

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144471 B

- (21) Ansøgning nr. 4523/72 (51) Int.Cl.³ C 07 B 29/00
(22) Indleveringsdag 14. sep. 1972
(24) Løbedag 14. sep. 1972
(41) Alm. tilgængelig 16. mar. 1973
(44) Fremlagt 15. mar. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 15. sep. 1971, 2578/71, FI
- (71) Ansøger SUOMEN SOKERI OSAKEYHTIOE, 00250 Helsingfors 25, FI.
- (72) Opfinder Eero Avela, FI.
- (74) Fuldmægtig Kontor for Industriel Eneret v. Svend Schønning.

- (54) Fremgangsmåde til fremstilling af derivater af hydroxylforbindelser indeholdende mindst to hydroxylgrupper eller en hydroxylgruppe og mindst en yderligere funktionel gruppe som kan deltage i kompleksdannelse med et polyvalent metal.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde som angivet i krav 1's indledning. Herved ønskes det af en hydroxylforbindelse at fremstille en sekvens af metallerivater, der derefter bringes til at reagere selektivt til et bestemt formål.

Når der fremstilles derivater af forbindelser indeholdende flere funktionelle grupper der alle reagerer med samme reaktant, er det afgørende for produktets karakteristiske egenskaber og dets anvendelser, at enten samtlige funktionelle grupper reagerer fuldstændigt eller at en bestemt substitutionsgrad opnås enten (a) uafhængigt af substituenternes beliggenhed, eller (b) ved selektiv reaktion af kun funktionelle grupper i en bestemt

DK 1444 / 1 B

stilling eller af en bestemt type. Såfremt man ikke beskytter de funktionelle grupper, der ikke skal reagere, vindes sædvanligvis en blanding af forbindelser med forskellig substitutionsgrad eller en blanding af isomerer. En blanding af forbindelser er i reglen ikke lige så egnet til kemiske, tekniske eller biologiske formål som en forbindelse med ensartet kemisk sammensætning og som har reageret fuldstændigt eller specifikt. Således beror de karakteristiske egenskaber hos fx celluloseætere og -estere ikke alene på substitutionsgraden, men også på antallet af substituentter og deres stilling på glukoseenhederne. Som et andet eksempel kan nævnes at de karakteristiske egenskaber hos podede eller tredimensionelle kulhydratpolymerer beror på ens eller uens lange længder eller sidekædernes fordeling i polymerskelettet.

På samme måde bestemmer antallet og fordelingen af substituentterne den enzymologiske og immunologiske reaktivitet hos dekstran; den kendetegnende porestørrelse hos tredimensionelle dekstraner anvendt som molekylfiltre; og beskaffenheden af dekstransulfonat- eller -aminderivater der anvendes som ionbyttere (Norrman, B.: Makromolekyler, Kemisk Tidsskrift 1969 nr.10,1). Desuden beror effektiviteten og typen af vaske- og emulgeringsmidler, der udnytter kulhydratfedtsyrestere, på substituenternes antal og stilling (J. Saarnio og L. Puuponen, Kemia Teollisuus 1971 nr. 2, 107), hvorved monoestrene af mono- og disakkarider er de mest effektive overfladeaktive midler i et vandigt miljø.

De forskellige hydroxylgrupper i en polyhydroxyforbindelse, fx et kulhydrat, har noget forskellige egenskaber i forhold til surhedsgrad, induktive virkninger, hydrogenbindinger og sterisk opførsel. Begrænsningen af en given reaktantmængde, som angriber den funktionelle gruppe for at tilvejebringe en substitutionsgrad på 1, giver ikke blot monosubstituerede forbindelser, fx mono-, oligo- og polysakkarider indeholdende flere frie hydroxylgrupper, men også di-, tri- og tetrasubstituerede forbindelser. Såvel højere substituerede forbindelser som isomerer dannes straks fra begyndelsen af reaktionen (I. Croon, Svensk Papperstidning 63, 1960,247). Ved begrænsning af reaktantmængden forbliver desuden en tilsvarende del af udgangsforbindelsen uomsat, hvilket fører til opståen af forbindelser med uønsket høj substitutionsgrad. Kun med store funktionelle grupper såsom diætylaminoætylchlorid opnås en vis selektivitet med hensyn til substitutionsstedet.

Fx kan hydroxylgruppen ved C-3 primært substitueres med diætyl-aminoætylchlorid, mens C-2-hydroxylgruppen forbliver usubstitueret (E.J. Roberts og S.P. Rowland, Carbohydrate Research 5, 1967,1). Men hvis der på den anden side findes en fri C-6 hydroxylgruppe i et glukosid, kan denne hydroxylgruppe trityleres eller tosyleres selektivt (H.M. Flowers, Protection of Hydroxyl Group, ed. S. Patai, The Chemistry of Hydroxyl Group, Part 2, Interscience Publ., London 1971, side 1002-1044).

