

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

66013

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 13.X.1967 (P 123 011)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 10.X.1972

Kl. 12o,25

MKP C07c 49/27

UKD

Współtwórcy wynalazku: Hans Schick, Gerhard Lehmann, Günter Hilgetag

Właściciel patentu: Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin (Niemiecka Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania cykloalkanodionów-1,3

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania cykloalkanodionów-1,3, zwłaszcza cyklopentandionów-1,3 lub cykloheksandionów-1,3, podstawionych w pozycji 2.

Początkowy człon szeregu 2-alkilocyklopentanodionowego-1,3, jakim jest 2-metylocyklopentanodion-1,3 M. Orchin i L. W. Butz otrzymali na drodze kondensacji szczawianu etylu z ketonem metyloetylowym, w wyniku której uzyskano związek pośredni 2-metylocyklopentantrion-1,3,4, który następnie poddano katalitycznemu uwodornieniu.

Lepszym sposobem wytwarzania 2-metylocyklopentanodionu-1,3 z 2-metylocyklopentanotrienu-1,3,4 jest metoda oparta na redukcji semikarbazonu wymienionego trionu, według Wolff-Kischnera, odkryta przez Ch. Sannie'go i J. J. Panouse'a. Redukcja tego trionu według Clemmensen'a prowadzi również do otrzymania 2-metylocyklopentanodionu-1,3. H. Smith zasadniczo na tej samej drodze otrzymał 2-alkilocyklopentanodiony-1,3 poprzez redukcję semikarbazonów 2-alkilocyklopentanotrienu-1,3,4 według Wolffa-Kischnera. Natomiast R. Bucourt, A. Pierdet i G. Costerousse opracowali inny sposób wytwarzania 2-metylocyklopentanodionu-1,3 a mianowicie na drodze kondensacji propionylbursztynianu etylu z trzeciorzędowym butylanem sodowym albo potasowym, z równoczesną cyklizacją.

Jako inny sposób wytwarzania 2-alkilocyklopentano i 2-alkilocykloheksanodionu-1,3 zaproponowa-

2

no metodę opartą na dwuacylowaniu enolowych grup octanowych ketonów albo aldehydów aktywnymi pochodnymi kwasu bursztynowego lub glutarowego w warunkach reakcji Friedel Crafts'a. Ogólnie biorąc, sposób wytwarzania 2-alkilocykloheksanodionów-1,3 opiera się na C-alkilacji cykloheksanodionu-1,3.

Podane powyżej sposoby postępowania są obarczone następującymi wadami: Synteza 2-metylocyklopentanodionu-1,3 według metody Ch. Sannie'go i J. J. Panousse'a jest procesem wielostopniowym. Kondensacja szczawianu etylu z ketonem metyloetylowym w celu otrzymania estru etylowego kwasu 4-metylo-2,3,5-trójketocyklopentylgliksylowego wymaga stosowania alkoholu sodowego jako środka kondensującego. Redukcja 3-metylocyklopentanotrienu-1,2,4 otrzymanego według Wolffa-Kischnera, z estru kwasu gliksalowego przez zmydlenie kwasem solnym, wymaga stosowania semikarbazynu albo hydrazyny. Całkowita wydajność 2-metylocyklopentanodionu-1,3 w odniesieniu do szczawianu etylu wynosi tylko około 35%.

Sposób podany przez H. Smitha, oparty na syntezie 2-alkilocyklopentanodionu-1,3 umożliwia wprawdzie ominięcie wyodrębniania produktów przejściowych, jednak wymaga również stosowania alkoholu sodowego jako środka kondensującego i semikarbazynu przy redukcji Wolffa-Kischnera. Wydajność procesów wynosi 30—40%.

