

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

55460

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 24

Zgłoszono: 14.VII.1965 (P 110 005)

Pierwszeństwo: 17.VII.1964 dla zstrz. 1
Wielka Brytania

MKP C 07 d

5/04

Opublikowano: 28. VI. 1968

CZYTELNIA

UKD
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: May and Baker Limited, Dagenham (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych czterowodorofuranu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych czterowodorofuranu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik metylowy lub etylowy, R_2 oznacza rodnik etylowy lub propylowy, przy czym R_1 i R_2 tak są dobrane, aby razem zawierały co najmniej 4 atomy węgla, jeden z podstawników R_3 i R_4 oznacza atom wodoru, zaś drugi rodnik hydroksylowy, karbamyloksylowy lub N-jednometylokarbamyloksylowy.

Nowe związki o wzorze 1 posiadają ciekawe właściwości farmakodynamiczne, zwłaszcza jako środki uśmierzające podawane doustnie lub jako środki znieczulające stosowane dożylnie.

Następujące związki są szczególnie interesujące jako środki uśmierzające podawane doustnie:

3-hydroksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuran,

a zwłaszcza:

4-hydroksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuran,

a zwłaszcza:

3-karbamyloksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuran,

4-karbamyloksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuran.

Związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, jeden z symboli R_3 i R_4 oznacza atom wodoru, a drugi grupę hydroksylową wytwarza się przez redukcję, znanymi metodami redukcji ketonów do alkoholi drugorzędowych, ugru-

2

powania ketonowego związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, jeden z symboli R_3 i R_4 oznacza atom wodoru, a drugi atom tlenu (tworzący grupę ketonową z atomem węgla pierścienia heterocyklicznego, z którym jest związany). Redukcję tę prowadzi się, na przykład działaniem sodu i alkoholu (takiego jak etanol), działaniem wodoru litowo-glinowego w obojętnym środowisku organicznym, takim jak eter etylowy lub czterowodorofuran, działaniem borowodoru sodowego lub potasowego w środowisku organicznym lub wodno-organicznym, takim jak uwodniony metanol albo przez katalityczne uwodornienie.

Uwodornienie prowadzi się w obojętnym środowisku organicznym, takim jak niższy alkanol, a zwłaszcza etanol, w obecności niklu Raney'a jako katalizatora, w podwyższonej temperaturze i pod ciśnieniem.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, R_3 oznacza atom wodoru, a R_4 — grupę hydroksylową, wytwarza się przez redukcję według znanych metod redukcji nienasyconych ketonów do alkoholi drugorzędowych, związku o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, na przykład przez katalityczne uwodornienie.

Uwodornienie prowadzi się w obojętnym środowisku organicznym, takim jak niższy alkanol (na

przykład etanol) w obecności niklu Raney'a w podwyższonej temperaturze i pod ciśnieniem.

Związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, jeden z symboli R_3 i R_4 oznacza atom wodoru, a drugi — grupę karbamyloksylową albo N-jednometylokarbamyloksylową, wytwarza się z alkoholi o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, jeden z podstawników R_3 i R_4 oznacza atom wodoru, a drugi grupę hydroksylową, za pomocą znanych metod przeprowadzania alkoholi w karbaminiany lub w N-jednometylokarbaminiany. W tym celu alkohol poddaje się reakcji z fosgenem i otrzymanym chloromrówczanem działa się na amoniak lub na jednometyloaminę, albo alkoholem działa się na cyjaniał metalu alkalicznego, taki jak cyjaniał potasowy. Można również traktować alkoholem chloromrówczan fenylu w celu otrzymania odpowiedniego węglanu fenylu, który poddaje się reakcji z amoniakiem lub jednometyloaminą.

Można także ogrzewać alkohol z mocznikiem lub alkoholem działać na chlorek karbamylu lub chlorek N-metylokarbamylu, ewentualnie alkohol ogrzewa się z karbaminianem alkilu, takim jak karbaminian etylu, w obecności katalizatora przeestryfikowania, takiego jak izopropylan glinowy.

Reakcję alkoholu z fosgenem prowadzi się w obojętnym środowisku organicznym, takim jak aromatyczny węglowodór, na przykład toluen lub eter, na przykład czterowodorofuran, ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak pirydyna.

Reakcję otrzymanego chloromrówczanu z amoniakiem lub z jednometyloaminą prowadzi się w środowisku organicznym lub obojętnym wodno-organicznym, na przykład w bezwodnym czterowodorofuranie albo w wodzie w obecności nadmiaru amoniaku lub aminy, która służy jako środek wiążący kwas.

