

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94247

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.12.74 (P. 178604)

Pierwszeństwo: 17.12.73 Wielka
Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 69/14
C07c 49/00

Int. Cl.². C07C 69/14
C07C 49/00

CZYTELNIA

Biuro Patentowe
Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: —

Uprawniony z patentu: Lilly Industries Limited,
Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania α -acyloksyketonów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania α -acyloksyketonów o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 są jednakowe albo różne i oznaczają grupy alkilowe o 1–4 atomach węgla, grupy hydroksyalkilowe o 1–4 atomach węgla, grupy acyloksyalkilowe o 3–6 atomach węgla, grupy cykloalkilowe o 3–10 atomach węgla albo grupy fenyłowe, ewentualnie podstawione.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stanowią produkty wyjściowe do wytwarzania farmakologicznie czynnych pochodnych oksazolu.

Określenie „grupa alkilowa o 1–4 atomach węgla” oznacza grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającą 1–4 atomów węgla, np. grupę metylową, etylową, izopropylową, n-butyłową, izobutyłową lub III-rz.-butylową, określenie „grupa hydroksyalkilowa o 1–4 atomach węgla” i „grupa acyloksylo-owa o 3–6 atomach węgla” oznacza wymienione wyżej grupy alkilowe podstawione grupami hydroksylowymi lub acyloksylowymi, określenie „grupa cykloalkilowa o 3–10 atomach węgla” oznacza nasycone grupy pierścieniowe o 3–10 atomach węgla, w pierścieniu, np. grupę cyklopropylową, cyklobutyłową, cykloheksylową, cyklooktyłową lub adamantylową, a określenie „ewentualnie podstawiona grupa fenyłowa” oznacza grupy fenyłowe ewentualnie zawierające jeden lub większą liczbę podstawników, takich jak atomy chlorowców, grupy trójfluorometylowe, metylowe, metoksyłowe lub nitrowe.

Korzystnie R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru lub grupy alkilowe o 1–4 atomach węgla, ale gdy R^1 i/ albo R^2 oznaczają grupy cykloalkilowe, wówczas korzystnie zawierają one najwyżej 8 atomów węgla.

Związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, a R^2 oznacza atom wodoru, są związkami znanymi, natomiast pozostałe są związkami nowymi.

Sposób wytwarzania α -hydroksyketonów jest znany np. z publikacji J. Russ Chem. Soc. 59, 39(1927), ale sposobem tym zawsze otrzymuje się mieszaniny związków izomerycznych, których rozdzielanie jest kłopotliwe.

Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie związków o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, z wykluczeniem procesów tautomerii, prowadzących do powstawania niepożądanych pro-

duktów. Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się przez hydrolizę związków o ogólnym wzorze 4, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, przy czym hydrolizę tę prowadzi się w obecności jonu rtęciowego, korzystnie w środowisku rozpuszczalnika i w atmosferze obojętnego gazu.

Zgodnie z wynalazkiem można stosować dowolne źródła jonów rtęciowych a korzystnie stosuje się chlorek rtęciowy. Reakcję prowadzi się korzystnie w ten sposób że związek o wzorze 4 rozpuszcza się w rozpuszczalniku, np. w acetonitrylu i otrzymany roztwór dodaje mieszając do zawiesiny chlorku rtęciowego i węglanu kadmu w acetonitrylu z wodą i miesza w temperaturze 50–60°C w atmosferze obojętnego gazu, np. azotu. Związek o wzorze 1 wyosobnia się przez usunięcie rozpuszczalnika i ekstrakcją pozostałości np. mieszaniną benzenu z chloroformem, odparowanie rozpuszczalników z wyciągu i destylację pozostałości.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze 4, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, są związkami nowymi i wytwarza się je korzystnie w ten sposób, że w pierwszym stadium procesu aldehyd o wzorze R^2CHO , w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z 2-lito-1,3-dwutianem o wzorze 2, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze 3, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, acyluje się.