Selektivitet ved reaktion af polyhydroxylforbindelser opnås sædvanligvis kun gennem forudgående beskyttelse af bestemte grupper som organiske derivater, således at kun den eller de ønskede, ikke-beskyttede grupper til sidst reagerer. På grund af beskyttelsesreaktionerne i flere trin, genomdannelsen af de reagerende udgangsforbindelser, de frembragte hydroxylforbindelsers opløselighed i vand, afionisering af vandige opløsninger og tilhørende processer, nedsætter disse forprocesser produktudbyttet til et til præparativ og teknisk anvendelse uacceptabelt niveau (H.M. Flowers, Protection of Hydroxyl Group, ed. S. Patai, The Chemistry of Hydroxyl Group, Part 2, Interscience Publ., London 1971, side 1002-1044). For at opnå fuldstændig reaktion med kulhydrater er det ikke usædvanligt at anvende reaktantmængder i overskud og at gentage proceduren flere gange. Yderligere komplikationer opstår når der anvendes vandige betingelser under substitutionerne, da det ikke med sikkerhed er kendt hvilken form af forbindelsen, fx et alkalimetalhydroxyd-addukt, et alkoholat eller et chelat, der udsættes for reaktionen. Derfor bevirker en sådan proces reaktioner som er umulige at kontrollere og spild af reaktanter og af tid. Dette er tilfældet ved konventionel metylering af kulhydrater med dimetylsulfat, der sker i 17-30% NaOH, og med epoxydampfaserreaktioner på kulhydratvæv som er behandlet med fast alkali.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte. Herved er opnået selektiv og/eller begrænset reaktion af hydroxylforbindelser via deres støkiometrisk og også strukturelt præcist definerbare metalderivater under helt vandfri forhold.

Et trin i fremgangsmåden ifølge opfindelsen er dannelse af specielle metalkomplekser, især chelater. Ved American Chemical Society's møde i året 1960 er der gjort rede for dannelse af disse komplekser. Den undersøgelse, over hvilken redegørelsen blev

givet, var baseret på et studium af ca. 130 forbindelser indeholdende hydroxylgrupper og hvor de funktionelle gruppers stereo-kemi undersøgtes under anvendelse af chelater i vandfri opløsningsmidler, fx i tetrahydrofuran (THF). Ved denne fremgangsmåde kontrolleredes hydroxylgruppernes ionisering eksakt med natriumhydrid, og der dannedes nye typer kobberchelater under indvirkning af kobber(II)-klorid ud fra natriumalkoholaterne. Typisk gav disse chelater farvede klare opløsninger i nogle organiske opløsningsmidler (E. Avela, Abstracts of Papers, Am. Chem. Soc., 138th Nat. Meeting, New York, Sept. 1960, side 18D-19D nr. 51). Det udmærkede for disse metallerivater var at der af hver hydroxylforbindelse dannedes en serie støkiometrisk eksakt definerbare chelater, i afhængighed af forbindelsens struktur, konfiguration og konformation. Antallet, farverne og opløseligheden af disse chelater var typisk for hver art af de mulige hydroxylforbindelser.

Bindingerne mellem hydroxylgruppens oxygen og metallet var enten kovalente, kovalent-ioniske eller helt ioniske. Ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse udsættes nu de kovalent-ioniske og ioniske komplekser for yderligere reaktioner.

Nogle serier af chelatforbindelser af hydroxylforbindelser er blevet undersøgt grundigere. Det belyses i det følgende under henvisning til tegningen, hvor

fig. 1 og 2 skematisk viser nogle reaktionsskemaer.

Fig. 1 viser skematisk fremstilling og omdannelse af disse alkoholater og kobberderivater, der desuden anvendtes som udgangsmateriale ved de selektive reaktioner ifølge opfindelsen. Forbindelserne defineres af det i syntesen anvendte molforhold glukosid til natriumhydrid til kobber-(II)-klorid (glukosid:NaH:CuCl₂). I fig. 1 er forbindelserne angivet med løbenumrene I, II, III osv. Komponenternes molforhold er vist i tilslutning til hvert løbenummer. Reaktionerne angives med pile og molforholdet for den tilsatte komponent er angivet ved de pågældende pile. Således er udgangs-hydroxylforbindelsen, i dette tilfælde et glukosid, markeret med løbenummer I og molforholdet for dets komponenter udtrykt som 1:0:0. Når forbindelsen I behandles med 1 mol natriumhydrid, er molforholdet for den tilsatte komponent 0:1:0. Det dannede mononatriumalkoholat er forbindelse II, der betegnes med tallene 1:1:0. Således ses i fig. 1 dannelsen af mono- og dinatriumalkoholatet. Forbindelserne med formlerne II og III betegnes på basis af reaktantforholdet med 1:1:0 og 1:2:0. Kobber(II)-derivaterne

med formlerne IV-VIII betegnes tilsvarende henholdsvis 1:2:1, 2:2:1, 2:4:1, 1:1:1 og 1:2:2. Dannelse og omdannelse af derivater af en forbindelse indeholdende to fri hydroxylgrupper illustreres med de anomeriske 4,6-O-benzyliden-D-glukopyranosider med formel I i fig. 1.