Sposób oparty na cyklizacji propionylbursztynianu etylowego do 2-metylocyklopentanodionu-1,3 według R. Bucourt'a, A. Pierdet'a i G. Costerousse'a daje wprawdzie wydajność około 70%, jednak ujemną cechą tego sposobu są trudności, związane z otrzymywaniem propionylbursztynianu etylu, będącego związkami wyjściowym. Synteza 2-alkilocyklopentanodionów-1,3, w której jako substancje wyjściowe stosuje się ketony albo aldehydy, jest związana z obecnością łańcucha w cząsteczce.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu syntezy związków cykloalkanodionowych-1,3, zwłaszcza cyklopentanodionów-1,3 lub cykloheksandionów-1,3 podstawionych w pozycji 2, stosowanych do wyrobu środków leczniczych. Związki te wytwarza się zgodnie z wynalazkiem na drodze reakcji kwasów karboksylowych z aktywnymi pochodnymi kwasów dwukarboksylowych, na przykład z dwuhalogenkami kwasów dwukarboksylowych, lub przez reakcję czynnych pochodnych kwasów karboksylowych, na przykład halogenków kwasów karboksylowych, z kwasami dwukarboksylowymi w obecności katalizatorów typu Friedel-Craftsa, np. chlorku glinowego i ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym. Związki te można również otrzymywać przez reakcję czynnych pochodnych kwasów karboksylowych, na przykład chlorków kwasów karboksylowych, albo bezwodników kwasów karboksylowych, z czynnymi pochodnymi kwasów dwukarboksylowych, na przykład z halogenkami kwasów dwukarboksylowych, albo z bezwodnikami kwasów dwukarboksylowych i w obecności katalizatorów typu Friedela-Craftsa, np. chlorku glinowego i ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym.

Cykloalkanodiony-1,3 zwłaszcza cyklopentanodion-1,3 lub cykloheksandion-1,3 podstawione w pozycji 2-, zgodnie z wynalazkiem można również otrzymać, jeżeli mieszaninę kwasu karboksylowego i kwasu dwukarboksylowego, uprzednio wstępnie potraktowaną chlorkiem tionylu albo bromkiem tionylu, poddaje się reakcji w obecności katalizatorów Friedel-Craftsa, np. chlorku glinowego i ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym. Stosowanie właściwego rozpuszczalnika, takiego jak nitrometan, nitrobenzen albo 1,2-dwuchloroetan, wpływa korzystnie na wydajność procesu. Reakcję można jednak również przeprowadzić bez zastosowania rozpuszczalnika.

Ponieważ w sposobie według wynalazku stosuje się kwasy karboksylowe i dwukarboksylowe lub ich łatwo dostępne pochodne, przeto wynalazek stanowi prosty i tani sposób prowadzenia syntezy cykloheksandionów-1,3, szczególnie podstawionych w pozycji 2.

Poniżej podane przykłady stanowią objaśnienie wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 2-metylocyklopentanodion-1,3. Do roztworu 32,0 g (0,24 mola) sublimowanego chlorku glinowego i 30 ml bezwodnego nitrometanu dodaje się w czasie jednej minuty w atmosferze azotu 14,8 g (0,2 mola) kwasu propionowego i 15,5 g (0,1 mola) dwuchlorku kwasu bursztynowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 80°C w ciągu 3 godzin, następnie chłodzi do temperatury około 10°C i wlewa na 60 g lodu, zachowując zewnętrzne

chłodzenie. Wytrącony 2-metylocyklopentanodion-1,3 o barwie brunatnej odsącza się, następnie przemycza 10 ml zimnej wody i przekrystalizowuje z wody z dodatkiem węgla aktywowanego.

Przesącza uzyskany po odsączeniu surowego produktu, po oddestylowaniu nitrometanu, ogrzewa się do wrzenia wraz z węglem aktywnym, odsącza i poddaje ekstrakcji ciągłej eterem. Po odparowaniu eteru do objętości 100 ml krystalizuje 2-metylocyklopentanodion-1,3. Otrzymuje się 4,25 g produktu, co stanowi 38% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu wynosi 214–216°C. Stosując zamiast nitrometanu bezwodny 1,2-dwuchloroetan uzyskuje się 3,85 g produktu (34% wydajności teoretycznej).

