

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

270 553

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 49/697

(21) PV 9550-85.X

(22) Přihlášeno 19 12 85

(30) Právo přednosti od 20 12 84 US (683882)

(40) Zveřejněno 14 11 89

(45) Vydáno 25 06 91

(72) Autor vynálezu

HEATHER JAMES BRIAN, HERCULES
MILANO PAMELA DENISE, CONCORD, KALIFORNIE (US)

(73) Majitel patentu

STAUFFER CHEMICAL COMPANY, WESTPORT,
CONNECTICUT (US)

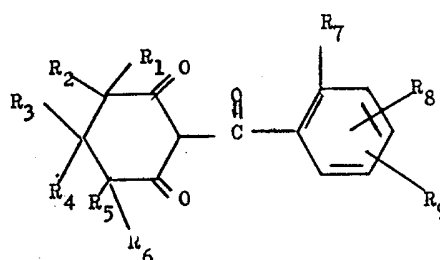
(54)

Způsob výroby acylované cyklické diketonové
sloučeniny

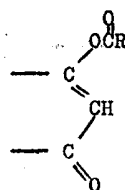
(57)

Způsob výroby sloučeniny vzorce I, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 jsou nezávisle vodík nebo C_1-C_6 alkyl, R_7 je vodík, halogen, kyanoskupina, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 halogenalkyl, nitroskupina nebo $R_kS/O/n$, kde R_k je C_1-C_4 alkyl a n je 0, 1 nebo 2, R_8 a R_9 jsou nezávisle vodík, halogen, C_1-C_4 alkoxykupina nebo $R_bS/O/n$, kde R_b je C_1-C_4 alkyl nebo C_1-C_4 halogenalkyl a n je 0, 1 nebo 2, přesmykem příslušného enolového esteru obsahujícího skupinu vzorce II, kde R je příslušně substituovaná fenylová skupina, spočívající v provádění přesmyku za přítomnosti katalytického množství kyanidového zdroje zahrnujícího kyanidy alkalického kovu, kyanhydriny methyl- C_1-C_4 alkylketonu, benzaldehyd-kyanhydrin, kyanhydriny alifatických C_2-C_5 aldehydů, trimethylsilylkyanid a kyanovodík, a molárního přebytku slabé báze vzhledem k enolovému esteru nebo za přítomnosti stochiometrického množství kyanidu alkalického kovu vzhledem k enolovému esteru a katalytického množství cyklického "Crown" etheru nebo jeho acyklického analogu. Katalyzátor se použije v množství 1 až 10 mol.%, vztaženo

k enolovému esteru. Báze se použije v množství 1 až 4 moly na mol enolového esteru. Sloučeniny jsou použitelné jako pesticidy a meziprodukty k výrobě herbicidů.



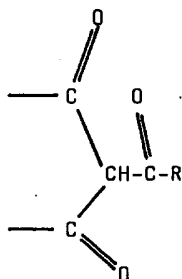
/I/



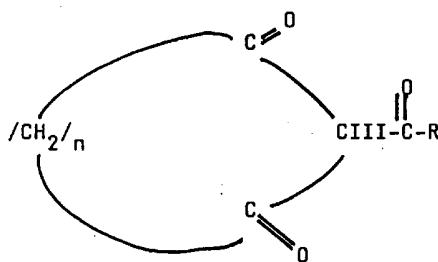
/II/

Vynález se týká způsobu výroby acylované cyklické diketonové sloučeniny přesmykem příslušného enolového esteru.

Jsou známé sloučeniny obsahující skupinu:

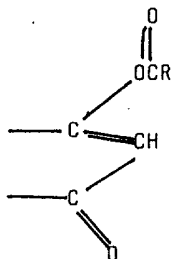


kde R je aromatická nebo alifatická skupina. Sloučeniny tohoto typu jsou popsány v četných odkazech jako použitelné, například chemické meziprodukty a/nebo pesticidy. Zbytek molekuly, který zahrnuje diketonovou skupinu, má obecně cyklickou strukturu. Nejvýhodněji zahrnuje diketonová skupina 5- až 6-členný karbocyklický kruh. Acylované diketonové sloučeniny tohoto typu mají obecnou strukturu

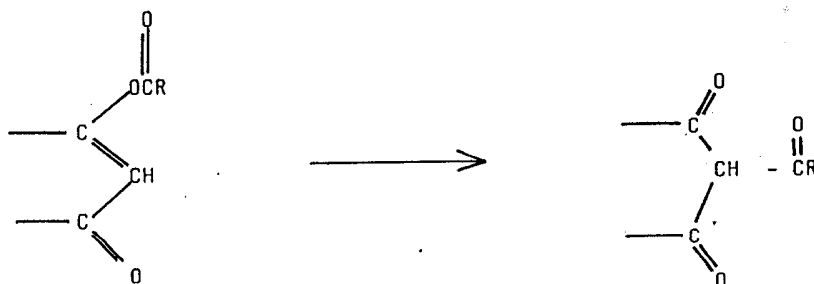


kde R má výše uvedený význam a n je 2 nebo 3. Kruh může být nesubstituovaný nebo substituovaný na jedné nebo více polohách například alkylovou, arylovou, alkylenovou skupinou, atd.