Andre eksempler på sådanne chelatserier er komplekser af cis-1,2-cyklopentandiol i tetrahydrofuran (THF) med kobber(II)-klorid; et af disse er grønt og kovalent, andre er grønne og blå ioniske komplekser. Derimod danner trans-1,2-cyklopentandiol kun ét stabilt kompleks, og det er kovalent; de ioniske komplekser polymeriserer og danner straks en udfældning. 2-Metyl-2,4-pentandiol i THF danner med kobber(II)-klorid et grønt kovalent kompleks, og en serie ioniske komplekser der er orange, grønne, røde, grønne og blå chelater, som alle dannes med eksakt støkiometriske forhold af komponenterne. Yderligere danner kobolt-(II)-klorid i dimetylformamid (DMF) sammen med 2,3-butandiol en serie blå, grønne og gule ioniske chelater. Pentaerytritol og metylglukosid danner ikke chelat i THF, men vel i DMF.

Et hovedtrin i fremgangsmåden ifølge opfindelsen består altså af selektiv reaktion via metallerivaterne af hydroxylforbindelser fremstillet som beskrevet foran. Et vigtigt træk ved fremgangsmåden er at samtlige reaktioner sker med vandfri reaktanter i vandfri opløsningsmidler. Ved fremgangsmåden opnås der selektiv eller begrænset reaktion af bestemte hydroxylgrupper blandt dem som er tilgængelige i udgangsforbindelserne i kraft af beskyttelse af andre hydroxylgrupper ved at de blokeres i form af et kompleks med di- eller polyvalent metal. Hydroxylgruppernes ioniseringsgrad kontrolleres ved dannelse af et alkalimetalkoholat ved hjælp af et alkalimetahydrid, og der fremstilles derivater ud fra det således dannede alkoholat med salte af di- eller polyvalente metaller. Disse derivater af hydroxylforbindelser reagerer selektivt ved fremgangsmåden når derivatet udsættes for substitution, addition, elimination, oxydation og/eller reduktion. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen frembyder følgende fordele, der ikke kan opnås ved tidligere kendte metoder.

A. Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er den præcise struktur af den hydroxylforbindelse, som udsættes for reaktion, nøje kendt og ligeledes mængden og placeringen af metallet som beskytter de grupper der skal beskyttes.

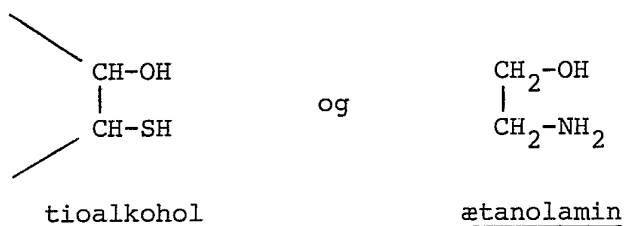
B. Den ønskede reaktion kan kontrolleres og gennemføres

uden anvendelse af et overskud af reagenser.

C. Når reaktionerne sker i organiske opløsningsmidler under helt vandfri forhold, genvindes opløsningsmidlet let ved destillation, og såvel udgangsforbindelsen som reaktionsproduktet udvindes med på det nærmeste kvantitativt udbytte.

D. Man undgår flertrins-beskyttelsen af bestemte hydroxylgrupper i form af organiske derivater såsom ætere, estere eller acetalder, og dermed også genomdannelsesreaktioner, der alle ned sætter udbyttet af slutprodukter. Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen genvindes reaktionsprodukterne fra de beskyttende metalderivater ved tilsætning af vand, base eller syre. Den ved tidligere kemiske metoder typiske afionisering med ionbyttere af de reagerende vandige opløsninger med store rumfang undgås her; ligeledes undgås afdestillation af vand. Efter afdampning af det organiske opløsningsmiddel behøves der kun tilsætning af en lille mængde vand for at hydrolysere og sønderdele metalderivaterne. Ekstraktion af denne meget begrænsede vandige opløsnings rumfang med organiske opløsningsmidler giver højt produktudbytte.

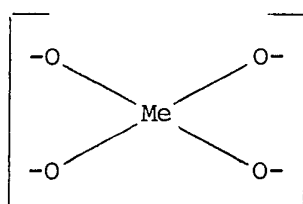
De forbindelser som kan omsættes ved de selektive reaktioner ifølge opfindelsen indeholder mere end én hydroxylgruppe, eller en hydroxylgruppe og desuden andre funktionelle grupper som i stedet for oxygen kan indeholde svovl eller nitrogen, fx



Reaktionen kan udføres på alle slags polyhydroxylforbindelser indeholdende mere end én hydroxylgruppe, og hydroxylforbindelserne kan have åben kædestruktur eller kan være homo- eller heterocykliske di-, tri- eller polyvalente alkoholer. Eksempler på forskellige typer er de alifatiske syntetiske dioler, glycerolerne og kulhydraterne. Desuden er reaktionen egnet til polyvalente æteralkoholer såsom triætylenglykol, hydroxyaldehyder og hydroxyketoner, fx sukkerarter, diketoner i enolform, polyketoner såsom acetylacetone, polyaldehyder, polyhydriske fenoler som fx pyrokatekol, fenolkarboxylsyrer og derivater deraf såsom

metylsalicylat, halogenerede alkoholer, som fx 1-klor-2,3-propandiol og hydroxy- og ketosyrer og estere deraf såsom ætylacetoacetat.

