



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

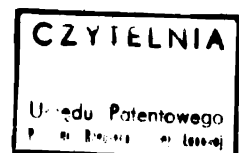
Int. Cl.³C07C 69/738

Zgłoszono: 16.07.81 (P. 232238)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.82

Opis patentowy opublikowano: 15.06.1984



Twórca wynalazku: Wiesław Buchowiecki

Uprawniony z patentu tymczasowego: Politechnika Łódzka,
Łódź (Polska)

Sposób otrzymywania estrów kwasu 3-okso-4-pentenowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania estrów kwasu 3-okso-4-pentenowego o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę n-alkilową o 1-4 atomach węgla, korzystnie metylową lub etylową. Estry te znalazły liczne zastosowanie w syntezie niektórych alkaloidów i steroidów oraz w syntezie związków o spodziewanym działaniu fizjologicznym. Znane są liczne sposoby otrzymywania estrów o wzorze ogólnym 1.

Pierwszy znany sposób opisany dokładnie w czasopiśmie „Australian Journal of Chemistry” 30, 443 (1977) oraz w „Journal of American Chemical Society” 86 2038 (1964), polega na ogrzewaniu estrów kwasu 5-alkoksy-3-oksopentanowego z kwasem p-toluenosulfonowym w aparaturze próżniowej. W tych warunkach następuje odszczepienie cząsteczki odpowiedniego alkoholu i powstaje tytułowy związek z wydajnością 50-80%.

W sposobie drugim opisanym w „Journal of Organic Chemistry” 39, 2684 (1974) ester kwasu 5-fenylotio-3-oksopentanowego najpierw utlenia się nadjodanem do sulfotlenku, który następnie ogrzewa się w chloroformie. Podczas ogrzewania odszczepia się kwas fenilosulfinowy i powstaje tytułowy ester o wzorze 1.

Sposób trzeci opisany w „Tetrahedron Letters” 1972, 2755 polega na pirolizie pewnych bicyklicznych β -ketoestrów, prowadzącej do cyklopentadienu oraz estru o wzorze 1.

Czwarty znany sposób opisany w „Tetrahedron Letters” 1980, 3621, polega na przeprowadzeniu estru etylowego kwasu 3-okso-4-dwufenylofosfinoilobutanowego w dwuanion, który reaguje z paraformaldehydem dając ester 1 z wydajnością 52%.

Znane sposoby posiadają szereg wad utrudniających ich stosowanie, zwłaszcza w przypadkach, gdy potrzebne są większe ilości estrów o wzorze 1. Generalnie opisane syntezы są wieloetapowe i kłopotliwe technicznie ze względu na konieczność stosowania na prawie wszystkich etapach syntezy ściśle bezwodnych warunków, silnych zasad organicznych, na przykład wodoru sodu, butylolitu, alkoholaniów metali alkalicznych oraz lotnych i bardzo toksycznych związków organicznych jak β -propiolaktonu. Ponadto należy dodać, że wydajność ostatniego etapu syntezy w pierwszym sposobie jest z niewiadomych przyczyn niezbyt powtarzalna, natomiast w trzecim sposobie istnieje konieczność prowadzenia procesu pirolizy w specjalnej aparaturze w temperaturze 600°C.

Sposób otrzymania estrów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, polega na tym, że γ -bromoester o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, zaś R_2 oznacza grupę metylową lub etylową poddaje się reakcji Arbuzowa z fosforynem trójalkilowym o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 oznacza grupę metylową lub etylową. Reakcja ta polega na powolnym dodawaniu fosforynu o wzorze 3 do ogrzanego do temperatury 80–200°C, korzystnie do temperatury 140–160°C związku o wzorze 2. W tych warunkach powstaje fosfonian o wzorze 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie oraz bromek metylu lub etylu, który w sposób ciągły oddestylowuje ze środowiska reakcji. Fosfonian ten oczyszcza się następnie przez destylację i poddaje reakcji Wittiga-Hornera z formaldehydem.

Sposobem według wynalazku reakcję tę prowadzi się w układzie dwufazowym złożonym z 20–50% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego lub potasowego oraz rozpuszczalnika organicznego nie mieszającego się z wodą, jak chlorek metylenu, dwuchloroetan, tróchloroetylen, toluen, korzystnie benzen, w temperaturze zbliżonej do temperatury pokojowej. Dodatni wpływ na wydajność reakcji ma dodatek katalitycznych ilości IV-rzędowych soli amoniowych, korzystnie chlorku trójetylobenzyloamoniowego. W wyniku reakcji powstaje ester o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 i R_2 ma wyżej podane znaczenie, który poddaje się hydrolizie w mieszaninie rozpuszczalnik organiczny — woda, najlepiej rozpuszczalnik organiczny mieszający się z wodą, jak aceton czy tetrahydrofuran w obecności katalitycznych ilości kwasów protonowych jak: siarkowego, mrówkowego, solnego, korzystnie kwasu p-toluenosulfonowego. W wyniku reakcji hydrolizy powstaje ester 1, który oczyszcza się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem.

Sposób według wynalazku otrzymywania estrów o wzorze ogólnym 1 eliminuje większość podanych niedogodności znanych sposobów.

Synteza sposobem według wynalazku estrów o ogólnym wzorze 1 jest zaledwie trójetapowa z łatwo dostępnego substratu wyjściowego o wzorze ogólnym 2. Wydajności na wszystkich etapach są dobre. Dwie ostatnie syntezy przeprowadza się w bardzo dogodnym, z praktycznego punktu widzenia, środowisku wodno-organicznym, stosując bardzo tanie odczynniki i rozpuszczalniki.