Jedna metoda výroby acylových diketonových sloučenin je uveřejněna v Evropské patentové přihlášce č. 90262 a zahrnuje reakci případně substituovaného 1,3-cyklohexandionu s substituovaným benzoylkyanidem. Reakce se provádí za přítomnosti chloridu zinečnatého a triethylaminu. Tento způsob má však některé nevýhody. Benzoylkyanidy jsou poněkud nákladná reagenční činidla a při této reakci se vyrobí kyanovodík v množství jednoho molu na 1 mol acylovaného diketonu. Bylo by proto žádoucí provádět reakci za použití méně nákladného a snadněji dostupného acylačního činidla, a kromě toho při menším množství vzniklého kyanovodíku. Benzoylchlorid je například poměrně méně nákladná a dostupná forma acylačního činidla. Avšak benzoylchlorid je silnější acylační činidlo než benzoylkyanid a za přítomnosti obvyklého katalyzátoru nemá tendenci k acylaci na atomu uhlíku mezi dvěma karbonylovými skupinami, ale přímo napadá jednu z karbonylových skupin za vytvoření enolového esteru typu



Je známo z četných odkazů, že acylované cyklické diketonové sloučeniny se mohou vyrobit z příslušných enolových esterů přesmykem:



Odkazy uvádějí některé různé typy acylovaných diketonových sloučenin a různé katalyzátory nebo promotory pro přesmyk enolových esterů na acylované diketony.

Například Akhrem et. al., Synthesis, str. 925-927 (1978) uvádí výrobu četných acylovaných cyklohexandionů reakcí 1,3-cyklohexandionu s acylačním činidlem (zejména acylhalogenidem) ve dvou stupních. V prvním stupni reaguje acylhalogenid s cyklohexandionem za přítomnosti pyridiny, aby se získal enolový ester, který se přitom převede na acylovaný cyklohexandion přesmykem za přítomnosti dvoumolárního přebytku chloridu hlinitého. Acylační činidlo použité při této reakci má vzorec RCOCl , kde R je různý alkyl (například methyl, ethyl, propyl), fenyl, substituovaný fenyl, benzyl a substituovaná benzylová skupina.

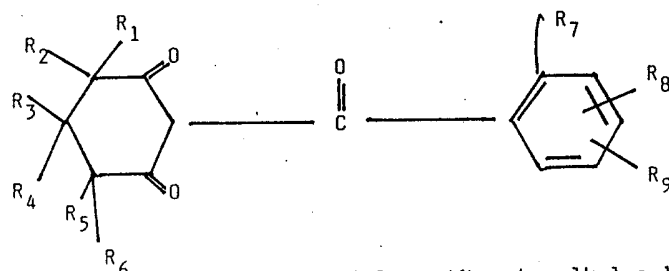
Tanabe et al., Chem. Letters, str. 53 (1982) popisuje výrobu 3-acyl-4-hydroxy-2-pyronu acylací pyronu alkylovým nebo alkenylovým typem acylhalogenidu a přesmykem vytvořeného enolového esteru za použití katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu.

Evropská patent. přihláška č. 123001 uvádí, že další aminopyridinové deriváty a určité N-alkylimidazolové deriváty jsou vhodnými katalyzátory pro přesmyk enolových esterů na acylované cyklohexandiony mající 5-karboxylátový substituent.

SSSR patent 784,195 uvádí přesmyk enolového esteru pro výrobu 2-oleoyl-cyklohexan-1,3-dionu za přítomnosti roztaveného acetátu sodného při teplotě 160 až 170 °C.

Evropská patentová přihláška č. 80301 uvádí přesmyk enolových esterů 5-/polymethyl-fenyl/-1,3-cyklohexandionu na příslušné acylované cyklohexandiony za přítomnosti Lewisovy kyseliny. Použitá acylační činidla zahrnují anhydridy a acylhalogenidy vzorce RCOCl , kde R je alkyl, fluorealkyl, alkenyl, alkinyl a fenyl.

Předmětem vynálezu je způsob výroby acylované cyklické diketonové sloučeniny obecně -ho vzorce I



/I/

kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 jsou nezávisle vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku.

R_7 je vodík, halogen, kyanoskupina, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupina nebo $R_kS/O/n$, kde R_k je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a n je 0, 1 nebo 2, R_8 a R_9 je nezávisle vodík, halogen, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo $R_bS/O/n$, kde R_b je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a n je 0, 1 nebo 2, přesmykem příslušného enolového esteru obsahujícího skupinu vzorce II



kde R je příslušně substituovaná fenyllová skupina, který se vyznačuje tím, že se přesmyk provádí za přítomnosti katalytického množství kyanidového zdroje zahrnujícího kyanidy alkalického kovu, kyanhydriny methylalkylketonu majícího 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, benzaldehydkyanhydrin, kyanhydriny alifatických aldehydů se 2 až 5 atomy uhlíku, trimethylsilylkyamid a kyanovník, a molárního přebytku slabé báze vzhledem k enolovému esteru nebo za přítomnosti stechiometrického množství kyanidu alkalického kovu vzhledem k enolovému esteru a katalytického množství cyklického "Crown" etheru nebo jeho acyklického analogu.

Sloučeniny tohoto typu s různými substituenty na jednom nebo obou kruzích cyklohexanu nebo fenylu jsou uvedeny v Evropské patentové přihlášce č. 90262, v čs. patentu č. 270206 a patentových přihláškách č. 51/13750 a 51/13755, které uvádějí některé sloučeniny tohoto typu jako meziprodukty pro herbicidy.

Přesmyk podle tohoto vynálezu se provádí za přítomnosti kyanidového zdroje. Termín "kyanidový zdroj" se týká látky nebo látek, které za podmínek přesmyku uvolňují kyanovodík a/nebo kyanidový anion. Existují dvě základní provedení.