Przykład II. 2-metylocyklopentanodion-1,3. Do 32,0 g (0,24 mola) sublimowanego chlorku glinowego wkrapla się w atmosferze azotu w czasie 15 minut 14,8 g (0,2 mola) kwasu propionowego i bezpośrednio potem ogrzewa mieszaninę reakcyjną w temperaturze 50°C w ciągu 15 minut. Następnie w ciągu 40 minut dodaje się 31 g (0,2 mola) dwuchlorku kwasu bursztynowego i ogrzewa mieszaninę reakcyjną w temperaturze 100°C w czasie 20 minut. Po ochłodzeniu skrzepniętą masę rozpuszcza się w 60 ml wody i wytrącony ciemnobrunatny osad 2-metylocyklopentanodionu-1,3 odsącza się, przemycza wodą i przekrystalizowuje z wody z dodatkiem węgla aktywowanego. Otrzymuje się 0,45 g produktu, co stanowi 2% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu wynosi 214–216°C.

Przykład III. 2-etylocyklopentanodion-1,3. Do roztworu 32,0 g (0,24 mola) sublimowanego chlorku glinowego w 30 ml bezwodnego nitrometanu dodaje się w atmosferze azotu 17,6 g (0,2 mola) kwasu masłowego i 15,5 g (0,1 mola) chlorku kwasu bursztynowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 80°C w czasie 3,5 godzin, po czym chłodzi do temperatury 10°C i wlewa na 60 g lodu. Wytrącony osad 2-etylocyklopentanodionu-1,3 o barwie brunatnej przekrystalizowuje się z wody z dodatkiem węgla aktywowanego. Otrzymuje się 3,64 g produktu, co stanowi 29% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu wynosi 176–177°C.

Przykład IV. 2-metylocykloheksandion-1,3. Do roztworu 32,0 g (0,24 mola) sublimowanego chlorku glinowego w 30 ml bezwodnego nitrometanu wkrapla się w czasie 1 minuty, w atmosferze azotu, 14,8 g (0,2 mola) kwasu propionowego i 16,9 g (0,1 mola) dwuchlorku kwasu glutarowego. Bezpośrednio po zakończeniu wkrapiania mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 80°C w czasie 3 godzin, po czym chłodzi do temperatury około 10°C i zachowując zewnętrzne chłodzenie wlewa na 60 g lodu. Wytrącony osad 2-metylocykloheksandionu-1,3 odsącza się i przekrystalizowuje z wody z dodatkiem węgla aktywnego. Otrzymuje się 5,0 g produktu, co stanowi 40% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu wynosi 204–206°C.

Przykład V. 2-metylocyklopentanodion-1,3. Do ochłodzonej zawiesiny 11,8 g (0,1 mola) kwasu bursztynowego w 18,5 g (0,2 mola) chlorku propionylowego w 30 ml bezwodnego nitrometanu dodaje się mieszając w atmosferze azotu 32,0 g (0,24 mola) sublimowanego chlorku glinowego. Po zakończeniu

pierwszej, gwałtownej reakcji ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w temperaturze 80°C w czasie 3 godzin, po czym chłodzi do temperatury 10°C i zachowując zewnętrzne chłodzenie wlewa na 60 g lodu. Postępując dalej w sposób opisany w przykładzie I, otrzymuje się 5,1 g produktu, co stanowi 45% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu wynosi 214—216°C. Jeżeli zamiast nitrometanu stosuje się 1,2-dwuchloroetan, wówczas otrzymuje się 3,6 g 2-metylocyklopentandionu-1,3, co stanowi 32% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. 2-metylocyklopentandion-1,3. Do roztworu 32,0 g (0,24 mola) sublimowanego chlorku glinowego w 30 ml bezwodnego nitrometanu dodaje się w ciągu 1 minuty, w atmosferze azotu, 18,5 g (0,2 mola) chlorku propionylowego i 15,5 g (0,1 mola) dwuchlorku kwasu bursztynowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 80°C w czasie 3 godzin, po czym chłodzi do temperatury około 10°C i wlewa na 60 g lodu. Dalsza przeróbka przebiega według sposobu podanego w przykładzie I. Otrzymuje się 1,25 g 2-metylocyklopentandionu-1,3, co stanowi 11% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu wynosi 214—216°C.