Nogle af eller samtlige funktionelle grupper i de ovennævnte forbindelser omdannes til metalkomplekser eller chelater med et di-, tri- eller polyvalent metal ved den ovenfor beskrevne fremgangsmåde, jf. fig. 1. Den almene form for derivater af divalente metaller er fx $-O-Me-X$, $-O-Me-O-$ eller



hvor X er en halogen-, sulfat- eller anden anion og Me er et metal. Såvel tegnene for elektrisk ladning som den uensartede beskaffenhed af metal-oxygen-bindingernes markeringer er udeladt. Reaktionen angriber enten en ubeskyttet hydroxylgruppe eller en metal-oxygen-binding, i hvilket tilfælde der sker selektiv spaltning af en af metal-oxygen-bindingerne. Dette fører til substituering af det blotlagte oxygenatom, mens det blokerende halogenid (eller anden anion) bliver fæstet til det metal, der forbliver ved det andet oxygenatom. Således danner fx $-O-Cu-O-$ med metyljodid $-O-CH_3+J-Cu-O-$. Denne selektive blokering sonder endog mellem sådanne små forskelle i de funktionelle grupperes beskaffenhed, som ikke ville styre reaktionerne ved anvendelse af alkalimetalkoholater. Sådanne danner under vandfri forhold fx mononatriumalkoholatet af en diol primært monometylæteren, hvori den mest sure alkoxygruppe har reageret, mens der med chelater sker det at kobberet virkeligt beskytter den sure gruppe under afgivelse af den anden monoæter, og der sker således slet ingen disubstituering. I modsætning hertil dannes der altid den disubstituerede forbindelse sammen med den monosubstituerede forbindelse, når et alkalialkoholat forættes.

Reaktionen med de polyvalente metallerivater af hydroxylforbindelser sker ved den foreliggende fremgangsmåde enten i det vandfri organiske opløsningsmiddel eller med det udfældede kompleks som sådant, eller komplekset overføres til et andet reaktionsfremmende vandfrit opløsningsmiddel. Som helt vandfri er følgende typer af opløsningsmidler særligt egnede: ætere så-

som tetra- og dihydrofuran og deres alkyl- eller alkoxyderivater; tetra- og dihydropyran samt deres derivater; dioxaner og trioxaner; ætere med åben kæde såsom 1,1- eller 1,2-dimetoxyetan og 1,1,3,3-tetrametoxypropan; dimetylformamid og andre opløsningsmidler af formamidtype og dimetylsulfoxyd og dets derivater; ketoner såsom acetone og nitrogenholdige opløsningsmidler såsom pyridin. I nogle enkelte tilfælde kan endog kulbrinter såsom benzen, hvori 1:2:1-chelatet af et glukosid er opløseligt, samt inerte halogenerede (klorerede eller fluorerede) kulbrinter anvendes. Ifølge opfindelsen anvendes særlig hensigtsmæssigt et reaktionsfremmende organisk vandfrit opløsningsmiddel i form af tetrahydrofuran, dihydrofuran eller dimetylformamid, idet reaktioner forløber særlig hurtigt og glat i disse.

Alkalimetalkoholaterne omdannes til metalderivater med salte af polyvalente metaller såsom Cu, Ni, Co, Fe, Mn, Cr, V, Ti, Zn, Pd, Au, Hg og U. Udvinning af reaktionsprodukterne og genvinding af uomsatte forbindelser opnås simpelt ved tilsætning af vand til metalderivatblandingen, som vindes efter at reaktionsopløsningsmidlet er afdestilleret.

Primært anvendes der organiske halogenider samt estere af svovlsyre til forætring og syrehalogenider, syreanhydrider og isocyanater til forestring. Reaktionen sker også med andre grupper som reagerer med O-atomet, fx med epoxyder. Chelaterne kan også oxyderes eller reduceres.

Chelaterne kan anvendes til gennemførelse af monosubstitution eller generelt en begrænset substitution som er lavere end den teoretisk mulige. Således danner fx chelatet 1:2:1 kun et monosubstitueret produkt, men ikke et disubstitueret sådant, hvilket derimod fx et mono- eller di-alkalialkoholat gør. I overensstemmelse hermed kan chelaterne anvendes til selektiv substitution til dannelse af forbindelser som ellers kun opstår ved flertrinsblokering og genombildning.

Ved dannelse af komplekser, specielt chelater, accentueres de steriske og andre forskelle mellem hydroxylgrupperne. Således kan man ved hjælp af chelater selektivt substituere en bestemt hydroxylgruppe med en fjernelig beskyttelsesgruppe, fx en benzylgruppe eller som et acetat. Efter tilsætning af vand kan den ureagerede hydroxylgruppe frit anvendes i yderligere og nu andre udelukkende reaktioner, sådan som tilfældet var med den foregående.

I en blanding af struktur- eller stereoisomere hydroxylforbindelser kan en reaktion styres på en sådan måde at den angriber enten den chelatdannende forbindelse eller den ubeskyttede forbindelse.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er det muligt at begrænse reaktionen af en hydroxyforbindelse udelukkende til en bestemt substitutionsgrad, eller at styre reaktionen på en sådan måde at den sker selektivt ved en bestemt funktionel gruppe eller bestemte funktionelle grupper ved at man udfører reaktionen via et polyvalent metaldderivat af hydroxylforbindelsen. Reaktionen kan som nævnt være substituering, addition, elimination, oxydation eller reduktion, og den kan lige så vel berøre metaldderivatgruppen som andre dele af molekylet. Med udtrykket "substituering" menes alle de reaktioner ved hvilke et hydrogenatom i udgangsforbindelsen substitueres med andre grupper, fx ved forætring eller forestring. Med udtrykket "helt vandfri forhold" sigtes i nærværende beskrivelse til forholdene ved dannelsen af metaldderivaterne og ved de reaktioner i hvilke disse derivater anvendes, og det betyder at man udnytter vandfri reagenser og opløsningsmidler og at reaktionerne beskyttes mod ydre fugtighed.