V jednom provedení se způsob provádí ze přítomnosti katalytického množství zdroje kyanidového aniontu a/nebo kyanovodíku společně s molárním přebytkem vzhledem k enolovému esteru mírné báze.

Výhodným kyanidovým zdrojem je kyanid alkalického kovu jako kyanid sodný a draselný; kyanhydriny methylalkylketonu majícího 1-4 atomy uhlíku v alkylové skupině jako aceton nebo methylisobutylketonkyanhydrin; kyanhydriny benzaldehydu nebo alifatických aldehydů se 2 - 5 atomy uhlíku jako acetaldehydu, propionaldehydu, kyanid zinečnatý, trimethylsilylkyanid a kyanovodík. Kyanovodík se pokládá za nejvýhodnější, protože za jeho použití probíhá relativně rychlá reakce a není nákladný. Může se použít buď v kapalně nebo plynné formě; když se použije jako plyn, může se získat od obchodního dodavatele nebo se uvádí in situ reakcí kyanidu kovu s kyselinou. Z kyanhydrinu je výhodným kyanidovým zdrojem acetonkyanhydrin.

V tomto provedení se zdroj kyanidu použije v množství do 50 mol.%, vztaženo k enolovému esteru. K dosažení vhodné reakční rychlosti při 40 °C v malém měřítku se může použít pouze 1 mol.%. S reakcemi ve větším měřítku se dosáhnou reprodukovatelné výsledky s mírně vyšší hladinou katalyzátoru, 2 mol.%.

Jako katalyzátor se výhodně použije kyanovník, kyanid sodný, kyanid draselný nebo acetonkyanhydrin v množství 1 až 10 mol.%, vztaženo k enolovému esteru.

V tomto provedení se způsob provádí s molárním přebytkem mírné fáze vzhledem k enolovému esteru. Termínem "mírná báze" se rozumí látka, která působí jako báze, jejíž síla nebo účinnost jako báze leží mezi silnou bází jako hydroxidem (která by mohla způsobit hydrolyzu enolového esteru) a účinkem slabé báze jako hydrogenuhličitanu (která by nepůsobila účinně). Mírné báze vhodné pro použití v tomto provedení zahrnují organické báze jako terciální aminy a anorganické báze jako uhličitany a fosforečnany alkalického kovu. Vhodné terciální aminy zahrnují trialkylaminy jako triethylamin, trialkanolaminy jako triethanolamin a pyridin. Vhodné anorganické báze zahrnují uhličitán draselný a fosforečnan sodný.

Jako báze se výhodně použije terciální amin, uhličitán alkalického kovu nebo fosforečnan alkalického kovu, zejména triethylamin.

Báze se použije v množství 1 až 4 moly na mol enolového esteru, s výhodou 2 moly na mol.

Když je zdrojem kyanidu kyanid alkalického kovu, zejména kyanid draselný, může se použít při reakci katalyzátor přenosu fáze. Zejména vhodným katalyzátorem přenosu fáze je "Crown" ether.

V tomto způsobu se mohou použít různá rozpouštědla, v závislosti na povaze chloridu kyseliny nebo acylovaného produktu.

Výhodným rozpouštědlem pro tuto reakci je 1,2- dichlorethan. Další rozpouštědla, která se mohou použít v závislosti na reakčních činidlech nebo produktech zahrnují toluen, acetonitril, methylenchlorid, ethylacetát, dimethylformamid a methylisobutylketon.

Obecně se může přesmyk provádět v závislosti na povaze reakčních složek a kyanidovém zdroji při teplotě do 80 °C. V některých případech, například když je možný problém nadbytečné tvorby vedlejšího produktu (například při použití orthokyanobenzoylhalogenidu a kyanidu alkalického kovu nebo acetonkyanhydrinu jako kyanidového zdroje), se teplota udržuje maximálně při 40 °C.

Při druhém základním provedení tohoto způsobu slouží jako kyanidový zdroj kyanid draselný nebo lithný, ale použije se ve stechiometrickém množství vzhledem k enolovému esteru bez použití oddělené báze. Kyanidový zdroj se použije společně s katalytickým množstvím katalyzátoru přenosu fáze, jako "Crown" etheru nebo jeho acyklického analogu.

Výhodným kyanidovým zdrojem v tomto provedení je kyanid draselný. Výhodným "Crown" etherem pro tento zdroj je 18-Crown-6. Také jsou vhodné jiné hexadentátové sloučeniny jako cyklohexy-18-Crown-6, dibenzo-18-Crown-6 a acyklická sloučenina pentaethylenglykoldi-methylether.

Pro kyanid lithný je vhodný 15-Crown-5.

V tomto provedení není nutná oddělená báze a proto se nepoužije.

Toto provedení je vhodné pro výrobu sloučenin obecného typu, avšak bylo zjištěno, že je zejména uspokojivé pro použití, kde jsou výhodné mírnější podmínky nebo zapotřebí snížit tvorbu vedlejšího produktu, jako při přípravě benzoylovaného cyklohexandionu majícího na fenylovém kruhu ortho-kyanový substituent. Toto provedení způsobu se může provádět při teplotě místnosti. Mohou se použít stejná rozpouštědla jako při prvním provedení;

výhodný je acetonitril.