Reakcję alkoholu z chloromrówczanem fenylu prowadzi się w obojętnym środowisku organicznym w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak pirydyna. Otrzymany węglan fenylu przeprowadza się w związek karbamyloksylowy, albo w N-jednometylokarbamyloksylowy korzystnie w środowisku ciekłego amoniaku lub jednometyloaminy.

Reakcję alkoholu z chlorkiem karbamylu albo N-metylokarbamylu prowadzi się w obojętnym środowisku organicznym, takim jak eter na przykład eter etylowy.

Wyjściowe ketony o wzorze ogólnym 2 wytwarza się przez cyklizację związku o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, za pomocą siarczanu rtęciowego lub octanu rtęciowego w obecności kwasu siarkowego w środowisku wodnym, albo za pomocą trójfluorku boru w środowisku niższego eteru alkilowego, takiego jak eter etylowy, w obecności czerwonego tlenku rtęciowego i kwasu tróchlorooctowego w niższym alkoholu alifatycznym, takim jak metanol lub etanol.

W wyniku cyklizacji związków o wzorze 3 otrzymuje się mieszaninę dwóch izomerów o wzorze 2, z których w jednym R_5 oznacza atom wodoru, a R_6

oznacza atom tlenu, podczas gdy w drugim R_5 oznacza atom tlenu, a R_6 atom wodoru.

Jeżeli więc prowadzi się cyklizację 2,5-dwuhydroksy-5-etylo-3-heptynu za pomocą siarczanu rtęciowego, to otrzymuje się mieszaninę 3-keto i 4-keto-2,2-dwuetylo-5-metyloczterowodorofuranu.

Mieszaninę ketonów otrzymaną przez cyklizację związków o wzorze 3 redukuje się w sposób podany uprzednio i otrzymuje się mieszaninę hydroksyuranów o wzorze 1. Można też rozdzielić ketony-izomery, na przykład przez destylację frakcjonowaną, po czym dany związek redukuje się do hydroksyuranu o wzorze 1.

Związki o wzorze 3 wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, a X oznacza atom chlorowca, korzystnie bromu lub chloru, z aldehydem octowym w zwykłych warunkach reakcji związku Grignard'a z aldehydem w celu otrzymania alkoholu drugorzędowego.

Związki o wzorze 4 wytwarza się działaniem acetyleny na związki o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane. Reakcję prowadzi się na przykład w ciekłym amoniaku w obecności amidku sodowego lub w środowisku organicznym, takim jak eter, na przykład w czterowodorofuranie, w obecności mocnej zasady, takiej jak wodorotlenek potasu. Otrzymuje się związek o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane. Związek ten poddaje się reakcji z halogenkiem alkilomagnezowym w celu otrzymania związku Grignard'a o wzorze 4.

Związki o wzorze 3 można także wytwarzać działaniem związków o wzorze ogólnym 7, w którym X ma znaczenie wyżej podane, na związek o wzorze ogólnym 5, w zwykłych warunkach reakcji związku Grignard'a z ketonem dla otrzymania alkoholu trzeciorzędowego.

Związki o wzorze ogólnym 7 wytwarza się przez reakcję aldehydu octowego z acetylenem, na przykład w ciekłym amoniaku w obecności amidku sodowego, a otrzymany związek o wzorze 8, traktuje się halogenkiem alkilomagnezowym, korzystnie halogenkiem etylomagnezowym, w celu otrzymania związku Grignard'a o wzorze 7.

Związki o wzorze 3 można wytwarzać również przez reakcję związku o wzorze 8 ze związkiem o wzorze ogólnym 5, w obojętnym środowisku organicznym, takim jak eter, na przykład eter etylowy w obecności mocnej zasady, takiej jak wodorotlenek potasu.

Wyjściowe związki o wzorze 9 wytwarza się działaniem mocnego kwasu na przykład kwasu solnego lub siarkowego na związek o wzorze ogólnym 10, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, a R_7 i R_8 są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru albo grupy alkilowe zawierające do 4 atomów węgla, w obecności wody i niższego alkoholu alifatycznego, takiego jak metanol lub etanol.

Związki o wzorze 10 wytwarza się działaniem związków o wzorze ogólnym 11, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, na związek o wzorze ogólnym 12, w którym R_7 i R_8 mają znaczenie wy-

żej podane, w obecności węglanu metalu alkalicznego, takiego jak węglan potasowy, w obojętnym środowisku organicznym, takim jak niższy alkohol alifatyczny, na przykład metanol.

Związki o wzorze ogólnym 11 wytwarza się działaniem związku o wzorze 5 na jednosodową pochodną dwuacetyleny (wytworzoną in situ działaniem 1,4-dwuchloro-2-butynu na amidek sodowy) w ciekłym amoniaku.