Przykład VII. 2-metylocyklopentandion-1,3. Do roztworu 10,0 g (0,1 mola) bezwodnika kwasu bursztynowego i 18,5 g (0,2 mola) chlorku propionylu w 30 ml nitrometanu dodaje się w atmosferze azotu, 32,0 g (0,24 mola) sublimowanego chlorku glinowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 80°C w czasie 3 godzin, po czym chłodzi do temperatury około 10°C i następnie wlewa na 60 g lodu. Dalszą obróbkę prowadzi się według sposobu, podanego w przykładzie I. Otrzymuje się 0,83 g 2-metylocyklopentandionu-1,3, co stanowi 7% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu wynosi 214—216°C.

Przykład VIII. 2-metylocyklopentandion-1,3. Mieszaninę 11,8 g (0,1 mola) kwasu bursztynowego, 14,8 g (0,2 mola) kwasu propionowego, 23,8 g (0,2 mola) chlorku tionylu i 30 ml nitrometanu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w czasie 3 godzin, po czym chłodzi do temperatury około 20°C i po dodaniu 32,0 g (0,24 mola) sublimowanego chlorku glinowego ogrzewa w temperaturze 80°C w czasie 3 godzin. Po ponownym ochłodzeniu wlewa się mieszaninę na 60 g lodu, zachowując chłodzenie. Postępując dalej w sposób opi-

sany w przykładzie I, otrzymuje się 3,1 g 2-metylocyklopentandionu-1,3, co stanowi 28% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu wynosi 214—216°C.

Przykład IX. 2-metylocyklopentandion-1,3. Do zawiesiny 320 g (2,4 mola) sublimowanego chlorku glinowego w 300 ml bezwodnego nitrobenzenu dodaje się 231 g (2,5 mola) chlorku propionylu i 118 g (1 mol) kwasu bursztynowego, zabezpieczając przed dostępem wilgoci i chłodząc. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 80°C w czasie 3 godzin, po czym chłodzi do temperatury 10°C i wlewa na 600 g lodu. Po ochłodzeniu do temperatury około 0°C odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem surowy 2-metylocyklopentandion-1,3, przemywa go małą ilością zimnej wody i przekrystalizowuje z dodatkiem węgla aktywnego. Przesącz po oddzieleniu produktu surowego rozdziela się na fazę wodną i na fazę organiczną. Wodną fazę ogrzewa się do wrzenia z węglem aktywnym, sączy i poddaje ciągłej ekstrakcji eterem. Po zagęszczeniu ekstraktu eterowego krystalizuje druga frakcja produktu 2-metylocyklopentandionu-1,3. Otrzymuje się 62 g produktu pierwszego rzutu i 5 g drugiego rzutu, co stanowi 55 względnie 60% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu wynosi 214 do 216°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania cykloalkanodionów-1,3, zwłaszcza cyklopentandionów-1,3 lub cykloheksandionów-1,3 podstawionych w pozycji 2, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się kwasy karboksylowe i czynne pochodne kwasów dwukarboksylowych, albo czynne pochodne kwasów karboksylowych i kwasy dwukarboksylowe, lub czynne pochodne kwasów karboksylowych i czynne pochodne kwasów dwukarboksylowych, lub też mieszaninę kwasu karboksylowego z kwasem dwukarboksylowym poddaną uprzednio wstępnej obróbce chlorkiem tionylu, albo bromkiem tionylu, prowadząc tę reakcję w obecności katalizatorów typu Friedel-Craftsa i ewentualnie w środowisku organicznego rozpuszczalnika.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako czynne pochodne kwasów dwukarboksylowych i jako czynne pochodne kwasów karboksylowych stosuje się zwłaszcza ich halogenki lub bezwodniki.