



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 69/92
C 07 C 43/205

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

622 767

⑳ Gesuchsnummer: 1709/76

㉓ Inhaber:
L. Givaudan & Cie Société Anonyme,
Vernier-Genève, Patentedienst, Basel

㉔ Anmeldungsdatum: 12.02.1976

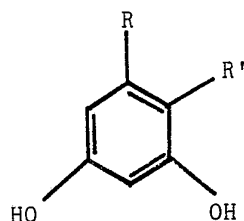
㉔ Patent erteilt: 30.04.1981

㉔ Patentschrift
veröffentlicht: 30.04.1981

㉔ Erfinder:
Dr. Ulrich Huber, Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Polyphenolen.**

⑤⑦ Verbindungen der Formel

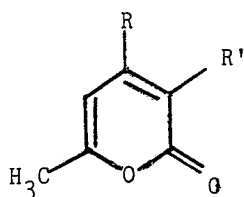


I

mit einem Alkalimetallalkoholat erhitzt.

Die Verbindungen I können durch Aetherspaltung, und, im Fall von R =nieder-Alkoxy-carbonyl zusätzlich durch Alkali-Behandlung in Phloroglucin überführt werden.

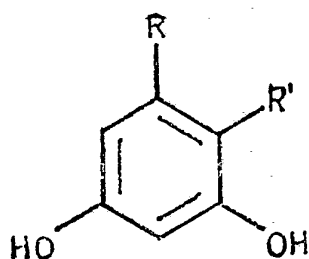
worin R einen leicht spaltbaren Aetherrest und R' Wasserstoff oder nieder-Alkoxycarbonyl darstellen, werden erhalten, indem man eine Verbindung der Formel



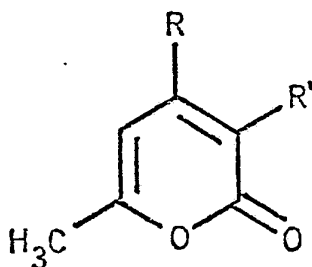
II

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin R einen leicht spaltbaren Ätherrest und R' Wasserstoff oder nieder-Alkoxy-carbonyl darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin R und R' obige Bedeutung besitzen, mit einem Alkalimetallalkoholat erhitzt.

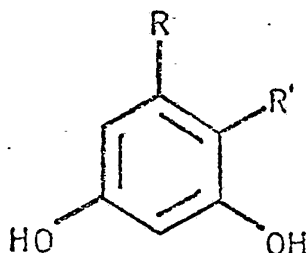
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von Verbindungen ausgeht, in denen der Rest R nieder-Alkoxy, Cyclohexyloxy, Benzyloxy, Trityloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy oder 2-Tetrahydropyranyloxy darstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Alkalimetallalkoholat sich von einem niederen Alkohol, von Benzylalkohol oder einem nieder-Alkoxy-nieder-alkanol ableitet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur 80-200°C beträgt.

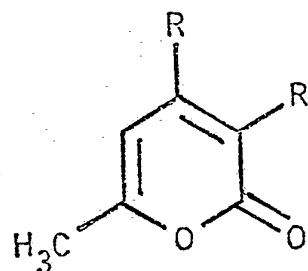
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis Verbindung II: Alkali-metallalkoholat = 2:5 bis 1:5 beträgt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin R einen leicht spaltbaren Ätherrest und R' Wasserstoff oder nieder-Alkoxy-carbonyl, wie Methoxy- oder Äthoxycarbonyl darstellen.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin R und R' obige Bedeutung besitzen, mit einem Alkalimetallalkohol erhitzt.

Das vorliegende Verfahren gestattet, beispielsweise Phloroglucin auf einfachere und dadurch billigere Weise herzustellen, als dies bis jetzt möglich war, z. B. aus 1,3,5-Tribrombenzol über 1,3,5-Trimethoxybenzol gemäss A. Mc. Killup et al., Synth. Communications 4 (1), 35 seq. (1974), denn die Verbindung der Formel I kann durch Ätherspaltung und Entfernen einer allfälligen Estergruppe R' durch Alkalibehandlung in Phloroglucin überführt werden.

