



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

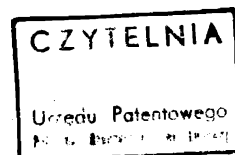
Int. Cl.³ C07C 57/30

Zgłoszono: 82 07 15 (P. 237517)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 83 05 23

Opis patentowy opublikowano: 1985 12 30



Twórca wynalazku: Bogdan Wilk

Uprawniony z patentu tymczasowego: Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego —
Akademia Rolnicza,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania β -podstawionych pochodnych kwasu dihydrocynamonowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania β -podstawionych pochodnych kwasu dihydrocynamonowego o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru, chloru, bromu, fluoru, podstawnik alkilowy lub aryłowy ewentualnie podstawiony atomem chloru, bromu, fluoru, grupą alkilową lub alkoksylową. Wymienione kwasy są ważnymi środkami farmakologicznymi, a ponadto znajdują zastosowanie, jako półprodukty w przemyśle syntetyków zapachowych; mają właściwości aktywowania fibrylizy i inhibowania denaturacji albumin osocza krwi. Podobne działanie posiadają sole tych kwasów.

Znane sposoby otrzymywania kwasów o wzorze 1 wymagają prowadzenia wieloetapowej syntezy w warunkach bezwodnych z zastosowaniem drogich reagentów. Znany sposób otrzymywania związku o wzorze 1 ze związku o wzorze 2 w reakcji z tetrachlorometanem wymaga stosowania stałego KOH i alkoholu t-butyłowego. Alkohol t-butyłowy jest bardzo trudny do oddzielenia po zakończeniu reakcji, a wydajność procesu jest niska.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu wytwarzania związków o wzorze 1, nie wymagającego wieloetapowej syntezy bądź stosowania drogich odczynników i odpowiednio przekształconego substratu o wzorze 2.

Sposób według wynalazku polega na podstawieniu atomu chloru w pozycję α ketonów, pochodnych fenyloacetonu wobec wodorotlenków metyli alkalicznych i czwartorzędowych soli amoniowych jako katalizatora. Utworzony w warunkach reakcji α -chloroketon pod wpływem zasady ulega przegrupowaniu w odpowiedni kwas. Sposobem według wynalazku można również przekształcić odpowiednie α -chloroketony. Należy podkreślić, że w przypadku braku w środowisku reakcyjnym czwartorzędowych soli amoniowych reakcję zarówno alkilowania jak i chlorowania ketonów, czy też przegrupowania pochodnych chiorowych przebiegają z niskimi wydajnościami lub nie przebiegają wcale.

Sposób według wynalazku polega na tym, że keton o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru, podstawnik alkilowy lub aryłowy ewentualnie podstawione atomem chloru, bromu, fluoru, grupą alkilową lub alkoksylową a X ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z tetrachlorometanem wobec wodorotlenków metali alkalicznych, oraz czwartorzędowych soli amoniowych, po czym oddziela się warstwę wodną i zakwasza.

W przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym X ma wyżej podane znaczenie a R' oznacza podstawnik alkilowy keton o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie a R oznacza atom wodoru poddaje się reakcji z halogenkiem alkilowym o wzorze R'Y', w którym R' ma wyżej podane znaczenie, a Y' oznacza atom chlorowca, a następnie bez przerywania procesu poddaje się reakcji z tetrachlorometanem wobec wodorotlenków metali alkalicznych oraz czwartorzędowych soli amoniowych, po czym oddziela się warstwę wodną i zakwasza. Reakcję prowadzi się stosując czwartorzędowe sole amoniowe w ilości mniejszej niż 0,1 mola na mol wyjściowego ketonu. Wodorotlenki metali alkalicznych stosuje się jako stężone roztwory wodne. Reakcja przebiega zwykle już w temperaturze pokojowej, jednak w niektórych przypadkach korzystnie jest stosować ogrzewanie. Czas prowadzenia reakcji wynosi od kilukudzieściu minut do kilku godzin.

