

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL** (11) **236430**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **422237**

(51) Int.Cl.
C07D 333/22 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **17.07.2017**

(54)

Pochodna tiofenu oraz sposób jej otrzymywania

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

28.01.2019 BUP 03/19

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

11.01.2021 WUP 01/21

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA ŁÓDZKA, Łódź, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

JÓZEF KULA, Łódź, PL

BARTŁOMIEJ KOST, Goczałkowice-Zdrój, PL

RADOSŁAW BONIKOWSKI, Łódź, PL

SYLWIA MATYSIAK, Szczerców, PL

(74) Pełnomocnik:

rzec. pat. Ewa Kaczur-Kaczyńska

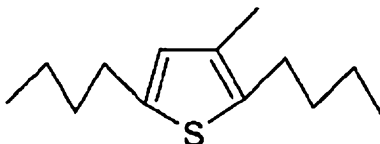
PL 236430 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest nowy związek, pochodna tiofenu oraz sposób jej otrzymywania.

Tiofen stanowi fragment strukturalny licznych związków aktywnych sensorycznie, zarówno pochodzenia naturalnego jak i syntetycznego (Safety evolution of substituted thiophene used as flavoring ingredients., *Food and Chemical Toxicology*, 99, s 40–59, 2016).

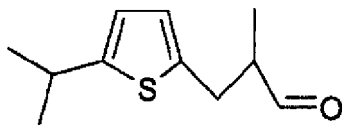
Z opisu zgłoszenia patentowego P. 412803 jest znana pochodna tiofenu, którą stanowi 2,5-dibutylo-3-metylotiofen o wzorze A



wzór A

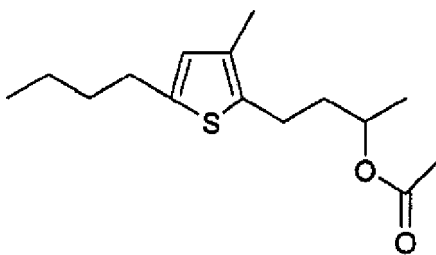
Z opisu tego zgłoszenia znany jest także sposób otrzymywania pochodnej tiofenu o wzorze A, polegający na redukcji diketonu, 4-[3-metylo-5-(3-oksobutylo)tiofen-2-ylo]-butan-2-onu przy użyciu hydrazyny w postaci roztworu wodnego o stężeniu 60–85%, wodorotlenku potasowego oraz glikolu etylowego, w temperaturze 115–180°C w czasie do 2 godzin, a po oddestylowaniu wody i nadmiaru hydrazyny oraz wydzieleniu się azotu, produkt reakcji schładza się, dodaje do niego wodę i oddestylowuje się z parą wodną związek o wzorze A.

Z opisu patentowego EP 1458705 B1 znany jest tiofenowy analog aldehydu cyklamenowego o wzorze B, który otrzymuje się przez alkiłowanie 2-izopropylotiofenu akroleiną w obecności kwasu p-toluenosulfonowego jako katalizatora



wzór B

Przedmiotem wynalazku jest nowa pochodna tiofenu, którą stanowi racemiczny octan 3-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-1-metylopropylu o wzorze 1



wzór 1

Nowa pochodna tiofenu o wzorze 1, stanowiąca mieszaninę dwóch enancjomerów, jest cieczą o barwie jasnozielonej, charakteryzującą się bardzo przyjemnym, czystym, cytrusowo-owocowym zapachem, przy czym zapach ten jest bardzo trwały i jest wyczuwalny z paska bibuły nawet po 30 dniach. Dane spektralne nowego związku, octanu 3-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-1-metylopropylu są następujące:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), 6.44 ppm (s 1 H-2), 4.92 (m 1 H-8), 2.70 ppm (m 4 H-6,12), 2.14 ppm (s 3 H-5) 2.05 ppm (d 3 H-11) 1.88 ppm (m 2 H-7), 1.61 ppm (m 2 H-13), 1.38 ppm (m 2 H-14) 1.25 ppm (d 3 H-9) 0.93 ppm (t 3 H-15);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), 170.70 ppm (s C-10), 141.34 ppm (s C-11), 134.20 ppm (s-4), 132.15 ppm (s C-3), 126.98 ppm (s C-2), 70.39 ppm (s C-8), 37.60 ppm (s C-7), 33.83 ppm (s C-12), 29.71 ppm