Związki o wzorze ogólnym 1 mogą występować w postaci stereoisomerów, zwłaszcza w postaci izomerów optycznych. Wynalazek obejmuje wszystkie te postacie, ich mieszaniny, a także racematy.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. W ciągu 7 godzin uwodarnia się pod ciśnieniem 32 kG/cm², w temperaturze 100° w obecności niklu Raney'a jako katalizatora, roztwór 133 g mieszaniny 3-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu i 4-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu w 500 cm³ etanolu. Następnie przesącza się, zagęszcza, po czym destyluje pod próżnią. Otrzymuje się 76 g mieszaniny 3-hydroksy-i 4-hydroksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu, bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 103° pod ciśnieniem 8 mm Hg.

Mieszaninę 3-keto- i 4-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu, stanowiącą substancję wyjściową otrzymuje się według jednego z następujących sposobów:

- a) Na łaźni wodnej w temperaturze około 90° ogrzewa się w ciągu 3 godzin 195 g 2,5-dwuhydroksy-5-etylo-3-heptynu, 41,8 g siarcznanu rtęciowego i 1500 cm³ wody. Odstawia się do oziębnia do temperatury 20°, nasycza chlorkiem sodowym i ekstrahuje 6 razy 250 cm³ eteru. Połączone ekstrakty eterowe suszy się nad siarczanem sodowym. Zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem (około 30 mm Hg) na łaźni wodnej, pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 133 g mieszaniny 3-keto- i 4-keto, 2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 77 — 81° pod ciśnieniem 15 mm Hg.
- b) 10 g 2,2-dwuhydroksy-5-etylo-3-heptynu dodaje się w temperaturze 45—55° do katalizatora wytworzonego przez dodanie 10 cm³ metanolu do mieszaniny 0,5 g czerwonego tlenku rtęciowego, 0,5 g kwasu trójklorooctowego, 0,5 cm³ metanolu i 0,5 cm³ mieszaniny (1:1 wagowo) trójfluorku boru i eteru etylowego. Otrzymaną zawiesinę ogrzewa się w ciągu 3 godzin do temperatury 45—55°.

Następnie dodaje się 1,5 g węglanu potasowego i dekantuje warstwę ciekłą. Pozostałość ekstrahuje się 4 razy 50 cm³ eteru. Fazę ciekłą i ekstrakty łączy się, suszy nad siarczanem magnezowym i zagęszcza na łaźni wodnej w temperaturze 60° pod ciśnieniem 20 mm Hg. Po przedestylowaniu pozostałego oleju otrzymuje się 4,3 g 3-keto- i 4-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 79—84° pod ciśnieniem 15 mm Hg.

2,5-dwuhydroksy-5-etylo-3-heptyn otrzymuje się według jednego z następujących sposobów:

- a) Roztwór 25 g 3-etylo-3-hydroksy-1-pentynu w 50 cm³ eteru etylowego dodaje się do roztworu bromku etylomagnezowego, wytworzonego z 45 g bromku etylu, 9,9 g wiórek magnezowych i 200 cm³ eteru etylowego, w taki sposób, aby przy oziębianiu na kąpeli z lodem utrzymać lekkie skraplanie. Po zakończeniu dodawania ogrzewa się roztwór pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 1/2 godziny.

Następnie ochładza się do temperatury około 10° i dodaje roztwór 13,8 g aldehydu octowego w 50 cm³ eteru etylowego utrzymując temperaturę około 10°. Po ustaniu energicznej reakcji mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 1/2 godziny, po czym oziębia na kąpeli z lodem. Dodaje się 100 cm³ kwasu siarkowego i mieszaninę reakcyjną ekstrahuje 3 razy 100 cm³ eteru etylowego.

Ekstrakty eterowe suszy się nad siarczanem sodowym, zagęszcza na łaźni wodnej pod zmniejszonym ciśnieniem (około 30 mm Hg), pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 15 g 2,5-dwuhydroksy-5-etylo-3-heptynu w postaci bezbarwnego oleju, wrzącego w temperaturze 85° pod ciśnieniem 0,2 mm Hg.

- b) Mieszaninę 10,75 g dwuetyloketonu i 8,75 g 2-hydroksy-3-butynu dodaje się w temperaturze -5° — 0° do zawiesiny 28 g sproszkowanego wodorotlenku potasu w 25 cm³ eteru etylowego. Po ustaniu reakcji egzotermicznej, odstawia się mieszaninę do uzyskania temperatury otoczenia. Po 1 godzinie mieszanina tężeje i odstawia się ją na noc. Część stałą rozpuszcza się w 100 cm³ zimnej wody, zobojętnia przez dodanie suchego bezwodnika węglowego, po czym ekstrahuje 5 razy 50 cm³ eteru etylowego. Ekstrakty eterowe łączy się, suszy nad siarczanem magnezowym, zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem na łaźni wodnej i pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 7,0 g 2,5-dwuhydroksy-5-etylo-3-heptynu w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 78 — 80° pod ciśnieniem 0,04 mm Hg.