De ovenfor beskrevne reaktioner er belyst i fig. 2, der viser metyleringsudbyttet af anomeriske 2-O-metyl-(IX), 3-O-metyl-(X) og 2,3-dimetyl-(XI) -ætere, der dannes af metyl-4,6-O-benzyliden-D-glukopyranosid (I), når tilsvarende mono- og dinatriumalkoholater (II og III) eller kobber(II)-chelater (IV, V og VI) i tetrahydrofuran eller kobber(II)-derivater (VII og VIII) i dimetylformamid omsættes med metyljodid. Udbyttet er angivet i mol%. Forbindelserne kendetegnes af det molforhold glukosid:NaH:CuCl₂, der er anvendt ved deres fremstilling på samme måde som vist i skemaet fig. 1.

Nye eksempler tjener til nærmere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

280 g (1 mol) metyl-4,6,0-benzyliden- α -D-glukopyranosid opløses i 2 liter vandfrit tetrahydrofuran og til opløsningen sættes der 96 g (2 mol) natriumhydrid i form af en 50% olie-dispersion, idet tilsætningen sker i små portioner ved stuetem-

peratur under afkøling af reaktionsblandingen. Når tilsætningen af natriumhydrid er fuldført afsluttes dannelsen af alkoholat i løbet nogle minutter ved tetrahydrofuranets kogepunkt, eller på ca to timer ved stuetemperatur. Til det resulterende di-natriumalkoholat sættes 134 g (1 mol) vandfrit kobber(II)-klorid, der straks opløser den hvide alkoholatudfældning under dannelse af en grøn klar chelatopløsning, som således syntetiseres under anvendelse af molforholdet glukosid:natrium:kobber 1:2:1, og der tilsættes 120 ml (2 mol) metyljodid (eller dimetylsulfat). Ved stuetemperatur reagerer 90% af alfaanomerer af glukosidet i løbet af 5 dage. Under tilbagesvaling og forsegling med et CaCl_2 -rør fuldføres reaktionen på 15-20 timer. Forlænget behandling fører ikke til mere end monosubstitution.

Det uomsatte overskud af metyljodid og THF genvindes ved destillation. Den grønne rest, som er uopløslig i organiske opløsningsmidler, opløses i en smule ammoniak og knust is, og opløsningen ekstraheres gentagne gange med ætylacetat. De forenede ekstrakter behandles med små mængder 2N H_2SO_4 og vaskes med koncentreret $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ og tørres med Na_2SO_4 , hvorefter EtOAc fjernes ved destillation. Den paraffinolie som er tilbage fra NaH-suspensionen fjernes fra remanensen ved hjælp af petroleumsæter. Udbyttet er 280-290 g eller 90-99% gule og hvide krystaller, smeltepunkt 155°C , som ifølge gaskromatografisk analyse udelukkende indeholder monoæter, hvoraf 80% er 3-O-metylæter og resten 2-O-metylæter.

Kobberderivaterne 1:1:1 og 1:2:2 danner af begge anomerererne en grøn opløsning som reagerer i DMF under dannelse af kun monoæter, hvorved reaktionen er langsommere end den med 1:2:1-chelatet. (Såfremt det ovenfor nævnte dinatriumalkoholat metyleres uden chelatdannelse, dannes på ca 20 minutter i THF eller DMF ved 65°C alene di-O-metylæter).

Eksempel 2

Såfremt man i den ved eksempel 1 beskrevne reaktion anvender CoCl_2 i stedet for CuCl_2 , og anvender dimetylformamid som opløsningsmiddel, vindes der et næsten kvantitativt udbytte hvoraf 93% er 3-O-metylæter og 7% 2-O-metylæter.

Eksempel 3

Til 150 g (1 mol) triætylenglykol i 1 liter vandfrit THF sættes langsomt 96 g (2 mol) 50%'s oliedispersion af natriumhydrid. Det dannede dinatriumalkoholat overføres i et opløseligt chelat ved tilsætning af 130 g (1 mol) vandfrit kobolt(II)-klorid.

Efter tilsætning af 120 ml (2 mol) metyljodid koges blandingen 1 dag, idet der anvendes en med et CaCl_2 -rør udstyret tilbagesvaler. Udbyttet er 155 g eller 95% af det teoretisk mulige. Ved gaskromatografisk analyse viser produktet sig at indeholde 87% monometylæter og 13% udgangsforbindelse.

Eksempel 4

Når 9 g (0,1 mol) 1,3-butandiol i DMF, 9,6 g (0,2 mol) 50%'s natriumhydrid, 14 g (0,1 mol) CuCl_2 og 18 ml (0,3 mol) metyljodid behandlede som beskrevet i eksempel 1 dannedes alene monoæter, hvoraf 54% var 1-O-metylæter og 46% 3-O-metylæter. 2,3-Butandiolchelate, som fremstilles af diol, natriumhydrid og kobber(II)-klorid i forholdet 2:4:1 danner, når det behandles på samme måde, 94% monometylæter og 6% dimetylæter.