Sposób według wynalazku ilustruje bliżej niżej podany przykład nie ograniczając jego zakresu.

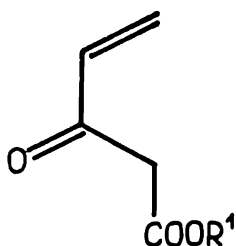
Przykład. W kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w termometr, wkraplacz i nasadkę Claisena połączoną z chłodnicą i odbieralnikiem umieszczono 102 g (0,43 mola) estru etylowego kwasu 4-bromo-3-etoksy-2-butenowego, a następnie wkroplono do niego 97 g (0,58 mola) fosforynu trójetylowego w czasie 2,5 godziny utrzymując temperaturę 150–155°C i oddestylowując powstający bromek etylu. Surowy produkt reakcji przedestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając najpierw nieprzereagowany fosforyn trójetylowy, a następnie 89,7 g (71% wydajności teoretycznej) 2-etoksy-3-etoksykarbonylo-2-propenylofosfonianu dietylowego o temperaturze wrzenia 130–132°C/0,5 mm Hg.

59 g otrzymanego w ten sposób fosfonianu rozpuszczono w 400 ml benzenu i szybko dodano w temperaturze 10°C do przygotowanej wcześniej mieszaniny 80 g wodorotlenku sodowego, 60 ml wody i 8 g chlorku trójetylobenzyloamoniowego. Całość intensywnie mieszano 2 minuty, a następnie wkroplono w czasie 15 minut 10 ml 37% wodnego roztworu formaldehydu. Całość mieszano w temperaturze 10°C jeszcze 1 godzinę. Warstwę benzenową oddzielono i dokładnie przemyto solanką i wysuszono za pomocą siarczanu sodowego. Po odparowaniu rozpuszczalnika do pozostałości dodano 50 mg hydrochinonu i destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję o temperaturze wrzenia 66–68°C/1,0 mm Hg. Otrzymano w ten sposób 19 g (55,5% wydajności teoretycznej) estru etylowego kwasu 3-etoksy-2,4-pentadienylowego o temperaturze topnienia 11°C.

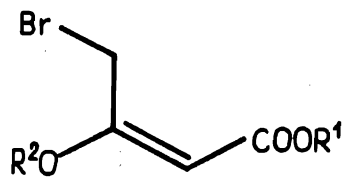
6 g otrzymanego w ten sposób estru rozpuszczono w 60 ml acetonu, dodano 3 ml wody i 0,5 g monohydratu kwasu p-toluenosulfonowego i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną 2 godziny. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej całość rozcieńczono 50 ml benzenu, przemyto 3×5 ml solanki i wysuszono za pomocą Na_2SO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika do pozostałości dodano 5 mg hydrochinonu i destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję 80–82°C/20 mm Hg. Otrzymano w ten sposób 4,2 g (84% wydajności teoretycznej) estru etylowego kwasu 3-okso-4-pentenowego.

Zastrzeżenie patentowe

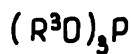
Sposób otrzymywania estrów kwalu 3-okso-4-pentenowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę n-alkilową o 1–4 atomach węgla, korzystnie metylową lub etylową. **znamienny** tym, że γ -bromoester o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, zaś R_2 oznacza grupę metylową lub etylową, poddaje się reakcji Arbuzowa z fosforynem o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 oznacza grupę metylową lub etylową, polegającą na powolnym dodawaniu fosforynu o wzorze 3 do ogrzanego do temperatury 80–200°C związku o wzorze 2, korzystnie do temperatury 140–160°C z jednoczesnym oddestylowaniem powstającego bromku alkilowego, przy czym powstały w wyniku reakcji Arbuzowa fosfonian o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji Wittiga-Hornera z wodnym roztworem formaldehydu w układzie dwufazowym złożonym z rozpuszczalnika organicznego nie mieszającego się z wodą, korzystnie benzenu, oraz z 20–50% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego lub potasowego, korzystnie w temperaturze zbliżonej do pokojowej, w obecności katalitycznej ilości IV-rzędowych soli amoniowych, a następnie wytworzony w wyniku reakcji Wittiga-Hornera ester o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 i R_2 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie w mieszaninie rozpuszczalnik organiczny — woda, korzystnie rozpuszczalnik organiczny mieszający się z wodą w obecności katalitycznych ilości kwasów protonowych, zaś otrzymany ester o wzorze ogólnym 1 oczyszcza się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem.



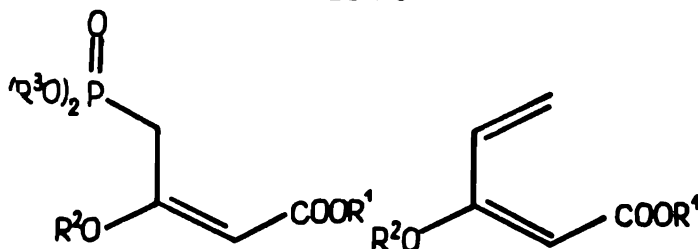
WZÓR 1



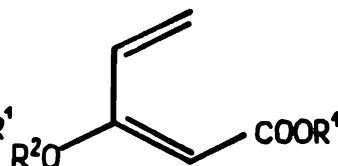
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5