Způsob podle obou provedení se může provádět za použití enolového esteru jako výchozí látky nebo při uvolnění enolového esteru in situ, například reakcí acylačního činidla s diketonem. Termín "enolový ester" zde používaný se týká enolového esteru karboxylové kyseliny.

Když se použije v obou provedeních způsobu jako výchozí látka enolový ester, může se připravit jakýmkoliv známým způsobem, včetně acylace diketonové látky například acylhalogenidem.

Výroba acylovaných diketonů podle vynálezu za použití acylačního činidla a diketonu (například acylhalogenidu jako substituovaného benzoylhalogenidu a diketonu jako cyklohexandionu) jako výchozí látky se může výhodně provádět izolací nebo bez izolace enolového esteru jako meziprojektu. Když se provádí ve dvou stupních, nechá se reagovat acylhalogenid nebo jiné acylační činidlo a diketon za přítomnosti mírné báze jako triethylaminu. Enolový ester se může izolovat z výsledné směsi produktu známým způsobem, například promytím výsledného roztoku kyselinou a bází, a nasyceným roztokem chloridu sodného a sušením. Tato technika je výhodná, když se použije pro druhý stupeň, přesmyk enolového esteru na acylovaný diketon, rozdílné rozpouštědlo. Suchý enolový ester se může potom smíchat s vhodným rozpouštědlem jako acetonitrilem nebo 1,2-dichlorethanem a uvede se do styku s vhodným množstvím kyanidového zdroje a buď mírnou bází nebo "Crown" etherem podle použitého provedení, při vhodné teplotě, aby se připravil konečný produkt.

Nebo se může nechat enolový ester v reakčním produktu a druhý stupeň se může provádět (za použití stejného rozpouštědla) za přidání kyanidového zdroje a případně báze (podle provedení), aby se připravil acylovaný diketon.

Podle další obměny se může získat acylovaný diketonový produkt v jednom stupni při tvorbě in situ a přesmyku enolového esteru reakcí acylhalogenidu nebo jiného acylačního činidla s diketonem za přítomnosti vhodného množství kyanidového zdroje a vhodného množství mírné báze nebo "Crown" etheru podle použitého provedení.

Srovnatelné výtěžky se mohou získat buď za izolace nebo bez izolace enolového esteru.

Acylovaný diketonový produkt se získá z této reakce ve formě soli při prvním popsaném provedení. Žádaný acylovaný diketon se může získat okyselením a extrakcí vhodným rozpouštědlem. V některých případech může být produkt znečištěn malým množstvím karboxylové kyseliny podle acylhalogenidu; tento vedlejší produkt se může odstranit uvedením okyseleného roztoku produktu do styku se zředěným vodným roztokem hydroxidu sodného nebo jinou vhodnou bází za vytvoření soli kyseliny. Při druhém provedení se acylovaný diketon může získat per se.

Způsob podle vynálezu je objasněn v následujících příkladech.

P ř í k l a d 1

Přesmyk enolového esteru

Serie pokusů se provádí při výrobě 2-/2', 3', 4'-trichlorbenzoyl-/1,3-cyklohexandionu přesmykem enolového esteru za použití různého kyanidového zdroje a rozpouštědla. Obecný postup byl následující: 3,0 g (0,0094 molu) enolového esteru (připraveného reakcí 2,3,4-trichlorbenzoylchloridu s 1,3-cyklohexandionem za přítomnosti triethylaminu a izolací) se rozpustí v 10 ml daného rozpouštědla a přidá se 10 mol.% daného katalyzátoru

a 140 mol.% triethylaminu) uvedená množství se vztahují k enolovému esteru). Směs se udržuje při teplotě okolí a reakce se nechá probíhat 4-18 hodin. Reakční směs se zředí vodou a rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Výsledná vodná směs se okyselí za míchání pomalým přidáváním 6N kyseliny chlorovodíkové na pH 1. Výsledná látka se odfiltruje a suší se do konstantní hmotnosti při 75 °C.

Výtěžek surového acylovaného diketonového produktu bez korekce čistoty výchozích látek je uveden v tabulce 1.

T a b u l k a 1

Katalyzátor	Rozpouštědlo	Teoretický výtěžek %	Čistota produktu %
KCN	acetonitril	91,3	82,8
KCN	acetonitril	91,0	81,9
KCN	acetonitril	95,3	84,6
KCN	1,2-dichlorethan	87,3	76,0
KCN	90% 1,2-dichlorethan/ 10% dimethylformamid	86,0	75,7
NaCN	1,2-dichlorethan	78,7	80,3
acetonkyanhydrin	acetonitril	92,0	80,1

P ř í k l a d 2

Příprava acylovaného diketonu bez izolace enolového esteru

Tento příklad ilustruje způsob z acylhalogenidu a diketonu jako výchozích látek v jednom stupni bez izolace enolového esteru jako meziproduktu. Postup byl následující:

Do baňky se umístí 3,0 g (0,027 molu) 1,3-cyklohexandionu, 15 ml daného rozpouštědla a 10 mol.% (vzhledem k enolovému esteru) kyanidu sodného. Reakční směs se propláchne dusíkem a udržuje se při teplotě místnosti. Potom se přidá 300 mol.% triethylaminu (vztaheno k enolovému esteru) a směs se udržuje stále při teplotě místnosti. Potom se přidá ke směsi 100 mol.% (vzhledem k dionu) 2,3,4- trichlorbenzoylchloridu. Směs se udržuje při teplotě okolí a reakce se nechá probíhat 24 hodiny. Produkt se získá jako v příkladu 1 a obdrží se 8,04 g surového produktu (93,2 % teoretického výtěžku, nekorigovaného vzhledem k čistotě výchozích látek).