3-etylo-3-hydroksy-1-pentyn wytwarza się według jednego z następujących sposobów:

- a) 1 g azotanu żelazowego świeżo rozłartego dodaje się do 1000 cm³ ciekłego amoniaku w temperaturze — 35° i do mieszaniny zawiesiny o temperaturze — 35° dodaje się 23 g sodu w porcjach po około 2 g, tak aby każda dodana porcja sodu rozpuściła się przed wprowadzeniem następnej.

Następnie tak otrzymaną zawiesinę amidku sodowego traktuje się gazowym acetylenem w ciągu 3 godzin w temperaturze — 35°. W temperaturze — 35° dodaje się roztwór 86 g dwuetyloketonu w 150 cm³ eteru etylowego. Mieszanie kontynuuje się jeszcze w ciągu 1 1/2 godziny w temperaturze — 35°.

Porcjami dodaje się 60 g chlorku amonowego w temperaturze — 35° i odparowuje do sucha w temperaturze otoczenia. Pozostałość rozpuszcza się w 100 cm³ wody i ekstrahuje 5 razy 100 cm³ eteru etylowego. Połączone ekstrakty eterowe suszy się

nad siarczanem magnezowym, zagęszcza pod normalnym ciśnieniem na łaźni wodnej i poddaje frakcjonowanej destylacji.

Otrzymuje się 96 g 3-etylo-3-hydroksy-1-pentynu, w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 90° pod ciśnieniem 110 mm Hg.

b) Do mieszaney zawiesiny 2,1 kg sproszkowanego wodorotlenku potasu w 6 litrach oziębianego na kąpieli z solą i lodem czterowodorofuranu wprowadza się acetylen z szybkością 2,5 litra na minutę, w ciągu 3 godzin.

Temperatura obniża się do — 15°. Wprowadzanie acetyleny kontynuuje się podczas następnych 2 godzin, kiedy dodaje się 1,33 kg dwuetyloketonu w temperaturze — 10° — 0°. Mieszanie kontynuuje się przez dalsze ½ godziny, po czym całość wlewa się do 9 kg mieszaniny lodu z wodą.

Warstwę czterowodorofuranu oddziela się i fazę wodną ekstrahuje 5 razy 1 litrem czterowodorofuranu. Ekstrakty czterowodorofuranowe łączy się, suszy nad siarczanem magnezowym (1 kg), zagęszcza pod ciśnieniem atmosferycznym i poddaje destylacji frakcjonowanej. Otrzymuje się 1,5 g 3-etylo-3-hydroksy-1-pentynu w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 82—84° pod ciśnieniem 93/98 mm Hg.

2-hydroksy-3-butyln wytwarza się z acetyleny i acetaldehydu sposobem podanym dla wytwarzania 3-etylo-3-hydroksy-1-pentynu z acetyleny i dwuetyloketonu.

Przykład II. 342 g mieszaniny 3-keto- i 4-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu (wytworzonego według przykładu I) destyluje się przez kolumnę o wysokości 145 cm, średnicy 3 cm, wypełnioną stopem Monela. Stopień deflegmacji wynosi 32/1, przy czym ciśnienie barometryczne w czasie eksperymentu wynosi 757 mm Hg. Otrzymuje się następujące frakcje:

Frakcja 1: W ciągu 68 minut w temperaturze mieszaniny 119,5°—200° zbiera się 77,9 g produktu wrzącego w temperaturze 184°—186°. Chromatografia w fazie gazowej wskazuje, że składa się ona w 98% z jednego izomeru, zidentyfikowanego jako 4-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuran.

Frakcja 2: W ciągu 95 minut w temperaturze 203°—208° zbiera się 101,4 g substancji wrzącej w temperaturze 186°—192,5°, zidentyfikowanej za pomocą chromatografii w fazie gazowej jako mieszanina 1:1 3-keto- i 4-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu.

Frakcja 3: Pozostałość w aparacie destylacyjnym wynosząca 138,4 g produktu wrzącego w temperaturze 192° okazała się na podstawie chromatografii w fazie gazowej czystym izomerem, zidentyfikowanym jako 3-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuran.

Te 3 frakcje rozpuszcza się oddzielnie w etanolu i uwodornia je w obecności niklu Raney'a w sposób podany w przykładzie I. Otrzymuje się oleje bezbarwne, które stanowią: 4-hydroksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuran wrzący w temperaturze 88—90° pod ciśnieniem 10 mm Hg, mieszaninę w przybliżeniu 1:1 3-hydroksy i 4-hydroksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu, wrzącą w temperaturze 103° pod ciśnieniem 8 mm Hg i 3-hy-

droksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuran, wrzący w temperaturze 89—91° pod ciśnieniem 10 mm Hg.