(s C-13), 23.90 ppm (s C-6), 22.27 ppm (s C-14), 21.35 ppm (s C-11), 20.04 (s C-9), 13.86 ppm (s C-15), 13.51 ppm (s C-5);

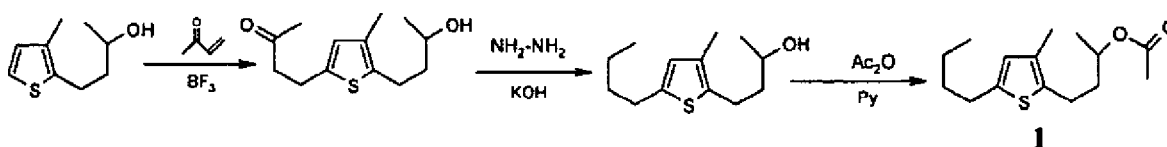
IR (cm⁻¹): 2957.59, 29277.77, 1736.46, 1371.49, 1237.78;

GC-MS (*m/z*): 43(19), 77(5), 91(12), 111(17), 124(11), 137(17), 151(12), 165(100), 167(50), 193(29), 208(50), 268(M⁺ 18).

Nowy związek, octan 3-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-1-metylopropylu ze względu na bardzo cenne walory zapachowe i trwałość, może znaleźć zastosowanie jako składnik kompozycji zapachowych różnego przeznaczenia.

Sposób otrzymywania pochodnej tiofenu, octanu 3-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-1-metylopropylu o wzorze 1, z wykorzystaniem reakcji redukcji ketonu borowodorkiem sodu w środowisku alkoholu, reakcji alkilowania alkoholu metylowinyloketonem w środowisku katalizatora kwasowego, reakcji redukcji ketonu roztworem wodnym hydrazyny w środowisku zasadowym w obecności diolu oraz reakcji estryfikacji alkoholu bezwodnikiem octowym w środowisku zasadowym, **według wynalazku** polega na tym, że reakcji redukcji borowodorkiem sodu poddaje się 4-(3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-on w środowisku metanolu w temperaturze 0–5°C w czasie 2 godzin, stosując 0,13 g borowodorku i 5 ml metanolu na 1 g 4-(3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-onu. Otrzymany w tej reakcji 4-(3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-ol, po wyodrębnieniu ze środowiska reakcji, poddaje się reakcji alkilowania metylowinyloketonem w obecności eteratu trifluorku boru w środowisku dichlorometanu w temperaturze 10–25°C w czasie 3 godzin, stosując 0,5 g metylowinyloketonu, 0,2 ml eteratu trifluorku boru i 15 ml dichlorometanu na 1 g 4-(3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-olu. Produkt alkilowania, 4-[3-metylo-5-(3-oksobutylo)tiofen-2-ylo]-butan-2-ol, po wyodrębnieniu ze środowiska reakcji, poddaje się redukcji roztworem wodnym hydrazyny o stężeniu 80–85% w obecności wodorotlenku potasu w środowisku glikolu propylenowego w temperaturze 110–190°C w czasie 1–3 godzin, stosując 3,75 ml hydrazyny, 2 g wodorotlenku potasu i 5,6 ml glikolu propylenowego na 1 g 4-[3-metylo-5-(3-oksobutylo)tiofen-2-ylo]-butan-2-olu. Produkt redukcji, 4-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-ol, po oddestylowaniu nadmiaru wody i hydrazyny oraz wydzieleniu się azotu, wyodrębnia się ze środowiska i poddaje estryfikacji bezwodnikiem octowym w obecności pirydyny w środowisku dichlorometanu w temperaturze 40°C w czasie 1,5 godziny, stosując 1,75 g bezwodnika octowego, 1,2 ml pirydyny, 3 ml dichlorometanu na 1 g 4-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-olu. Produkt estryfikacji, po wyodrębnieniu ze środowiska reakcji, oczyszcza się chromatograficznie.

Przebieg procesu otrzymywania octanu 3-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-1-metylopropylu ilustruje poniższy schemat:



Przedmiot wynalazku ilustruje poniższy przykład.