P ř í k l a d 3 - 6

Serie pokusů se provádí stejně jako popsáno v příkladu 2, avšak použijí se rozdílné katalyzátory a rozpouštědla. Použijí se stejné reakční složky. Všechny katalyzátory se použijí v množství 10 mol.%, vztaheno k enolovému esteru. Tabulka 2 obsahuje výsledky těchto pokusů, výtěžky nejsou korigovány vzhledem k čistotě výchozích látek.

T a b u l k a 2

Př. č.	Katalyzátor	Rozpouštědlo	Teoretický výtěžek %	Čistota produktu %
3	KCN	methylenchlorid	81,1	80,5
4	KCN	1,2-dichlorethan	87,5	69,9
5	acetonkyanhydrin	1,2-dichlorethan	90,7	82,6
6	acetonkyanhydrin	toluen	90,4	79,3

P ř í k l a d 7

V tomto příkladu se také provádí způsob bez izolace enolového esteru.

Do baňky se umístí 15 g (0,13 molu) 1,3-cyklohexandionu, 75 ml 1,2-dichlorethanu a 0,24 ml (2 mol.% vztaženo k enolovému esteru) acetonkyanhydrinu. Látky se umístí pod vrstvou dusíku a baňka se umístí na ledové lázni.

Potom se přidá postupně 54,36 ml (34,96 g, 9,39 molu) triethylaminu a 32,86 g (0,13 molu) 2,3,4-trichlorbenzoylchloridu rozpouštěného ve 125 ml 1,2-dichlorethanu. Když se přidá amin a benzoylchlorid, zvýší se teplota reakční směsi na 40 °C a směs se nechá reagovat 2 hodiny. Na konci této doby se zjistí vysokotlakou kapalnou chromatografií 84,6 % žádaného produktu, zbytek tvoří hlavně nezreagovaný cyklohexandion.

Reakční směs se potom ochladí a zředí 100 ml vody. PH, které je 9,8 se upraví přidáním 3M kyseliny sírové na 2,8 a během tohoto stupně se přidá dalších 100 ml 1,2-dichlorethanu k rozpouštění látky, která se začala srážet. Směs se rozdělí na vodnou a organickou fázi. Vodná fáze (asi 200 ml) měla pH 2,6.

Organická fáze se promyje vodou a opět se oddělí fáze (vodná fáze měla pH 4). Organická fáze se potom promyje dvěma dávkami 2,5N vodného roztoku hydroxidu sodného a po promytí se opět oddělí fáze. Vodné fáze měly hodnotu pH 10,7 a 12,8. Organická fáze se opět promyje 100 ml vody.

Všechny vodné fáze získané výše se spojí a okyselí se 3M kyselinou sírovou. Hodnota pH se sníží na 2,1. Spojené vodné fáze se udržují na ledové lázni při nízké teplotě. Z roztoku se vysráží látka a odfiltruje se. Suší se ve vakuové sušárně do konstantní hmotnosti. Získá se 39,19 g žádaného produktu, t.t. 150 až 151 °C. Struktura produktu byla potvrzena vysokotlakou kapalnou chromatografií a srovnáním se známým vzorkem.

P ř í k l a d 8

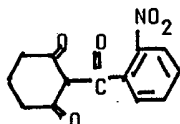
Výroba 2-propanoyl-1,3-cyklohexandionu.

Ke směsi 3,0 g (0,027 molu) 1,3-cyklohexandionu a 3,8 ml (0,027 molu) triethylaminu v 15 ml methylenchloridu se přidá po kapkách za míchání a chlazení ve vodní lázni při teplotě místností 2,3 ml (0,027 molu) propionylchloridu. Po 4 hodinovém míchání při teplotě okolí se přidá dalších 7,5 ml (0,054 molu) triethylaminu a 0,25 ml (10 mol.% vzhledem k enolovému esteru) acetonkyanhydrinu. Směs se míchá přes noc při teplotě okolí a potom se zředí vodou a okyselí se 6N kyselinou chlorovodíkovou. Fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje methylenchloridem. Spojené organické fáze se suší bezvodým síranem sodným a kon-

centrují se za sníženého tlaku a získá se 4,68 g surového produktu jako směs pevné látky a kapaliny. Surový produkt se rozpustí v methylenchloridu a extrahuje se 2,5N roztokem hydroxidu sodného a vodou. Spojené vodné fáze se okyslí 6N kyselinou chlorovodíkovou a extrahují se methylenchloridem. Organický extrakt se suší bezvodým síranem sodným a koncentruje se za sníženého tlaku a získá se 3,83 g olejovitého produktu (84 % theorie). Struktura produktu byla potvrzena infračervenou, nukleární magnetickou rezonanční a hmotovou spektroskopií.

P ř í k l a d 8

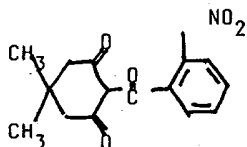
2-/2'-nitrobenzoyl/ - 1,3- cyklohexandion.