Izomery te zidentyfikowano na podstawie ich widm w podczerwieni.

Przykład III. Roztwór 4,1 g mieszaniny 3-keto- i 4-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu (wytworzonego według przykładu I) w 20 cm³ bezwodnego eteru etylowego dodaje się do mieszaney zawiesiny 0,5 g wodoru litowo-glinowego w 100 cm³ bezwodnego eteru etylowego w atmosferze suchego azotu, tak, aby utrzymywać lekką deflegmację.

Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się na kąpieli z lodem i dodaje ostrożnie 20 cm³ eteru etylowego zawierającego wodę. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 0,5 cm³ wody, potem 0,5 cm³ 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, a na koniec 0,5 cm³ wody. Powstałą zawiesinę przesącza się, a otrzymany roztwór eterowy suszy nad siarczanem magnezowym. Zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem (około 30 mm Hg). Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 3,3 g mieszaniny 3-hydroksy- i 4-hydroksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 98—100° pod ciśnieniem 10 mm Hg.

Przykład IV. Roztwór 1,7 g borowodoru potasowego w 2 cm³ 2 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 18 cm³ wody dodaje się do roztworu 10 g mieszaniny 3-keto- i 4-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu (wytworzonego według przykładu I) w 100 cm³ etanolu, z taką szybkością, aby utrzymywała się temperatura 18—25°. Po zakończeniu dodawania miesza się w ciągu ½ godziny w temperaturze otoczenia. Następnie usuwa się metanol przez destylację i pozostałość traktuje się 100 cm³ wody. Otrzymuje się mieszaninę, którą ekstrahuje się 5 razy po 50 cm³ eteru etylowego. Połączone ekstrakty eterowe suszy się nad siarczanem magnezowym. Przesącza się i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem (około 90 mm Hg). Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 7,25 g mieszaniny 3-hydroksy- i 4-hydroksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 98—103° pod ciśnieniem 20 mm Hg.

Przykład V. 8,85 g czystego sodu dodaje się porcjami do roztworu mieszaniny 10 g 3-keto- i 4-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu (otrzymanej według przykładu I) w 45 cm³ etanolu w taki sposób, aby utrzymać deflegmację. Po zakończeniu reakcji usuwa się nadmiar sodu przez dodanie 50 cm³ etanolu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się na kąpieli parowej.

Następnie mieszaninę zobojętnia się ostrożnie 2 n kwasem solnym, przy czym utrzymuje się temperaturę mieszaniny poniżej 20°. Etanol usuwa się przez destylację pod ciśnieniem atmosferycznym, a pozostałą ciecz ekstrahuje 5 razy 50 cm³ eteru etylowego. Połączone ekstrakty eterowe suszy się nad węglanem potasowym i zagęszcza pod zmniejs-

szonym ciśnieniem (około 90 mm Hg) na łaźni wodnej. Pozostały olej destyluje się pod próżnią i otrzymuje 9,28 g mieszaniny 3-hydroksy- i 4-hydroksy- 2,2-dwuetylo- 5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci bezbarwnego oleju, wrzącego w temperaturze 98 — 115° pod ciśnieniem 10 mm Hg.

Przykład VI. W ciągu 7 $\frac{1}{2}$ godzin uwodarnia się pod ciśnieniem 28 kG/cm², w temperaturze 110°, w obecności 0,7 g niklu Raney'a jako katalizatora, roztwór 3,6 g 3-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-2,3-dwuowodorofuranu w 25 cm³ etanolu. Odstawia się do ochłodzenia, przesącza i zagęszcza na łaźni wodnej w temperaturze 60° pod ciśnieniem 20 mm Hg. Pozostałość destyluje się i otrzymuje 1,5 g 3-hydroksy- 2,2-dwuetylo- 5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci bezbarwnego oleju, wrzącego w temperaturze 99 — 101° pod ciśnieniem 15 mm Hg.

Zastosowany jako substancja wyjściowa 3-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-2,3-dwuowodorofuran wytwarza się w sposób następujący:)

92 g 1,4-dwuchloro-butynu dodaje się w ciągu 30 minut do zawiesiny amidku sodowego w ciekłym amoniaku (otrzymanej z 51 g sodu i 1,5 litra ciekłego amoniaku), przy czym utrzymuje się temperaturę poniżej — 35° za pomocą mieszaniny suchego bezwodnika węglowego i acetonu.

Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 5 minut i następnie dodaje w ciągu 15 minut 49 g dwuetyloketonu w 100 cm³ eteru etylowego. Mieszaninę miesza się w ciągu 2 $\frac{1}{2}$ godzin w temperaturze — 40°.

Następnie dodaje się powoli 150 g chlorku amonowego i odstawia mieszaninę na 16 godzin, aby amoniak mógł się ulotnić. Pozostałość roztwarza się w 250 cm³ wodnego roztworu eteru etylowego w atmosferze azotu, po czym rozpuszcza się w 200 cm³ wody. Połączone ekstrakty eterowe suszy się nad siarczanem magnezowym, przesącza i zagęszcza na łaźni parowej w temperaturze 60° pod ciśnieniem 20 mm Hg, po czym destyluje w atmosferze azotu. Otrzymuje się 56,45 g 5-etylo-1,3-heptadienolu-5, w postaci czerwonego oleju, wrzącego w temperaturze 58 — 62° pod ciśnieniem 0,05 mm Hg.

49,4 g 5-etylo-1,3-heptadienolu-5 dodaje się do mieszaniny 49,4 g paraformaldehydu, 22,4 g bezwodnego węglanu potasowego i 500 cm³ metanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, ochładza i doprowadza wartość pH do 7 za pomocą 2 n kwasu octowego. Zagęszcza się na łaźni wodnej w temperaturze 60° pod ciśnieniem 20 mm Hg. Pozostałość rozpuszcza się w 200 cm³ benzenu i 200 cm³ wody. Warstwę benzenową oddziela się i suszy nad siarczanem magnezowym. Przesącza się, zagęszcza na łaźni wodnej w temperaturze 50° pod ciśnieniem 50 mm Hg i destyluje. Otrzymuje się 12,85 g 5-propynyli-deno-4,4-dwuetylo-1,3-dioksalanu, w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 110 — 120° pod ciśnieniem 20 mm Hg.

12,85 g 5-propynyli-deno-4,4-dwuetylo-1,3-dioksalanu dodaje się powoli mieszając do mieszaniny 35 cm³ metanolu, 7,3 cm³ wody i 0,59 cm³ stężonego kwasu siarkowego. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 1 godziny

pod chłodnicą zwrotną, przy czym zabarwienie jej zmienia się z koloru pomarańczowego na zielony. Zagęszcza się na łaźni parowej pod normalnym ciśnieniem i usuwa frakcję, która destyluje w temperaturze poniżej 62°. Pozostały roztwór zobojętnia się 2 n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i zagęszcza na łaźni parowej pod normalnym ciśnieniem w celu usunięcia metanolu. Pozostały olej ekstrahuje się 3 razy po 100 cm³ eteru etylowego. Połączone ekstrakty przemycza się 2 razy po 50 cm³ nasyconego roztworu chlorku sodowego.

Warstwę eterową oddziela się, suszy nad siarczanem magnezowym, przesącza i zagęszcza na łaźni wodnej w temperaturze 50° pod ciśnieniem 50 mm Hg w celu usunięcia eteru. Pozostałość oleistą destyluje się i otrzymuje 3,6 g 3-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-dwuowodorofuranu w postaci bezbarwnego oleju, wrzącego w temperaturze 94—99° pod ciśnieniem 15 mm Hg.

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie I, 3-metylo-3-hydroksy-1-heksyn (bezbarny olej wrzący w temperaturze 132—138° pod ciśnieniem 10 mm Hg) przeprowadza się w 2,5-dwuhydroksy-5-metylo-3-oktyn, bezbarwny olej, wrzący w temperaturze 132—138° pod ciśnieniem 10 mm Hg.

Produkt ten przeprowadza się przez potraktowanie siarczanem rtęciowym w mieszaninie 3-keto- i 4-keto-2-metylo-2-propylo-5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci bezbarwnego oleju, wrzącego w temperaturze 70—73° pod ciśnieniem 10 mm Hg. Produkt ten uwodornia się w obecności niklu Raney'a jako katalizatora. Otrzymuje się mieszaninę 3-hydroksy- i 4-hydroksy-2-metylo-2-propylo-5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci bezbarwnego oleju, wrzącego w temperaturze 102—103° pod ciśnieniem 10 mm Hg.

3-metylo-3-hydroksy-1-heksyn stosowany jako substancja wyjściowa otrzymuje się sposobem podanym w przykładzie I dla otrzymania 3-etylo-3-hydroksy-pentynu przez reakcję acetyleny z metylo-propyloketonem.

Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie I w celu wytworzenia 2,5-dwuhydroksy-5-etylo-3-heptynu z 3-etylo-3-hydroksy-1-pentynu i aldehydu octowego, albo z 3-hydroksy-1-butynu i dwuetyloketonu, wytwarza się 2,5-dwuhydroksy-5-etylo-3-oktyn, z 2-hydroksy-3-butynu i etylopropyloketonu 2,5-dwuhydroksy-5-etylo-3-oktyn, w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 99 — 103° pod ciśnieniem 0,05 mm Hg, traktuje się następnie siarczanem rtęciowym w sposób podany w przykładzie I w celu przeprowadzenia 2,5-dwuhydroksy-5-etylo-3-heptynu w 3-keto- i 4-keto-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuran i otrzymuje mieszaninę 3-keto- i 4-keto-2-etylo-2-propylo-5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 98 — 100° pod ciśnieniem 20 mm Hg. Mieszaninę tę uwodornia się w obecności niklu Raney'a jako katalizatora, w sposób podany w przykładzie I i otrzymuje mieszaninę 3-hydroksy- i 4-hydroksy-2-etylo-2-propylo-5-metylo-czterowodorofuranu w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 115 — 119° pod ciśnieniem 22 mm Hg.

2-hydroksy-3-butyn stosowany jako substancja wyjściowa można otrzymać z acetyleny i aldehydu octowego według sposobu podanego w przykładzie I dla wytwarzania 3-etylo-3-hydroksy-1-pentynu z acetyleny i dwuetyloketonu.

Przykład IX. Mieszaninę 5 g 3-hydroksy- i 4-hydroksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu (wytworzonego według przykładu I) w 50 cm³ czterowodorofuranu dodaje się po kropli w temperaturze — 8° — + 4° do roztworu 5,3 g fosgeny w 10 cm³ czterowodorofuranu. Powstały roztwór, który zawiera mieszaninę 2,2-dwuetylo-5-metylo-3-chlorokarbonyloksy-czterowodorofuranu i 2,2-dwu-etylo- 5-metylo- 4-chlorokarbonyloksy-czterowodorofuranu pozostawia się na noc w temperaturze laboratorium. Następnie dodaje się po kropli stężony roztwór amoniaku (22 cm³, d = 0,88) i mieszając utrzymuje temperaturę około 10°. Zawiesinę miesza się nadal w ciągu 30 minut. Dodaje się 10 cm³ wody, aby rozpuścić wytrącony osad. Roztwór ekstrahuje się 3 razy po 50 cm³ eteru etylowego. Ekstrakty eterowe suszy się nad siarczanem magnezowym i zagęszcza je w temperaturze 50° pod ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymuje się olej, który krystalizuje po pewnym czasie. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru naftowego (frakcje 60 — 80°) otrzymuje się mieszaninę 2,5 g 3-karbamyloksy- i 4-karbamyloksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci białej substancji topniejącej w temperaturze 56 — 57°.

Chloromrówczany, półprodukty stosowane do wytwarzania powyższych substancji można także otrzymać w sposób następujący:

Roztwór mieszaniny 40 g 3-hydroksy- i 4-hydroksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu w 20,4 cm³ pirydyny dodaje się po kropli w temperaturze 20 — 30° do mieszanego roztworu 57,5 g fosgeny w 125 cm³ toluenu. Powstałą zawiesinę miesza się w temperaturze otoczenia w ciągu 3 godzin i przesącza w celu usunięcia wytrąconego chlorowodoru pirydyny. Nadmiar fosgeny odpędza się pod próżnią i roztwór destyluje. Przez destylację frakcjonowaną otrzymuje się 39 g mieszaniny 3-chlorokarbonyloksy- i 4-chlorokarbonyloksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci bezbarwnego oleju, wrzącego w temperaturze 101 — 102° pod ciśnieniem 10 mm Hg. Mieszaninę tę można rozpuścić w czterowodorofuranie i poddać ją reakcji z amoniakiem jak podano powyżej.

Przykład X. Postępuje się jak w przykładzie IX, lecz wychodzi się oddzielnie z 3-hydroksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu i z 4-hydroksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu (wytworzonego według przykładu II).

Otrzymuje się odpowiednio:

3-karbamyloksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuran, w postaci białej substancji, topniejącej w temperaturze 86 — 87°, i 4-karbamyloksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuran, w postaci białej substancji, topniejącej w temperaturze 84 — 85°.

Przykład XI. Postępuje się jak w przykładzie IX, zastępując stężony roztwór amoniaku roztworem 33% (ciężar/objętość) jednometyloaminy w etanolu. Otrzymuje się mieszaninę N-3-metylo-karbamylok-

sy i N-4-metylokarbamyloksy- 2,2-dwuetylo- 5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 104 — 109° pod ciśnieniem 0,04 mm Hg.