Związki o wzorze 2 wytwarza się np. w ten sposób, że odpowiednio podstawiony 2- R^1 -1,3-dwutian poddaje się reakcji alkilolitem, np. butylolitem, w temperaturze np. –20°C do –40°C, w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak czterowodorofuran lub heksan albo ich mieszaniny. Reakcja trwa zwykle 1–2 godzin. Do otrzymanego roztworu związku o wzorze 2 w temperaturze –20°C do –40°C dodaje się powoli roztwór aldehydu o wzorze R^2CHO w rozpuszczalniku, np. w czterowodorofuranie, po czym mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 1–16 godzin. Otrzymany związek o wzorze 3 acyluje się w znany sposób, przy czym rodzaj środka acylującego nie ma istotnego znaczenia, tak jak nie ma on i w związkach o wzorze 1, ponieważ przy wspomnianym na wstępie przetwarzaniu tych związków w pochodne oksazolu grupa acylowa zostaje usunięta. Z tych też względów zwykle acyluje się za pomocą bezwodnika octowego. Proces acylowania prowadzi się przeważnie w temperaturze pokojowej, w odpowiednim rozpuszczalniku, np. takim jak pirydyna. Reakcja trwa około 16 godzin, po czym odparowuje się rozpuszczalnik i nadmiar środka acylującego, otrzymując związek o wzorze 4.

Przykład I. Roztwór 26 g 2-cykloheksylo-1,3-dwutianu w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu chłodzi się do temperatury –30°C i dodaje równoważną ilość n-butylolitu w heksanie. Po dalszym mieszaniu w temperaturze –30°C trwającym 2 godziny dodaje się porcjami 4 g paraformaldehydu, po czym miesza się w ciągu 13 godzin, podwyższając temperaturę do 20°C, następnie dodaje się wody, produkt ekstrahuje eterem. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 31 g produktu w postaci bezbarwnego oleju. Produkt ten w ilości 30 g rozpuszcza się w 100 ml pirydyny i acetyluje bezwodnikiem kwasu octowego w czasie 13 godzin, w temperaturze pokojowej. Po usunięciu rozpuszczalnika i nadmiaru bezwodnika kwasu octowego pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się oleistą pozostałość, z której po destylacji w temperaturze 138–141°C przy ciśnieniu 1 mm Hg otrzymuje się 18,8 g produktu.

18,5 g otrzymanego 2-cykloheksylo-2-acetoksymetylo-1,3-dwutianu rozpuszcza się w mieszaninie 400 ml acetonitrylu i 10 ml wody, po czym otrzymany roztwór dodaje się do zawiesiny 38,4 g chlorku rtęciowego i 23 g węglanu kadmowego w 200 ml acetonitrylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu 30 godzin w temperaturze 50°C, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przemywa się benzenem i chloroformem. Po usunięciu rozpuszczalników z ekstraktu, a następnie destylacji na łaźni powietrznej w temperaturze 150°C i ciśnieniu 0,5 mm Hg, otrzymuje się 9,7 g (78%) 2-acetoksyacetylocykloheksanu o temperaturze topnienia 32–34°C

Analiza elementarna: dla wzoru $C_{10}H_{16}O_3$

obliczono C – 65,3% H – 8,75%

oznaczono: C – 65,0%, H – 8,85%

Podobnym sposobem otrzymuje się następujące związki.

1-acetoksybutanon-2 o temperaturze wrzenia 56–58°C/2 mm Hg

1-acetoksyheksanon-2 o temperaturze wrzenia 60–65°C/1,5 mm Hg (temperatura topnienia około 28–30°C)

1-acetoksy-3-metylobutanon-2 o temperaturze wrzenia 110°/5 mm Hg (na łaźni powietrznej).

Zastrzeżenia patentowe

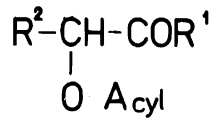
1. Sposób wytwarzania α -acyloksyketonów o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 są jednakowe albo różne i oznaczają grupy alkilowe lub hydroksyalkilowe o 1–4 atomach węgla, grupy cykloalkilowe o 3–10 atomach węgla, grupy acyloksyalkilowe o 3–6 atomach węgla lub grupy fenyłowe, ewentualnie podstawione, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie,

poddające się hydrolizie w obecności jonu rtęciowego.

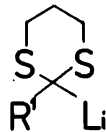
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako źródło jonu rtęciowego stosuje się chlorek rtęciowy.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że hydrolizę prowadzi się w atmosferze obojętnego gazu, takiego jak azot.

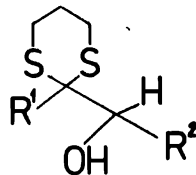
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że hydrolizę prowadzi się w środowisku acetonitrylu jako rozpuszczalnika.



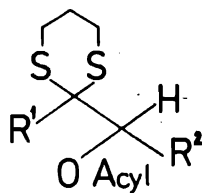
Wzdr 1



Wzdr 2



Wzdr 3



Wzdr 4