2-nitrobenzoylchlorid (5,0 g, 0,027 molu) a cyklohexandion (3,0 g, 0,027 molu) se rozpustí v methylenchloridu. Po kapkách se přidá triethylamin (4,9 ml, 0,035 molu) a vzniklý roztok se míchá 1 hodinu. Roztok se promyje 2N kyselinou chlorovodíkovou (2N HCl), vodou, 5% roztokem uhličitany draselného a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se bezvodým síranem hořečnatým ($MgSO_4$) a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu. Přidá se triethylamin (1 ekvivalent) a 40 mol.% kyanidu draselného a roztok se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Po zředění etherem se roztok promyje 2N HCl a extrahuje se 5% roztokem uhličitany draselného. Vodný extrakt se okyslí a přidá se ether. Filtrací vzniklé směsi se získá 3,2 g žádané sloučeniny (t.t. 132 až 135 °C), která byla identifikována nukleární magnetickou rezonanční, infračervenou a hmotovou spektroskopií.

P ř í k l a d 9

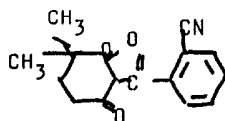
2-/2'-nitrobenzoyl/ - 5,5-dimethyl-1,3-cyklohexandion



K methylenchloridovému roztoku 2-nitrobenzoylchloridu (3,5 g, 0,019 molu) a 5,5-dimethylcyklohexandionu (2,4 g, 0,019 molu) se přidá po kapkách triethylamin (3,4 ml, 0,025 molu). Po hodinovém míchání při teplotě místnosti se přidají další 3 ekvivalenty triethylaminu a 0,4 ml acetonkyanhydrinu. Roztok se míchá 2,5 hodiny, potom se promyje 2N HCl a extrahuje se 5% roztokem uhličitany draselného. Bázické extrakty se okyslí 2N HCl a extrahuje se etherem. Etherová část se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se bezvodým síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se překrystalizuje z ethylacetátu a získají se 2 g žádané sloučeniny (t.t. 130 až 133 °C), která se identifikuje nukleární magnetickou rezonanční, infračervenou a hmotovou spektroskopií.

P ř í k l a d 10

2-/2'-kyanobenzoyl/-4,4- dimethyl - 1,3-cyklohexandion

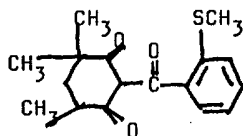


Tento příklad ilustruje výrobu sloučeniny popsanou v USA patentní přihlášce č.683, 899 s názvem "určité 2-/2'- kyanobenzoyl/-1,3-cyklohexandiony".

2-kyanobenzoylchlorid (3,9 g, 0,024 molu) a 4,4-dimethyl-1,3-cyklohexandion) 3,3 g, 0,024 molu) se rozpustí v 75 ml methylenchloridu. Po kapkách se přidá triethylamin (5,0 ml, 0,036 molu) a vzniklý roztok se míchá jednu a půl hodiny při teplotě místnosti. Roztok se promyje vodou, 2N HCl, 5% roztokem uhličitanu draselného (5% K_2CO_3), nasyceným roztokem chloridu sodného (solný roztok), suší se bezvodým síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu. Přidá se triethylamin (4,4 ml, 0,032 molu) a 5 kapek acetonkyanhydrinu a roztok se míchá 2 hodiny. Po zředění etherem se roztok promyje 2N HCl a extrahuje se 5% K_2CO_3 . Vodný extrakt se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se etherem. Ether se promyje vodou a solným roztokem, suší se síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí silikagelovou chromatografií a získá se 1,2 g viskózního oleje, který se identifikuje jako žádaná sloučenina nukleární magnetickou rezonanční, infračervenou a hmotovou spektroskopií.

P ř í k l a d 11

2-/2'-methylthiobenzoyl/4,4,6-trimethyl-1,3-cyklohexandion

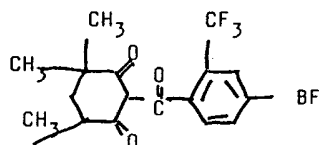


Tento příklad ilustruje výrobu sloučeniny popsané v USA patentní přihlášce č. 683, 898 s názvem "určité 2-/2'-substituované benzoyl/-1,3- cyklohexandiony".

2-methylthiobenzoylchlorid (7,2 g, 0,039 molu) a 4,4,6 - trimethylcyklohexandion (5,0 g, 0,039 molu) se rozpustí v methylenchloridu. Po kapkách se přidá triethylamin (7,0 ml, 0,050 molu) a výsledný roztok se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Roztok se promyje 2N HCl, 5% uhličitanem draselným a solným roztokem, suší se síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu. Přidá se triethylamin (2,5 ekvivalentu) a acetonkyanhydrin (0,4 ml) a roztok se míchá 45 minut při teplotě místnosti. Po zředění etherem se roztok promyje 2N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se 5% uhličitanem draselným. Vodný extrakt se okyslí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se etherem. Ether se promyje solným roztokem, suší se síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí tritací etherem a získá se 5,9 g viskózního oleje, který se identifikuje jako žádaná sloučenina nukleární magnetickou rezonanční, infračervenou a hmotovou spektroskopií.

P ř í k l a d 12

2-/4'- brom- 2'- trifluormethylbenzoyl /-4,4,6 - trimethyl - 1,3 - cyklohexandion



Tento příklad ilustruje výrobu sloučeniny popsané v USA patentní přihlášce č. 673, 884 s názvem "Určité 2-/2-alkylbenzoyl/-1,3-cyklohexandiony".