Przykład XII. 14,45 g kwasu trójfluorooctowego dodaje się po kropli do mieszaniny 10 g 3-hydroksy- i 4-hydroksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu (wytworzonego według przykładu I), 10,25 g cyjanianu potasowego i 75 cm³ benzenu mieszając powoli i utrzymując temperaturę 25° — 35°. Mieszaninę reakcyjną miesza się łagodnie w ciągu 15 godzin, po czym dodaje 25 cm³ wody i ekstrahuje 4 razy po 50 cm³ benzenu. Ekstrakty benzenowe łączy się, suszy nad siarczanem magnezowym i zagęszcza na łaźni wodnej w temperaturze 60° pod ciśnieniem 90 mm Hg. Pozostałość oleistą destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się mieszaninę 3,14 g 3-karbamyloksy- i 4-karbamyloksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 115 — 117° pod ciśnieniem 0,1 mm Hg, który powoli zestala się w białą substancję topniejącą w temperaturze 52 — 53°.

Przykład XIII. Mieszaninę 10,4 g 3-hydroksy- i 4-hydroksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu (wytworzonego według przykładu I) dodaje się do mieszaniny 12,6 g karbaminianu etylu i 1,0 g izopropylanu glinowego. Całość ogrzewa się do temperatury 210 — 220, aż cały etanol oddestyluje. Pozostałość poddaje się destylacji frakcjonowanej i otrzymuje mieszaninę 3,0 g 3-karbamyloksy- i 4-karbamyloksy-2,2-dwuetylo-5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci bezbarwnego oleju wrzącego w temperaturze 98 — 108° pod ciśnieniem 0,025 mm Hg, który przekrystalizowuje się z eteru naftowego (frakcja 60 — 80°). Otrzymuje się białą substancję topniejącą w temperaturze 55 — 57°.

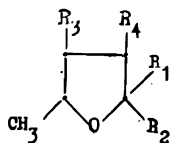
Przykład XIV. Postępuje się jak w przykładzie IX, lecz wychodzi się z mieszaniny 3-hydroksy- i 4-hydroksy-2-etylo-2-propylo-5-metylo-czterowodorofuranu (wytworzonego według przykładu VIII) i otrzymuje mieszaninę 3-karbamyloksy- i 4-karbamyloksy-2-etylo-2-propylo-5-metylo-czterowodorofuranu, w postaci białej substancji topniejącej w temperaturze 72 — 74°.

Zastrzeżenia patentowe

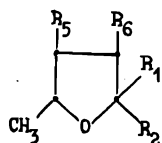
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych czterowodorofuranu o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza rodnik metylowy lub etylowy, R₂ oznacza rodnik etylowy lub propylowy, przy czym R₁ i R₂ są tak dobrane, aby razem zawierały co najmniej 4 atomy węgla, jeden z podstawników R₃ i R₄ oznacza atom wodoru, a drugi — rodnik hydroksylowy, karbamyloksylowy lub N-jednometylokarbamyloksylowy, **znamienny tym**, że redukuje się związek o wzorze 2, w którym R₁ i R₂ mają znaczenie wyżej podane, jeden z podstawników R₃ i R₄ oznacza atom wodoru, zaś drugi atom tlenu, po czym grupę hydroksylową otrzymanego produktu przeprowadza się ewentualnie w grupę karbamyloksylową lub N-jednometylokarbamyloksylową.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna**.

13

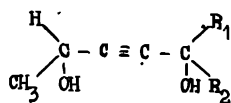
tym, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, a R_3 oznacza atom wodoru, redukuje się związek o wzorze 9, w którym R_1



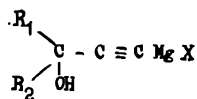
WZÓR 1



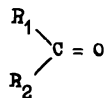
WZÓR 2



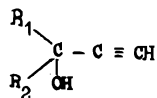
WZÓR 3



WZÓR 4



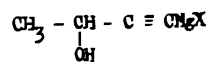
WZÓR 5



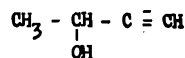
WZÓR 6

14

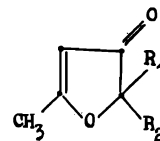
i R_2 mają znaczenie wyżej podane, po czym grupę hydroksylową otrzymanego produktu przeprowadza się ewentualnie w grupę karbamyloksylową lub N-jednometylo-karbamyloksylową.



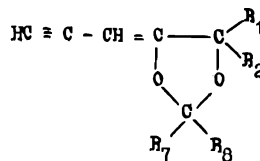
WZÓR 7



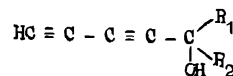
WZÓR 8



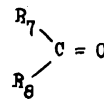
WZÓR 9



WZÓR 10



WZÓR 11



WZÓR 12