Beispiele von leicht spaltbaren Ätherresten sind: nieder-Alkoxy, wie Methoxy, Äthoxy, usw., Cyclohexyloxy, Benzyl-oxy, Trityloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy, z. B. 2-Methoxy-2-propoxy, 2-Tetrahydropyranyloxy usw., Propargyloxy. Bevorzugt ist Methoxy.

Die Alkalimetallalkoholate leiten sich zweckmässigerweise von niederen Alkanolen, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, tert.-Butanol, oder nieder-Alkoxy-nieder-alkanolen, wie Äthoxyäthylalkohol, oder von Benzylalkohol ab. Bevorzugt werden Äthylat und Isopropylat verwendet. Die in Frage kommenden Alkalimetalle sind Lithium, Natrium oder Kalium. Bevorzugt sind Lithium und Natrium.

Unter niederen Alkoxygruppen bzw. niederen Alkanolen sollen bis zu 7-Atome enthaltende Gruppen bzw. Verbindungen verstanden werden.

Die Reaktionstemperatur beträgt zweckmässigerweise 80-200°C. Ein bevorzugter Temperaturbereich bildet derjenige von 110-150°C.

Die erfindungsgemässe Umsetzung der Verbindung II mit dem Alkoholat kann mit oder ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Geeignet sind inerte Lösungsmittel, wie aliphatische Kohlenwasserstoffe, z. B. Ligroin, Paraffine, Terpenkohlenwasserstoffe usw., oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol usw., Alkohole, wie Äthanol usw. Bevorzugt sind Toluol, Xylol, Isopropanol.

Die erfindungsgemässe Umsetzung wird zweckmässigerweise unter Inertgasatmosphäre, z. B. unter Stickstoff oder Argon, durchgeführt.

Das molare Verhältnis von Verbindung II zu Alkalimetallalkoholat beträgt zweckmässigerweise 2:5 bis 1:5.

Während der erfindungsgemässen Umsetzung der Verbindung II mit dem Alkalimetallalkoholat kann der Ätherrest R durch vinyloge Umsetzung gegen den Alkoholatrest ausgetauscht werden, vor allem dann, wenn der Alkoholatrest von geringer sterischer Grösse ist, also z. B. im Falle von Natrium-methylat, Natriumäthylat usw.

Die Isolierung des Reaktionsproduktes aus dem Reaktionsgemisch kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen, z. B. durch Aufnehmen des letzteren in Wasser, Ansäuern und Extrahieren mit einem Lösungsmittel, wie Chloroform oder Äther.

Die Überführung der Verbindung I in Phloroglucin kann nach an sich bekannten Methoden der sauren Ätherspaltung,

also z. B. unter der Einwirkung von Halogenwasserstoffsäuren, siehe A. Mc. Killup, Synth. Comm. 4 (1), 35 (1974), oder durch Erhitzen mit Pyridinhydrochlorid auf 200 bis 220° C, siehe Prey, Chem. Ber. 74, 1219, 1222 (1941) durchgeführt werden.

Eine allfällig vorhandene Estergruppierung R' in der Verbindung I kann, falls erforderlich, durch kurzes Erhitzen in alkalischem Milieu, z. B. in 2n NaOH auf 100° C, vollständig abgespalten werden, siehe z. B. Kirk-Othmer, Encycl. Chem. Technol. (2. Aufl.) 16, 208 (1968). In vielen Fällen wird unter den alkalischen Reaktionsbedingungen spontane Abspaltung der Gruppe R' beobachtet.

