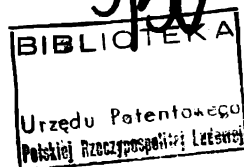


Opublikowano dnia 16 kwietnia 1962 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45660

Kl. 12 q, 24

Sandoz A. G.

Basyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych, pochodnych furanu

Patent trwa od dnia 26 sierpnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 2 września 1959 r. dla zastrz. 1;

1 grudnia 1959 r. dla zastrz. 2 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych furanu o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch alkilenowy, który może być podstawiony przez 1 lub 2 jednocykliczne grupy aryłowe, polegającego na kondensacji aldehydu 5-nitro-2-furalowego z dwuwartościowym alkoholem o ogólnym wzorze 2, X posiada wyżej podane znaczenie.

Sposób może być przeprowadzony na przykład następująco: roztwór aldehydu 5-nitro-2-furalowego i dwuwartościowego alkoholu, na przykład glikolu etylenowego, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, jak benzen, toluen, lub ksylen, ogrzewa się korzystnie z zastosowaniem oddzielnika wody do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy czym już w pierwszej godzinie większość tworzącej się przy kondensacji wody zostaje oddzielona. W celu zakończenia reakcji ogrzewa się mieszaninę reakcyj-

ną jeszcze w ciągu kilku godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Żądany produkt wydziela się z mieszaniny reakcyjnej znanymi metodami i oczyszcza przez destylację i (lub) przez przekrystalizowanie.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe pochodne furanu posiadają wartościowe właściwości terapeutyczne. Powodują one przy doustnym stosowaniu rozszczepianie obwodowych naczyń krwionośnych i tym samym obniżenie ciśnienia krwi. Stwierdzono przy tym — i ma to dla terapii szczególne znaczenie — że ten spadek ciśnienia zachodzi bez znaczącego wpływu na częstotliwość uderzeń serca. Badania elektrokardiograficzne wykazują, że związki działające w dawkach obniżających ciśnienia krwi nie wywierają wpływu na pobudzenie serca. Zastosowaniu terapeutycznemu tych związków nie towarzyszą niepożądane uboczne objawy sercowe; również ogólna toksyczność

otrzymanych zgodnie z wynalazkiem związków jest bardzo mała. Szczególne znaczenie ma oprócz tego długotrwałość działania leczniczego. Obniżenie ciśnienia krwi po jednorazowym użyciu nowych związków utrzymuje się przez wiele godzin. Otrzymane według wynalazku związki znajdują zastosowanie lecznicze przy zaburzeniach krążenia; szczególnie przy nadciśnieniu i zaburzeniach krążenia krwi włącznie z angina pectoris. Ponadto związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być również stosowane jako produkty przejściowe do produkcji leków.

W poniższych przykładach, które wyjaśniają przeprowadzenie sposobu, nie ograniczając zakresu wynalazku, podane są wszystkie warunki temperaturowe w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia i wrzenia są niekorygowane.

Przykład I. 2-(5'-nitrofurylo-2')-1,3-dioksolan.

Mieszaninę 28,2 g aldehydu 5-nitro-2-furalowego, 13,6 g glikolu etylenowego i kilka kryształów kwasu p-toluenosulfonowego w 150 ml benzenu ogrzewa się 16 godzin do wrzenia w kolbie zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i w oddzielnik wody. Większość powstałej wody odziera się już w ciągu pierwszych dwu godzin. Następnie dekantuje się od żywicznej pozostałości, benzen odparowuje w próżni i pozostałość uciera z eterem naftowym, przy czym zachodzi krystalizacja. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z etanolu lub mieszaniny eteru i eteru naftowego 2-(5'-nitrofurylo-2')-1,3-dioksolan topnieje w temperaturze 44–45°.

Przykład II. 2-(5'-nitrofurylo-2')-4 (5)-metylo-1,3-dioksolan.

Analogicznie jak w przykładzie I ogrzewa się mieszaninę 28,2 g aldehydu 5-nitro-2-furylowego, 16,7 g 1,2-propanodiolu i kilka kryształów kwasu p-toluenosulfonowego w 150 ml benzenu w ciągu 16 godzin. Po zdekantowaniu z nad żywicznej pozostałości benzen odparowuje się w próżni, a pozostałość destyluje w próżni, przy czym 2-(5'-nitrofurylo-2')-4 (5)-metylo-1,3-dioksolan przechodzi w temperaturze 141° przy 1,1 mm Hg w postaci żółtawo zabarwionego oleju.

Przykład III. 2-(5'-nitrofurylo-2')-4 (6)-metylo-1,3-dioksolan.

Mieszaninę 28,2 g aldehydu 5-nitro-2-furalowego, 19,8 g 1,3-butanodiolu i kilka kryształów kwasu p-toluenosulfonowego w 150 ml benzenu ogrzewa się w ciągu 15 godzin, jak opisano w przykładzie I. Po zdekantowaniu

z nad żywicznej pozostałości i oddzieleniu w próżni benzenu, krystaliczną żółtą pozostałość poddaje się przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego. Temperatura topnienia 106–107°.

Przykład IV. 2-(5'-nitrofurylo-2')-1,3-dioksepan.