Eksempel 5

11 g (0,1 mol) pyrokatekol, 13,4 g (0,1 mol) CuCl_2 og 9,6 g (0,2 mol) 50%'s NaH dannede i DMF og under nitrogenatmosfære et chelat som reagerede med 9 ml (0,15 mol) metyljodid ved stuetemperatur i 30 minutter og gav 11 g (90%) udbytte af pyrokatekolmonometylæter (-guajakol).

Eksempel 6

2,8 g (0,01 mol) metyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glykopyranosid i DMF eller i THF, 2,7 g (0,01 mol) kviksølv(II)-klorid og 1,0 g (0,02 mol) 50%'s NaH gav et opløseligt chelat, som reagerede med 2,0 g (0,02 mol) eddikesyreanhydrid umiddelbart ved stuetemperatur og gav et produkt bestående af 96% 2-O-acetat, 1% 3-O-acetat og 3% 2,3-di-O-acetat.

Eksempel 7Allylering af glycerol

460,5 mg (5 mmol) glycerol opløstes i 25 ml DMF. Til opløsningen sattes der NaH og CuCl_2 så at der fremkommer de i tabel 1 angivne molforhold. CuCl_2 tilsattes efter at natriumalkoholatet var blevet dannet (ca. tre timer ved stuetemperatur). Til de dannede opløsninger sattes der 3,2 ml (37,5 mmol) allylbromid, hvorefter reaktionsblandingerne henstod i fem døgn ved stuetemperatur (22°C). Analyse af reaktionsprodukterne skete ved gaskromatografering. Resultaterne fremgår af tabel 1.

Isolering af 2-O-allylglycerol

Fra 200 ml af blandingen 2:6:3 fraskiltes natriumhydridets paraffinolie (et tyndt lag på DMF). Til DMF-opløsningen sattes der 240 ml n-butanol og 400 ml 10% NaCl-opløsning, hvorefter blandingen rystedes kraftigt. H_2O -DMF-laget fjernedes og n-butanollaget vaskedes to gange med 100 ml 10% NaCl, hvorefter n-butanolen afdampedes under vakuum i en roterende evaporator ved ca. 60°C . Remanensen opløstes i 200 ml ætylacetat og der tilsattes 80 ml koncentreret NH_3 . Efter omrystning fraskiltes NH_3 og derefter vaskedes der med 150 ml ætylacetat. De forenede ætylacetatopløsninger rystedes med 100 ml 2N H_2SO_4 og 100 ml H_2O og tørredes over Na_2SO_4 . Ætylacetatet afdampedes. Remanensen destilleredes og der vandtes 2-O-allylglycerol ved 62°C og 3 mm Hg, $n_D^{22} = 1,4679$. Udbyttet var ca. 95%.

Tabel 1

Produktblandingerens sammensætning i mol% ved allylering af glycerol med overskud af allylbromid (ABr) eller allylchlorid (ACl) over kobber (II)-chelat og natriumalkoholat i N,N-dimetylformamid; reaktionstid fem døgn ved 22°C.

Molforholdet glycerol: NaH:CuCl ₂	Reagens	Umsat glycerol	1-O-allyl- glycerol	2-O-allyl- glycerol	di-O- + tri-O- allylgly- cerol
1:2:1	ABr	26	15	57	2
1:3:2	ABr	14	4	81	1
1:4:2	ABr	43	17	40	-
2:6:3	ABr	5	1	93	1
1:1:1	ABr	36	22	41	1
1:2:1	ACl	66	5	29	-
1:3:2	ACl	61	2	37	-
2:6:3	ACl	65	5	30	-
1:1:0	ABr	54	25	8	13
1:2:0	ABr	26	18	5	51
1:3:0	ABr	19	13	5	64
1:2:0	ACl	73	23	1	3

Eksempel 8-15

Metylering og acetylering via metalchelat

550,6 mg (5 mmol) pyrokatekol, resorcinol eller hydrokinon, eller 620,5 mg (5 mmol) 4-metylkatekol opløstes i 30 ml THF ved acetylering og i 30 ml DMF ved metylering. Til hver opløsning sattes der 1,20 ml (10 mmol) NaH, hvortil der anvendtes en 20% s oliedispersion. Fenolaterne dannedes ved stuetemperatur i løbst af en til to timer. Til fenolatblandingerne sattes der

672,5 mg (5 mmol) eller 336,3 mg (2,5 mmol) CuCl_2 , 634,0 mg (5 mmol) eller 317,0 mg (2,5 mmol) FeCl_2 samt 649,5 mg (5 mmol) eller 324,8 mg (2,5 mmol) CoCl_2 , hvorved der dannedes chelaterne 1:2:1 (molforhold dihydroxybenzen:NaH:metalklorid) eller 2:4:1. De dannede chelater metyleredes med 1,25 ml (20 mmol) CH_3J og acetyleredes med 0,72 ml (10 mmol) acetylchlorid. Reaktionsstiden var ved metyleringen fem timer ved stuetemperatur (22°C). Ved acetyleringerne kogtes reaktionsblandingerne i tre timer. Reaktionsproduktblandingerne sammensætning angives i tabel 2-3.