Die Ausgangsmaterialien der Formel II können, soweit sie nicht bekannt sind, nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Beispiel 1

a) 5 g Triacetsäure- δ -lacton-methyläther und 9,7 g pulverisiertes Natriumäthylat werden in 100 ml Xylol suspendiert und unter Stickstoffatmosphäre und Rühren drei Stunden bei Rückflusstemperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wird nach Erkalten auf 200 ml Wasser gegeben und mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wird angesäuert und dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Man erhält auf diese Weise 5,5 g einer halbkristallinen Masse, welche neben Lösungsmittelresten Phloroglucin-monoäthyläther (Ausbeute 79%) enthält. NMR (DMSO, 60 MHz) 3,61/s 3H (OCH₃); 5,82/Sb 3 H (aromatische H); 9,2/Sb 2H (OH). Dieselben Ergebnisse werden erhalten, wenn anstelle von Xylol Naphthalin oder Cymol als Lösungsmittel verwendet wird und/oder wenn anstelle von Natriumäthylat Lithiumäthylat eingesetzt wird.

b) 2 g Phloroglucin-monoäthyläther werden in 100 ml konzentrierter Salzsäure (35%) während 2 Tagen bei Zimmertemperatur gerührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit wässriger Sodalösung teilweise neutralisiert (pH 2–3), das ausgefallene Kochsalz abfiltriert und das Filtrat während 18 Stunden im Kutscher-Steucl-Extraktor mit 150 ml Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt; er ergibt 1,4 bis 1,55 g (86 bis 95%) Phloroglucin, welche aus Wasser umkristallisiert einen Schmelzpunkt von 209–210° C aufweisen. Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

144 g Triacetsäurelacton [N. Collie, J. Chem. Soc. 59, 607 (1891)] und 80 g wasserfreie Soda werden in 1,4 Liter Aceton suspendiert und zusammen mit 144 g Dimethylsulfat 2 Stunden rückflüssiert. Die erkaltete Lösung wird filtriert, mit 500 ml Aceton nachgewaschen und eingengt. Das erhaltene kristalline Rohprodukt wird in 300 ml Wasser umkristallisiert und am Vakuum getrocknet. Ausbeute 120 g (75%) Triacetsäure- δ -lactonmethyläther, Smp. 87–88° C. Unter Verwendung von Diäthylsulfat wird auf dieselbe Weise der Äthyläther erhalten.

Beispiel 2

3,2 g Natrium werden bei Rückflusstemperatur in 100 ml Isopropanol gelöst, was 2 Stunden erfordert. Darauf werden 5 g Triacetsäure- δ -lacton-methyläther zugegeben. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der feste Rückstand weitere 30 Minuten auf 185° C erhitzt. Die Masse wird nach Erkalten in 175 ml Wasser aufgenommen, angesäuert und dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten und getrockneten Ätherfraktionen wurden eingengt und ergeben 5,9 g eines zähen Öles, welches 77% eines Gemisches von Phloroglucin-mono-methyl- resp. -isopropyläther im Verhältnis ca. 1:1 (83% Ausbeute) enthält. Die einzelnen Komponenten werden chromatographisch auf Kieselgel mittels Benzol + 5% Äther

aufgetrennt. In einem weiteren Versuch wird das Gemisch der beiden Äther gemäss Beispiel 1b) zu Phloroglucin gespalten.

Dasselbe Gemisch der Äther resultiert, wenn 11,4 g Natriumisopropylat und 5 g Triacetsäurelacton-methyläther in 100 ml Tetrahydrofuran suspendiert werden und die eingengte Masse 30 Minuten auf 185° C erhitzt wird.