Niewątpliwą zaletą metody jest jednoetapowość procesu co pozwala na przemianę w tym samym reaktorze wyjściowego ketonu w odpowiednio podstawiony kwas. Czynnikiem zasadowym może być tani wodorotlenek sodowy zamiast innych, drogich bądź niebezpiecznych w użyciu zasad. Tetrachlorometan użyty w reakcji jest łatwo dostępny i bezpieczny w użyciu. Otrzymane kwasy wymagają zazwyczaj jednokrotnej krystalizacji.

Wynalazek jest bliżej objaśniony w przykładach, które jednakże nie ograniczają jego zakresu.

Przykład I. Do mieszaniny 25 ml 50% wodnego roztworu NaOH, 10 ml benzenu, 12,3 g (80 moli) tetrachlorometanu i 0,035 g chlorku benzylotrietyloamoniowego dodaje się powoli, w ciągu godziny, mieszając energicznie roztwór 6,7 g (50 moli) fenyloacetonu w 10 ml benzenu. Kontynuując mieszanie przez następne 60 minut, ogrzewa się powoli do 50°C. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem. Fazę wodną, chłodząc, zakwasza się stężonym kwasem solnym do odczynu kwaśnego i ekstrahuje chloroformem. Warstwę organiczną przemywa się niewielką ilością wody i suszy Na₂SO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 3,2 g (43% wydajności) kwasu 3-fenylopropionowego, którego temperatura topnienia wynosi 47–49°C.

Przykład II. Roztwór 2,1 g (10 moli) 1,1-difenyloacetonu w 15 ml tetrachlorometanu wkrapla się przy energicznym mieszaniu w ciągu godziny do mieszaniny 25 ml 50% wodnego roztworu NaOH i 0,035 g chlorku benzylotrimetyloamoniowego. Następnie ogrzewa się przez 2 godziny do temperatury ok. 52°C, przy ciągłym mieszaniu. Mieszaninę rozcieńcza się wodą, oddziela warstwę organiczną, a wodną ekstrahuje eterem. Roztwór wodny zakwasza się stężonym HCl a po ochłodzeniu ekstrahuje eterem. Otrzymuje się 1,4 g kwasu 3,3-difenylopropionowego (wydajność 62%) o temperaturze topnienia 153–155°C.

Przykład III. Postępując jak w przykładzie II otrzymano z wydajnością 82% kwas 3-/p-izobutylofenylo/masłowy (temperatura topnienia 53–55°C używając 3-/p-izobutylofenylo/butanon i chlorek dodecylotrietyloamoniowy jako katalizator.

Przykład IV. 6,7 g (50 moli) fenyloacetonu i 0,3 g bromku tetrabutylamoniowego i 40 ml 50% wodnego roztworu NaOH mieszano i chłodząc wkroplono w ciągu 20 minut 6,6 g (60 moli) bromoetanu. Następnie ogrzewano, mieszając w ciągu 2 godzin w temperaturze ok. 55°C. Schłodzono i mieszając, dodano w ciągu 50 minut 15,4 g tetrachlorometanu, a następnie ogrzewano w temperaturze 30–60°C w ciągu 30 minut; kontynuowano mieszanie przez 45 minut. Ochłodzono, dodano wody do rozpuszczania osadu. Ekstrahowano eterem. Warstwę wodną zakwaszono stężonym HCl, ekstrahowano eterem, suszono Na₂SO₄, zagęszczono. Otrzymano 6,3 g (71% wydajności) kwasu 3-fenyłowalerianowego (t. t. 58–60°C).

Przykład V. Do mieszaniny 25 ml 50% wodnego roztworu NaOH, 15,4 g tetrachlorometanu i 0,12 g bromku heksylotrietyloamoniowego, mieszając, wkroplono w ciągu 10 minut 4,9 g (30 moli) 3-fenylo-2-pentanonu. Kontynuowano mieszanie w ciągu 15 minut; następnie ogrzewano w temperaturze 40–55°C w ciągu 1,5 godz. Dodano wody. Oddzielono niewielką warstwę organiczną i ekstrahowano eterem. Warstwę wodną zakwaszono stężonym HCl. Ekstrahowano eterem. Ekstrakty przemyto wodą, suszono Na₂SO₄, zateżono i pozostawiono do krystalizacji. Otrzymano 4,3 g (80% wydajności) kwasu 3-fenyłowalerianowego. Związek identyczny jak w przykładzie IV.