Metylering og acetylering via natriumfenolat

550,6 mg (5 mmol) pyrokatekol, resorcinol eller hydrokinon eller 620,5 mg (5 mmol) 4-metylkatekol opløstes i 30 ml THF ved acetylering eller i 30 ml DMF ved metylering. Til opløsningerne sattes der 0,6 ml (5 mmol) eller 1,2 ml (10 mmol) NaH, hvortil der anvendtes 20% s oliedispersion, hvorved der dannedes fenolaterne 1:1:0 eller 1:2:0. I THF gav pyrokatekol en blå opløsning og resorcinol en rødbrun opløsning, mens disse fenolater i DMF var hvide udfældninger. Til fenolaterne sattes der ved metylering 1,25 ml (20 mmol) CH_3J eller ved acetylering 0,72 ml (10 mmol) acetylchlorid. Reaktionsstiden var ved metyleringen fem timer ved stuetemperatur (22°C). Ved acetyleringen kogtes reaktionsblandingen i tre timer. Reaktionsproduktblandingerne sammensætninger angiver i tabel 2-4.

Tabel 3

Produktblandingerne sammensætning i mol% ved acetylering af pyrokatekol med acetylchlorid via metalchelater og natriumfenolater i tetrahydrofuran, reaktionstid tre timer ved 66°C

Molforholdet pyrokatekol: NaH: CuCl ₂ eller CoCl ₂ eller FeCl ₂ :AcCl		Pyrokatekol		
		uomsat	monoacetyl	diacetyl
1:2:1:1	Cu-chelat	9	89	2
1:2:1:2	"	0	80	20
2:4:1:2	"	0	82	18
2:2:1:4	"	39	45	16
1:2:1:2 ^{x)}	"	54	45	1
1:2:1:1	Co-chelat	66	28	6
1:2:1:2	"	9	75	16
2:4:1:4	"	11	81	8
2:2:1:4	"	58	32	10
1:2:1:1	Fe-chelat	56	42	2
1:2:1:2	"	33	59	8
2:4:1:4	"	8	79	13
2:2:1:4	"	39	52	9
1:1:0:1	Na-fenolat	42	46	12
1:1:0:2	"	36	50	14
1:1:0:1 ^{x)}	"	49	50	1
1:2:0:1	"	31	47	22
1:2:0:2	"	13	40	47

x) i N.N.dimetylformamid

Tabel 4

Produktblandingerens sammensætning i mol% ved acetylering af 4-metylkatekol, resorcinol eller hydrokinon via metalchelater og natriumfenolater med acetylklorid i tetrahydrofuran, reaktionstid tre timer ved 66°C.

Molforholdet dihydroxybenzen: NaH:CuCl ₂ eller CoCl ₂ eller FeCl ₂ : AcCl		Dihydroxybenzen		
		uomsat	monoacetyl	Diacetyl
<u>4-Metylkatekol</u>				
1:2:1:1	Cu-chelat	15	81	4
1:2:1:2	"	20	66	14
2:4:1:4	"	13	74	13
1:2:1:2	Fe-chelat	27	67	6
2:4:1:4	"	5	87	8
1:1:0:2	Na-fenolat	48	43	9
1:2:0:2	"	0	47	53
<u>Resorcinol</u>				
1:2:1:1	Cu-komplex	61	19	20
1:2:1:2	"	59	20	21
2:4:1:4	"	45	26	29
1:2:1:2	Fe-komplex	42	38	20
2:4:1:4	"	55	35	10
1:1:0:2	Na-fenolat	64	21	15
1:2:0:2	"	21	21	58
<u>Hydrokinon</u>				
1:2:1:2	Cu-komplex	31	50	19
1:1:0:2	Na-fenolat	57	41	2
1:2:0:2	"	23	16	61

Eksempel 16-18

Forestring af sakkrose

Der fremstilledes metalchelatoopløsning af sakkrose i DMF som beskrevet i foregående eksempel. Til de vundne opløsninger sattes stearinsyreanhydrid, stearylchlorid, palmitoylchlorid, oktanylchlorid eller oktansyreanhydrid.

I tabeller 5-6 ses de anvendte chelaters sammensætning og molforholdet sukker:syreanhydrid eller syrechlorid. Reaktions-tiden var tre timer ved 60°C. Reaktionsblandingerne sammensætning bestemtes gaskromatografisk og tyndlagskromatografisk.

Tabel 5

Reaktionsblandingerne sammensætning i mol% ved omsætning af 1 mol sakkrosemetalchelat og 1,3 mol stearinsyreanhydrid i DMF

Chelat	Umsat sakkrose	Sakkarosederivat		
		Mono-O-stearyl	Di-O-stearyl	Tri-O-stearyl
Co 2:4:1	5	82	13	-
Co 1:2:1	14	61	25	-
Co 1:4:2	15	58	27	-
Co 1:6:3	25	49	26	-
Cu 2:4:1	25	62	13	-
Cu 1:2:1	23	63	14	-
Dinatrium-sukrat	33	40	27	-

Tabel 6

Reaktionsblandingerne sammensætning i mol% ved omsætning af 1 mol sakkrosemetalchelate og 1,3 mol oktansyreanhydrid eller oktanoyleklorid i DMF