Beispiel 3

8 g Natrium werden in 100 ml 2-Äthoxyäthanol gelöst und das Gemisch am Hochvakuum eingengt und getrocknet bei 140° C/0,04 Torr. 16,3 g (145 mMol) dieses Salzes werden zusammen mit 5 g (35,7 mMol) Triacetsäurelacton-methyläther in 100 ml Xylol suspendiert und während 30 Minuten unter Stickstoffatmosphäre bei Rückflusstemperatur gehalten. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird mit 200 ml Wasser extrahiert und die wässrige Phase zweimal mit Äther gewaschen. Nun wird auf pH 2 angesäuert und mit CH₂Cl₂ dreimal extrahiert. Durch Einengen der CH₂Cl₂-Phasen erhält man 3,9 g (78%) Phloroglucin-monomethyläther. NMR: (DMSO, 60 MHz) 1,27/Triplet 3H (J = 3,5 Hz) (Äthylgruppe); 3,90/Quat. 2H (J = 3,5 Hz) (Oxymethylen); 5,84/Sb 3H (aromatische H); 9,2/Sb 2H (OH). Dieselben Resultate (Ausbeute 70%) werden bei Verwendung von Natriumbenzylalkoholat anstelle von 2-Äthoxyäthanolat erhalten.

Die Überführung in Phloroglucin erfolgt gemäss Beispiel 1b).

Beispiel 4

Zu 10 g Triacetsäurelacton und 10 g Soda in 120 ml Dimethylsulfoxyd werden unter Kühlung 23,8 g Propargylbromid getropft und das Reaktionsgemisch hierauf 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Äther aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Der flockige Niederschlag wird abfiltriert und die Ätherphase über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Filtrat (4,7 g) und Rückstand (6,1 g) erweisen sich als reinen Triacetsäurelacton-3-O-propargyläther (Smp. 150–151° C), Ausbeute 83%.

In analoger Weise wird unter Verwendung von Benzylbromid Triacetsäurelacton-3-O-benzyläther erhalten (Smp. 91,5–92° C).

3 g Triacetsäurelacton-3-O-benzyläther werden zusammen mit 2,9 g (4 Äquivalenten) Li-Äthylat in 60 ml Cumol suspendiert und während vier Stunden rückflüssiert. Darauf wird wie gemäss Beispiel 1 aufgearbeitet. Man erhält 1,5 g zähflüssigen Phloroglucin-monoäthyläther (71% der Theorie), welcher wie oben angegeben (Beispiel 1) zu Phloroglucin hydrolisiert werden kann.

Die Überführung des oben beschriebenen Propargyläthers in Phloroglucin erfolgt analog.

Beispiel 5

a) 5 g 2-Carbäthoxy-triacetsäurelacton (E. Suzuki, H. Sekizaki & S. Inone, Synthesis 1975, 652) werden zusammen mit 3,6 g Dimethylsulfat und 1,6 g KOH-Pulver in 100 ml Aceton 40 Stunden rückflüssiert. Der Rückstand wird in 20 ml heissem Wasser mit Aktivkohle behandelt und darauf dreimal mit je 20 ml CHCl₃ extrahiert. Die CHCl₃-Phase wird eingengt und in Methanol umkristallisiert. Ausbeute 2,7 g = 51% (Smp. 137–139° C) der Verbindung der Formel II mit R = OCH₃, R' = COOC₂H₅.

b) 1,1 g Natrium werden in 5 ml Äthanol gelöst und das Gemisch zu einer Lösung von 2,5 g des obigen Äthers II in 50 ml Äthanol gegeben. Unter Normaldruck wird Äthanol aus der braunen Reaktionslösung abdestilliert und der Rückstand während 30 Minuten auf 185° C erhitzt. Das erkaltete Produkt wird mit 50 ml Wasser versetzt, zweimal mit je 20 ml Äther

gewaschen, mit 10%iger H_2SO_4 angesäuert und dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die sauren Ätherfraktionen werden über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Man erhält 1,2 g (65% der Theorie) eines braunen Öls von Phloroglucinmono-

äthyläther. Dieses Produkt wird gemäss Beispiel 1b) zu Phloroglucin umgesetzt. Bei Verwendung von Na-tert-butylat in Toluol statt Natriumäthylat in Äthanol erhält man den Phloroglucinmonomethyläther.