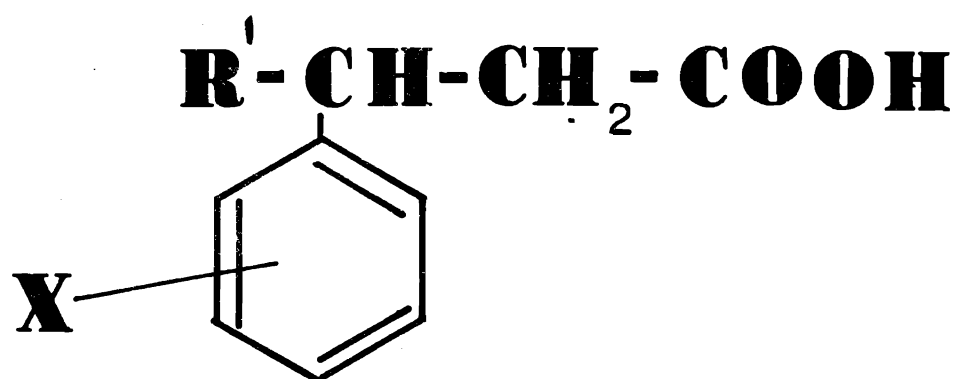
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania β -podstawionych pochodnych kwasu dihydrocynamonowego o wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru, chloru, bromu, fluoru, podstawnik alkilowy, aryłowy lub

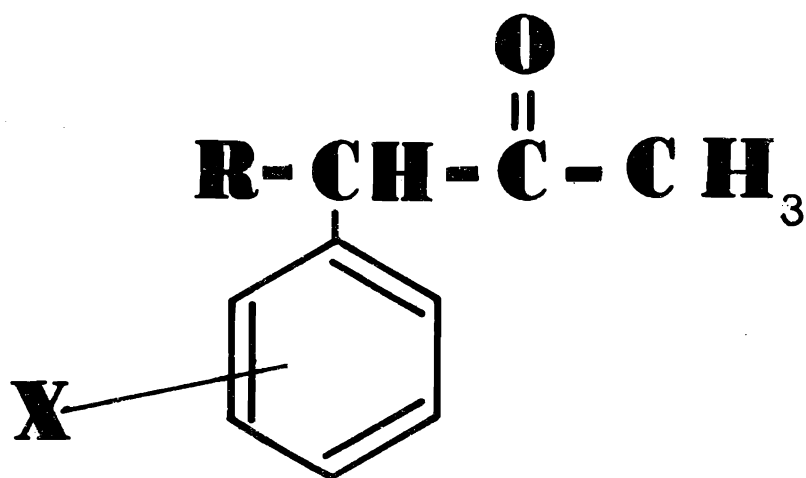
grupę alkoksylową, R' oznacza atom wodoru, podstawnik alkilowy lub aryłowy ewentualnie podstawione atomem chloru, bromu, fluoru, grupą alkoksylową przez reakcję ketonu o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie a R oznacza atom wodoru, podstawnik alkilowy lub aryłowy ewentualnie podstawione atomem chloru, bromu, fluoru, grupą alkilową lub alkoksylową z tetrachlorometanem, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się wobec wodorotlenków metali alkalicznych oraz czwartorzędowych soli amoniowych, po czym oddziela się warstwę wodną i zakwasza, przy czym w przypadku, gdy R' we wzorze 1 ma inne znaczenie niż wodór można keton o wzorze 2, w którym R oznacza wodór poddać działaniu w znany sposób halogenkiem alkilowym o wzorze $R'Y$, w którym Y oznacza chlorowiec, a R' ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem wodoru, przed reakcją z tetrachlorometanem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodorotlenki metali alkalicznych stosuje się jako stężone roztwory wodne.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że czwartorzędowe sole amoniowe stosuje się w ilości mniejszej niż 0,1 mola na 1 mol wyjściowego ketonu.



WZÓR 1.



WZÓR 2.