Chelat	Uomsat sakkrose	Sakkarosederivat		
		Mono-O-oktanoyle	Di-O-oktanoyle	Tri-O-oktanoyle
Dinatrium- sukrat ¹⁾	22	44	28	6
Co 2:4:1 ¹⁾	-	89	11	-
Co 1:2:1 ¹⁾	19	73	8	-
Cu 2:4:1 ¹⁾	12	57	28	3
Co 2:4:1 ²⁾	66	32	2	-

1) oktansyreanhydrid

2) oktanoyleklorid

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af derivater af hydroxylforbindelser indeholdende mindst to hydroxylgrupper eller en hydroxylgruppe og mindst én yderligere funktionel gruppe som kan deltage i kompleksdannelse med et polyvalent metal, k e n d e t e g n e t ved at hydroxylforbindelsen omdannes til et alkalimetalkoholat ved omsætning med alkalimetahydrid, hvilket alkalimetalkoholat derefter omsættes med et salt af et di- eller polyvalent metal til dannelse af et kompleks eller chelat af det di- eller polyvalente metal og hydroxylforbindelsen til beskyttelse af mindst én udvalgt hydroxylgruppe og eventuelt en anden funktionel gruppe i hydroxylforbindelsen, hvorefter det således vundne metalderivat udsættes for en efterfølgende substitution, addition, elimination, oxydation og/eller reduktion som selektivt styres eller begrænses ved tilstedeværelse af den beskyttende kompleks- eller chelatgruppering, hvilke reaktioner alle gennemføres i et passende vandfrit medium, hvorefter den eller de beskyttende grupper fjernes ved tilsætning af vand, syre eller base og det ønskede reaktionsprodukt isoleres.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at reaktionen sker i et reaktionsfremmende organisk vandfrit opløsningsmiddel i form af tetrahydrofuran, dihydrofuran eller dimetylformamid.

Fremdragne publikationer:

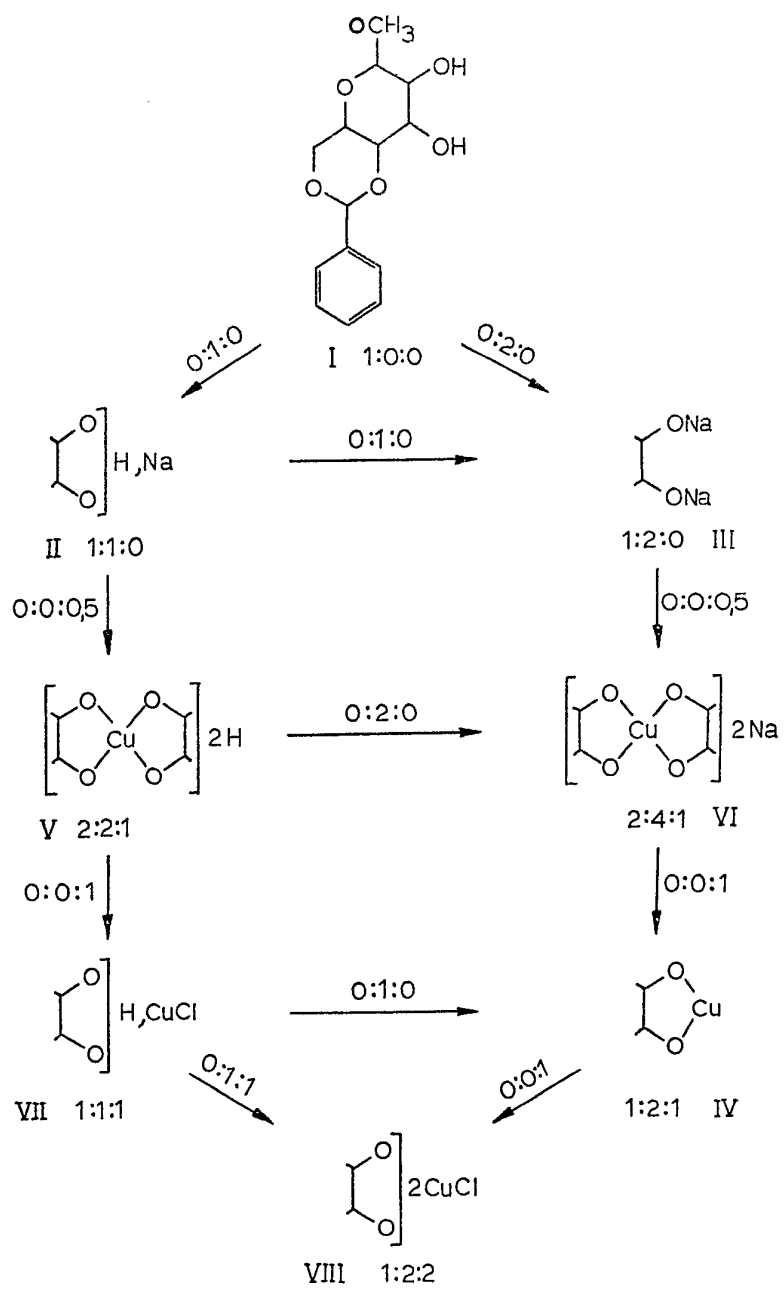


FIG. 1

FIG. 2

