poprawki

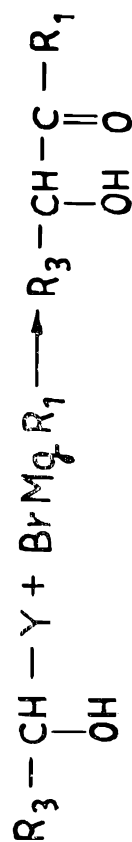




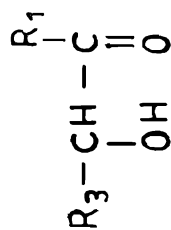
Równanie 1



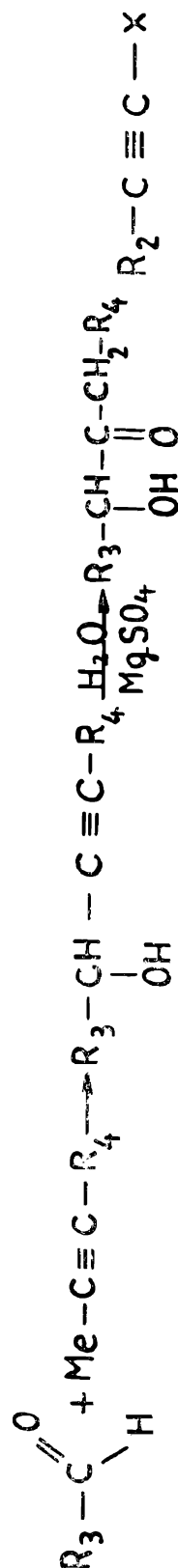
Wzór 1



Równanie 2



Wzór 2



Równanie 3

Wzór 3