4-brom-2-trifluormethylbenzoylchlorid (4,3 g, 0,015 molu) a 4,4,6-trimethyl-1,3-cyklohexandion (2,3 g, 0,015 molu) se rozpustí ve 100 ml methylenchloridu. Roztok se ochladí na ledové lázni a po kapkách se přidá triethylamin (2,1 ml, 0,015 molu) v 10 ml methylenchloridu. Potom se ledová lázeň odstraní a vzniklý roztok se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Roztok se promyje 2N kyselinou chlorovodíkovou (2 N HCl), 5% roztokem uhličitanu draselného a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se bezvodým síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Zbytek (5,1 g) se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu. Přidá se triethylamin (3,5 ml, 0,025 molu) a 0,4 ml acetonkvanhydrinu a roztok se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti za použití vysoušecí trubice (síran vápenatý). Po zředění etherem se roztok promyje 2N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se 5% uhličitánem draselným. Vodný extrakt se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se etherem. Ether se promyje solným roztokem, suší se síranem hořečnatým a koncentruje se ve vakuu. Výsledný olej se čistí na silikagelovém sloupci (hexan:ethylacetát:kyselina octová 80:20:1 - eluční činidlo) a získá se 1,5 g viskózního oleje, který se identifikuje nukleární magnetickou rezonancí, infračervenou a hmotovou spektroskopií.

P ř í k l a d 13

2-/4'-chlorbenzoyl/- 5,5 - dimethyl-1,3-cyklohexandion

Tento případ ilustruje provádění způsobu za použití kyanovodíku (uvolněného reakcí kyanidu sodného s kyselinou sírovou) jako kyanidového zdroje.

Do baňky pod dusíkovou atmosférou se dá 5,5-dimethylcyklohexan-1,3-dion (7,01 g, 0,05 molu), acetonitril (80 ml) a trimethylamin (21 ml, 0,15 molu). Během 15 minut za míchání se přidá roztok 4-chlorbenzoylchloridu (6,4 ml, 0,05 molu) ve 20 ml acetonitrilu a chladí se na vodní lázni při teplotě okolí. V oddělené reakční baňce připojené pod povrchovou přívodní trubicí pro plyn se přidá během 10 minut roztok kyseliny sírové (0,25 g, 0,0025 molu) ve 30 ml vody při 85 °C za míchání a pomalého průtoku dusíku sekundárním reaktorem a do primárního reaktoru. Primární reaktor se potom zahřívá a míchá se 2 hodiny při 40 °C, načež je reakce skončena.

Reakční směs se zředí 60 ml vody a pomalu se okyslí 40 ml 6N HCl za vysrážení produktu. Po 5ti minutovém míchání se produkt odfiltruje, promyje vodou a suší a získá se 11,85 g (85,0% teoretického výtěžku) bělavé látky; t.t. 134 až 134,5 °C.

P ř í k l a d 14

2-/4'-chlorbenzoyl/ 5,5 - dimethyl-1,3 - cyklohexandion

Tento příklad ilustruje provádění způsobu za použití tri-nižší alkyl silylkyanidu jako kyanidového zdroje.

V baňce pod dusíkovou atmosférou se smíchá 5,5-dimethylcyklohexan-1,3-dion (7,01 g, 0,05 molu), 80 ml acetonitrilu a triethylamin (21 ml, 0,15 molu). Během 15 minut za míchání a chlazení na vodní lázni při teplotě okolí se přidá roztok 4-chlorbenzoylchloridu (6,4 ml, 0,05 molu) ve 20 ml acetonitrilu. Přidá se trimethylsilylkyanid (0,33 ml, 2,55 molu) a zahřívá se a míchá při 40 °C 3 hodiny, načež je reakce skončena.

Reakční směs se zředí 160 ml vody a okyselí se 40 ml 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové za vysrážení produktu. Po 10ti minutovém míchání se produkt odfiltruje a promyje se vodou, osuší se a získá se 13,2 g (95,0 % teoretického výtěžku) bělavé látky : t.t. 135 až 134,5 °C.

P ř í k l a d 15

2-/2'- kyanobenzoyl/-1,3-cyklohexandion

Tento příklad ilustruje provádění druhého provedení způsobu za použití stechiometrického množství kyanidu draselného a "Crown" etheru.

Do baňky se umístí 1,2 g (0,005 molu) enolového esteru připraveného reakcí 1,3-cyklohexandionu s 2- kyanobenzoylchloridem, kyanid draselný (0,3 g, 0,005 molu), 18-Crown-6 (0,1 g, 0,005 molu) a 10 ml acetonitrilu. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, potom se nalije do 300 ml vody. PH se upraví pečlivě koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na 6, potom se roztok extrahuje 200 ml ethylacetátu. Potom se extrahuje 300 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Hydrogenuhličitanový extrakt se okyselí (na pH 3) koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se 200 ml ethylacetátu. Výsledný roztok se suší síranem sodným a destiluje se za vzniku 0,7 g (58 % teoretického výtěžku) žádaného produktu, oranžově hnědého oleje. Struktura byla potvrzena infračervenou, nukleární magnetickou rezonancí a hmotovou spektroskopí.

P ř í k l a d 16

2-/4'- chlorbenzoyl/-5,5-dimethyl-1,3-cyklohexandion

Tento příklad ilustruje provádění způsobu za použití uhličitanu kovu jako báze.

5,5-dimethylcyklohexan - 1,3-dion (3,50 g, 0,025 molu), uhličitan draselný (10 g), kyanid draselný (0,2 g) a 40ml dimethylformamidu se dá do baňky a umístí se pod dusíkovou atmosférou. Po kapkách se přidá p-chlorbenzoylchlorid (3,5 ml, 0,025 molu). Směs se míchá 3 hodiny při 40 °C a 2 hodiny při 70 °C.