P r z y k ł a d

W zlewce sporządzono roztwór 11,02 g (0,066 mola) 4-(3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-onu w 50 ml alkoholu metylowego, po czym roztwór ten umieszczono w łaźni lodowej i podczas mieszania dodano do niego 1,46 g (0,038 mola) borowodorku sodu. Następnie odparowano na wyparce rotacyjnej alkohol metylowy, pozostałość zakwaszono kwasem solnym do pH ok. 2 i ekstrahowano heksanem (2 porcjami x 50 ml), a następnie przemyto wodą do odczynu obojętnego. Po odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce próżniowej otrzymano 9,0 g 4-(3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-olu o czystości chromatograficznej 99%, co stanowiło 81% wydajności teoretycznej. Strukturę związku potwierdziły widma:

¹H-NMR (CDCl₃), 7.04–6.82 ppm (dd 2 H-1,2), 3.86 ppm (m 1 H-8), 2.85 ppm (m 2 CH₂-łańcuch), 2.21 ppm (s 3 H-5), 1.82 ppm (m 2 CH₂-łańcuch), 1.28 ppm (dd 3 H-9);

¹³C-NMR (CDCl₃), 137.70 ppm (s C-4), 132.40 ppm (s C-3), 129.77 ppm (s C-2), 120.77 ppm (s C-1), 66.99 ppm (s C-8), 40.39 ppm (s C-7), 23.98 ppm (s C-6), 23.32 ppm (s C-9), 13.37 ppm (s C-5);

IR (cm⁻¹), 3349.26, 2965.86, 2925.02, 2859.43, 1450.65, 1374.05, 1328.02;

GC-MS (*m/z*), 45(19), 77(12), 97(26), 111(100), 112(31), 137(81), 152(14), 170 (M⁺ 29).

W kolbie okrągłodennej, dwuszyjnej, zaopatrzonej w termometr i wkraplacz umieszczono 4 g (0,024 mola) 4-(3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-olu, 0,8 ml eteratu trifluoroborku, 55 ml dichlorometanu. Kolbę umieszczono w łaźni lodowej i wkraplano do niej roztwór 2 g (0,029 mola) metylowinyloketonu

w 5 ml dichlorometanu, tak aby temperatura nie przekraczała 25°C. Po całkowitym wkropleniu ketonu zawartość kolby mieszano jeszcze przez 3 godziny, a następnie dodano 15 ml nasyconego roztworu węgla sodu i całość mieszano 15 minut. Produkt ekstrahowano eterem, przemyto wodą, osuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymano 5,6 g surowego 4-[3-metylo-5-(3-oksobutylo)tiofen-2-ylo]-butan-2-olu o czystości chromatograficznej 83% z wydajnością 81%. Otrzymany produkt poddano redukcji hydrazyną. W tym celu umieszczono w kolbie 5,6 g (0,023 mola) ketonu, roztwór 11 g KOH (0,2 mola) w 30 ml glikolu propylenowego, 20 ml 85% wodzianu hydrazyny i całość ogrzewano utrzymując w stanie wrzenia przez około 1,5 godziny. Następnie oddestylowano nadmiar wody i hydrazyny zbierając frakcję o temperaturze 118–125°C, po czym reagenty ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do momentu zakończenia wydzielania się azotu. Po ostudzeniu dodano 30 ml wody, oddzielono warstwę organiczną a warstwę wodną ekstrahowano 3 porcjami po 25 ml heksanu. Połączone warstwy organiczne przemyto wodą i suszono nad bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej, w wyniku czego otrzymano 4,23 g (wydajność 85%) 4-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-olu o czystości 92%. Strukturę otrzymanego produktu potwierdziły widma:

¹H-NMR (CDCl₃), 6.46 ppm (s 1 H-2), 3.85 ppm (m 1 H-8, hydroksyl), 2.91–2.66 ppm (m 4 H-6,12), 2.11 ppm (s 3 H-5), 1.78–1.38 ppm (m 4 H-13,7) 1.39 ppm (m 2 H-14), 1.24 ppm (d 3 H-9), 0.94 ppm (t 3 H-15);

¹³C-NMR (CDCl₃), 140.99 ppm (s C-1), 135.12 ppm (s C-4), 132.05 ppm (s C-3), 126.45 ppm (s C-2), 67.46 ppm (s C-8), 40.61 ppm (s C-7), 33.72 (s C-12), 29.61 ppm (s C-13), 24.18 (s C-6), 23.52 ppm (s C-9), 22.19 ppm (s C-14), 13.80 ppm (s C-15), 13.51 (s C-5);

IR (cm⁻¹): 3347.82, 2957.54, 2925.17, 2859.41, 1456.53, 1376.69;

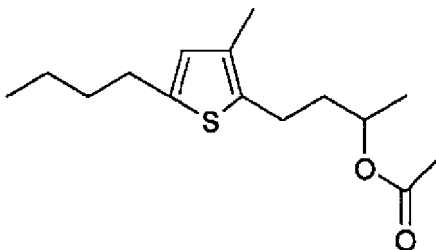
GC-MS (*m/z*): 45(12), 91(22), 111(38), 125(27), 137(21), 165(95), 167(100), 168(32), 193(21), 208(13), 226(M⁺ 46).