Mieszaninę 28,2 g aldehydu 5-nitro-2-furylowego, 19,8 g 1,4-butanodiolu i kilka kryształów kwasu p-toluenosulfonowego w 150 ml benzenu ogrzewa się w ciągu 2 godzin, jak opisano w przykładzie I. Po zdekantowaniu z nad żywicznej pozostałości i oddzieleniu w próżni benzenu, krystaliczną pozostałość uciera się z mieszaniną metanolu i eteru i odsącza się. Temperatura topnienia wynosi 87–89°, po dwukrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru naftowego.

Przykład V. 2-(5'-nitrofurylo-2')-1,3-dioksonan.

Analogicznie jak w przykładzie I, ogrzewa się w ciągu 16 godzin w 150 ml benzenu mieszaninę 28,2 g aldehydu 5-nitro-2-furylowego, 25,9 g 1,6-heksanodiolu i kilka kryształów kwasu p-toluenosulfonowego. Po zdekantowaniu z nad żywicznej pozostałości benzen odparowuje się pod próżnią i pozostałość zagotowuje się z 200 ml acetonu. Oziębia się, odsącza wydzieloną krystaliczną masę i pozostałość poddaje się krystalizacji z pirydyny. Temperatura topnienia 189–191°.

Przykład VI. 2-(5'-nitrofurylo-2')-4,5-dwufenylo-1,3-dioksolan.

Mieszaninę 14,1 g aldehydu 5-nitro-2-furalowego, 23,4 g hydrobenzoyny (mieszanina postaci mezo i racemicznej) i kilka kryształów kwasu p-toluenosulfonowego w 100 ml benzenu ogrzewa się w ciągu 5 godzin jak opisano w przykładzie I. Po zdekantowaniu z nad żywicznej pozostałości i oddzieleniu w próżni benzenu, krystaliczną pozostałość dwukrotnie przekrystalizowuje się z benzenu. 2-(5'-nitrofurylo-2')-4,5-dwufenylo-1,3-dioksolan topnieje w temperaturze 168°.

Z benzenowych ługów macierzystych uzyskuje się przez zagęszczenie i dodatek małej ilości eteru naftowego związek stereolizomeryczny o temperaturze topnienia 133–135°.

Przykład VII. 2-(5'-nitrofurylo-2')-4 (6)-fenylo-5,5-dwufenylo-1,3-dioksolan.

Mieszaninę 14,1 g aldehydu 5-nitro-2-furalowego, 22,8 g 1-fenylo-2,2-dwuetilo-1,3-propanodiolu i kilka kryształów kwasu p-toluenosulfonowego w 150 ml benzenu ogrzewa się w cią-

gu 6 godzin, jak opisano w przykładzie I. Większość powstałej wody oddziela się już w pierwszych dwu godzinach. Następnie dekantuje się z nad żywiczej pozostałości, benzen odparowuje się w próżni i ciemnobrunatną, oleistą pozostałość, chromatografuje się na tlenku glinowym, przy czym 2-(5'-nitrofurylo-2')-4 (6)-fenylo-5,5-dwuetylo-1,3-dioksan eluuje się ben-

zenem. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru naftowego pochodna dioksanu topnieje w temperaturze 85—86°.

Analogicznie jak opisano w poprzednich przykładach z aldehydu 5-nitro-2-furalowego i dwuwartościowego alkoholu w obecności kilku kryształków kwasu p-toluenosulfonowego otrzymuje się następujące związki:

Związek	Dwuwartościowy alkohol jako substancja wyjściowa	Właściwości	Otrzymany według przykładu
2 - (5' - nitrofurylo-2')-4 (5) - fenylo-1,3-dioksan	Fenyletlenoklikol (otrzymany przez redukcję kwasu migdałowego za pomocą LiAlH ₄)	Temperatura wrzenia 180° 0.2 mm Hg, gęsty ciekły czerwono-brunatny olej	II
2 - (' - nitrofurylo-2')-5,5-dwuetylo - 1,3 - dioksalan	2,3-butanodiol	temperatura wrzenia 135° 1.2 mm Hg żółtawo zabarwiony olej	II
2 - (5'-nitrofurylo-2')-4 (6) - fenylo - 1,3 - dioksan	1 - fenylo - 1,3-propanodiol	temperatura topnienia 103° (benzen/eter naftowy)	III
2 - (5'-nitrofurylo-2')-5,5-dwuetylo-1,3-dioksan	2,2 - dwuetylo - 1,3-propanodiol	temperatura topnienia 97—98° (benzen/eter naftowy)	III
2 - (5' - nitrofurylo-2')-5-etylo-5-n-butyl - 1,3-dioksan	2 - etylo-2-n-butyl-1,3-propanodiol	temperatura topnienia 98—99° (benzen/eter naftowy)	III

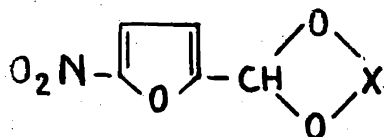
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych pochodnych furanu o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch alkilowy, który może być podstawiony przez 1 lub 2 jednocykliczne grupy aryłowe, znamieny tym, że aldehyd 5-nitro-2-furalowy kondensuje się z dwuwartościowym alkoholem o ogólnym wzorze 2, w którym X posiada wyżej podane znaczenie.

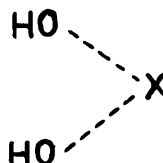
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że aldehyd 5-nitro-2-furalowy kondensuje się z 1-fenylo-2,2-dwuetylo-1,3-propanodiolem.

Sandoz A. G.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2