Reakční směs se zředí methylenchloridem a okyselí se 3N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se promyje vodou a extrahuje se 2,5N roztokem hydroxidu sodného. Bázický extrakt se okyselí 3N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vysrážený produkt se odfiltruje, promyje vodou a suší se a získá se 5,46 g (78,0 % teoretického výtěžku) surového produktu. Analýza produktu vysokotlakou kapalinovou chromatografií ukazuje 63 % hmot. 2-/4'-chlorbenzoyl/-5,5-dimethyl-1-1,3-cyklohexandionu. Největší nečistotou byla pouze p-chlorbenzoová kyselina.

P ř í k l a d 17

2-/2-chlor-4-methansulfonylbenzoyl/-1,3-cyklohexandion

Do baňky se dá 0,376 molu 1,3-cyklohexandionu, 1,0 molu triethylaminu, 0,026 molu acetonkyanhydrinu a 1,5 molu toluenu. Teplota se udržuje pod 20 °C. Potom se přidá kapačí nálevkou 0,3666 molu 2-chlor-4-methansulfonylbenzoylchloridu, který se potom promyje toluenem. Teplota se udržuje při 60 °C. K reakčnímu produktu se přidá voda, neutralizuje se žiravinou a vodná fáze se nechá reagovat s 20 % hmot. kyseliny chlorovodíkové. Produkt se regeneruje, filtruje a analyzuje infračervenou, nukleární magnetickou rezonanční a hmotovou spektroskopií, která souhlasí se strukturou.

P ř í k l a d 18

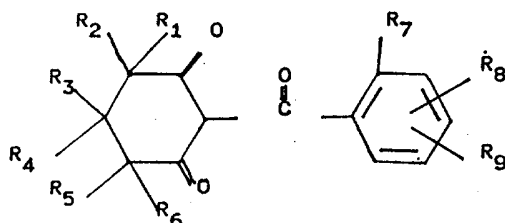
2-/2-chlor-3-ethoxy-4-ethansulfonylbenzoyl/-1,3-cyklohexandion

Do reaktoru se umístí 355 g (3,07 molu) 1,3-cyklohexandionu, 2,7 + 1,2-dichlorethanu a 1,29 l (9,21 molu) triethylaminu. Směs se ochladí na 3 °C a potom se přidá během 76 minut při teplotě reakční směsi udržované při 0 °C 1003 g (3,00 molu) surového 2-chlor-4-ethansulfonyl-3-ethoxybenzoylchloridu v 900 ml 1,2-dichlorethanu. Analýza alikvotní části směsi plynovou chromatografií na konci tohoto úseku ukazuje úplnou tvorbu enolového esteru s nanejvýše stopou zbylého chloridu kyseliny.

Potom se přidá 25,0 g (0,252 molu) triethylsilylkyanidu v jedné části a teplota se nechá stoupnout. Po 4,5 hodině neukazuje analýza plynovou chromatografií žádný nezreagovaný zbylý enolový ester. Směs se nechá stát přes noc a potom se přidá kyselina chlorovodíková, voda, hydroxid sodný a dichlormethan. Získá se 952 g (78,3 % teorie) žádaného produktu, jehož struktura byla potvrzena spektroskopickými metodami, jak výše uvedeno.

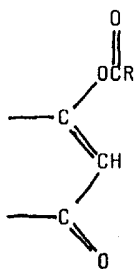
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby acylované cyklické diketonové sloučeniny obecného vzorce I



(I)

kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a R_6 jsou nezávisle vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, R_7 je vodík, halogen, kyanoskupina, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupina nebo $R_kS/O/n$, kde R_k je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a n je 0, 1 nebo 2, R_8 a R_9 je nezávisle vodík, halogen, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo $R_bS/O/n$, kde R_b je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a n je 0, 1 nebo 2, přesmykem příslušného enolového esteru obsahujícího skupinu vzorce II



(11)

kde R je příslušně substituovaná fenylová skupina, vyznačený tím, že se přesmyk provádí za přítomnosti katalytického množství kyanidového zdroje zahrnujícího kyanidy alkalického kovu, kyanhydriny methylalkylketonu majícího 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, benzaldehydkyanhydrin, kyanhydriny alifatických aldehydů se 2 až 5 atomy uhlíku, trimethylsilylkyanid a kyanovodník, a molárního přebytku slabé báze vzhledem k enolovému esteru nebo za přítomnosti stechiometrického množství kyanidu alkalického kovu vzhledem k enolovému esteru a katalytického množství cyklického "Crown" etheru nebo jeho acyklického analogu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že jako katalyzátor se použije kyanovodík.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že jako katalyzátor se použije kyanid sodný.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že jako katalyzátor se použije kyanid draselný.
5. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že jako katalyzátor se použije acetonkyanhydrin.
6. Způsob podle bodu 1 až 10 mol.% vztaženo k enolovému esteru.
7. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že jako slabá báze se použije terciární amin, uhličitán alkalického kovu nebo fosforečnan alkalického kovu.
8. Způsob podle bodu 1 až 7, vyznačený tím, že jako slabá báze se použije trialkylamin.
9. Způsob podle bodu 1 až 8, vyznačený tím, že jako slabá báze se použije triethylamin.
10. Způsob podle bodu 1 až 9, vyznačený tím, že se báze použije v množství 1 až 4 moly na mol enolového esteru.