4,22 g (0,019 mola) 4-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-olu poddano estryfikacji przez ogrzewanie z 3,57 g (0,035 mola) bezwodnika octowego, 2,4 ml (0,03 mola) pirydyny i 5 ml dichlorometanu w ciągu 1,5 godziny w temperaturze 40°C. Po zakończeniu estryfikacji produkt rozcieńczono wodą i ekstrahowano heksanem (3 porcje po 10 ml), przemyto wodą i osuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu. Następnie usunięto rozpuszczalnik pod próżnią (8 kPa) uzyskując 4,21 g (0,015 mola) surowego octanu 3-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-1-metylopropyłu o czystości 91% (GC), który oczyszczono na kolumnie chromatograficznej wypełnionej silikazelem, stosując jako eluent heksan/octan etylu (95:5).

Otrzymano 3,75 g octanu 3-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-1-metylopropyłu o czystości 98% (GC). Budowę otrzymanego estru potwierdziły jego dane spektralne.

Zastrzeżenia patentowe

1. Pochodna tiofenu, którą stanowi octan 3-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-1-metylopropyłu o wzorze 1



wzór 1

2. Sposób otrzymywania pochodnej tiofenu, octanu 3-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-1-metylopropyłu o wzorze 1, określonego w zastrzeżeniu 1, z wykorzystaniem reakcji redukcji ketonu borowodorkiem sodu w środowisku alkoholu, reakcji alkilowania alkoholu metylowinylketonem w obecności katalizatora kwasowego, reakcji redukcji ketonu roztworem wodnym hydra-

zyny w środowisku zasadowym w obecności diolu oraz reakcji estryfikacji alkoholu bezwodnikiem octowym w środowisku zasadowym, **znamienny tym**, że reakcji redukcji borowodorkiem sodu poddaje się 4-(3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-on w środowisku metanolu w temperaturze 0–5°C w czasie 2 godzin, stosując 0,13 g borowodorku i 5 ml metanolu na 1 g 4-(3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-onu, otrzymany w tej reakcji 4-(3-metylo-tiofen-2-ylo)-butan-2-ol, po wyodrębnieniu ze środowiska reakcji, poddaje się reakcji alkilowania metylowinyloketonem w obecności eteratu trifluorku boru w środowisku dichlorometanu w temperaturze 10–25°C w czasie 3 godzin, stosując 0,5 g metylowinyloketonu, 0,2 ml eteratu trifluorku boru i 15 ml dichlorometanu na 1 g 4-(3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-olu), po czym otrzymany w tej reakcji 4-[3-metylo-5-(3-okso-butylo)tiofen-2-ylo]-butan-2-ol, po wyodrębnieniu ze środowiska reakcji, poddaje się redukcji roztworem wodnym hydrazyny o stężeniu 80–85% w obecności wodorotlenku potasu w środowisku glikolu propylenowego w temperaturze 110–190°C w czasie 1–3 godzin, stosując 3,75 ml hydrazyny, 2 g wodorotlenku potasu i 5,6 ml glikolu propylenowego na 1 g 4-[3-metylo-5-(3-oksobutylo)tiofen-2-ylo]-butan-2-olu, produkt redukcji, 4-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-ol, po oddestylowaniu nadmiaru wody i hydrazyny, oraz wydzieleniu się azotu, wyodrębnia się ze środowiska redukcji i poddaje estryfikacji bezwodnikiem octowym w obecności pirydyny w środowisku dichlorometanu w temperaturze 40°C w czasie 1,5 godziny, stosując 1,75 g bezwodnika octowego, 1,2 ml pirydyny, 3 ml dichlorometanu na 1 g 4-(5-butylo-3-metylotiofen-2-ylo)-butan-2-olu, a produkt estryfikacji, po wyodrębnieniu ze środowiska, oczyszcza się chromatograficznie.