

PATENTSCHRIFT 140 035

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl. ³
(11)	140 035	(44)	06.02.80	3 (51) C 07 C 49/20 C 07 C 45/00 C 07 D 295/10
(21)	AP C 07 C / 209 392	(22)	29.11.78	
(31)	14703/77	(32)	01.12.77	(33) CH

-
- (71) siehe (73)
(72) Jeck, Rüdiger, Dr., CH
(73) Sandoz AG, Basel, CH
(74) Internationales Patentbüro Berlin, 102 Berlin, Wallstraße 23/24
-

(54) Verfahren zur Herstellung von Phenylbutenonen

(57) Diese Verbindungen haben entzündungshemmende Wirkung. Sie werden als Arzneimittel angewandt. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I hergestellt, worin beispielsweise R₁ Alkyl (1 bis 3 Kohlenstoffatome), R₂ Wasserstoff oder Halogen, R₃ Brom, Jod, Isobutyl usw. oder gegebenenfalls monosubstituiertes Phenyl oder eine Gruppe der Formel II bedeutet, worin R₄ und R₅ gleich oder verschieden sind und jeweils eine Alkylgruppe (1 bis 3 Kohlenstoffatome) sein können oder R₄ und R₅ zusammen einen der folgenden Reste bedeuten: -(CH₂)_n- (n=4 oder 5), -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(R₆)-CH₂-CH₂- (R₆=Wasserstoff oder Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen).
- Formeln I und II -

209 392

-1-

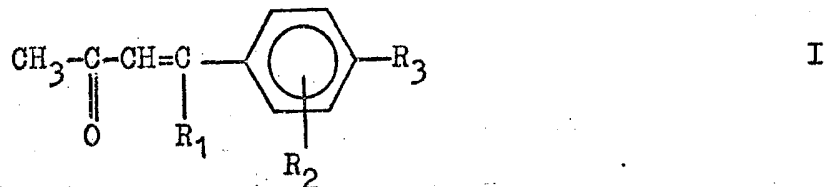
Berlin, d. 27. 3. 1979

AP C 07C/209 392

Verfahren zur Herstellung von PhenylbutenonenAnwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Phenylbutenonen.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Herstellung von Verbindungen der Formel I,



worin R_1 für Alkyl mit 1-3 Kohlenstoffatomen und R_2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom stehen, und R_3 Brom, Jod, Isobutyl, tert. Butyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen monosubstituiertes Phenyl, oder eine Gruppe der Formel II



bedeutet, worin entweder R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und jeweils für eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen stehen, oder R_4 und R_5 zusammen den Rest $-(\text{CH}_2)_n-$, worin

n für 4 oder 5 steht, den Rest $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, den Rest $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ oder den Rest $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_6)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, worin R_6 für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen steht, bedeutet.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen haben entzündungshemmende Wirkung und werden als Arzneimittel angewandt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus der DE-PS 1 199 252 ist bekannt, α, β -ungesättigte Ketone aus Ketoverbindungen und Schiff'schen Basen in Gegenwart von Lithium-organischen Verbindungen herzustellen. Dabei wird in der obigen Patentschrift erwähnt, daß sich die Lithium-organischen Verbindungen an die C=N-Doppelbindungen der Schiff'schen Basen addieren. Durch Hydrolyse dieser C=N-Addukte entstehen Amine.

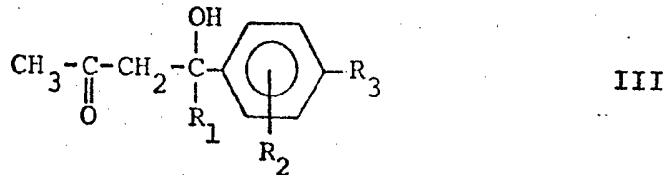
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines einfachen und wirtschaftlichen Verfahrens, mit dem Phenylbutenone in guter Ausbeute hergestellt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, geeignete Reaktionspartner unter Verwendung von Lithium-organischen Verbindungen, wie z.B. n-Butyllithium unter solchen Reaktionsbedingungen umsetzt, daß nicht C=N-Addukte, sondern β -Hydroxy-imine erhalten werden, die hydrolysiert und dehydratisiert α, β -ungesättigte Ketone liefern.

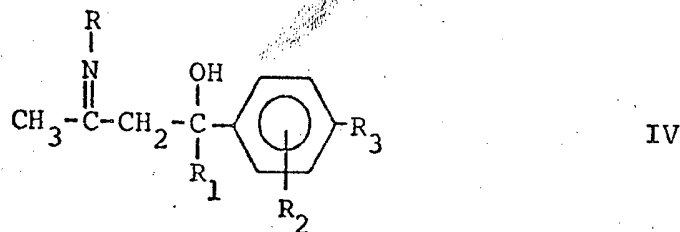
Erfindungsgemäss gelangt man zu Verbindungen der Formel I, indem man eine Verbindung der Formel III,



worin R_1 , R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, einer Wasserabspaltung unterwirft.

- 5 Die Wasserabspaltung erfolgt zweckmässigerweise mit Hilfe eines wasserabspaltenden Mittels, beispielsweise einer Säure, wie Schwefelsäure, Chlorwasserstoffsäure, Oxalsäure, Essigsäure, Benzolsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, in ein wässriges Lösungsmittelmedium, welches Wasser und ein mit
- 10 Wasser mischbares inertes organisches Lösungsmittel enthält, beispielsweise ein niederes Alkanol, wie Methanol, oder einen cyclischen Aether, wie Dioxan. Geeignete Temperaturen liegen beispielsweise zwischen 20 und 100° C.

- 15 Zu Verbindungen der Formel III kann man gelangen, indem man eine Verbindung der Formel IV,

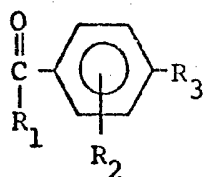


worin R_1 , R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, und R für Cyclohexyl oder Alkyl mit 1-8 Kohlenstoffatomen steht, hydrolysiert.

Die Hydrolyse kann mit einer Säure durchgeführt werden, z.B. in der oben für die Herstellung von Verbindungen der Formel I beschriebenen Weise. Die erhaltenen Verbindungen der Formel III lassen sich in an sich bekannter Weise isolieren und reinigen, sie können jedoch ohne Isolierung der Wasserabspaltung in situ zu den Verbindungen der Formel I unterworfen werden.

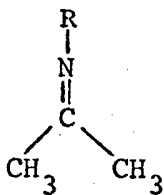
Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man Verbindungen der Formel IV hydrolysiert und dehydratisiert.

Die Verbindungen der Formel IV können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel V,



V

worin R_1 , R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel VI,



VI

worin R obige Bedeutung besitzt, in Gegenwart einer Lithium-organischen Verbindung umgesetzt oder mit einem Gemisch oder Reaktionsprodukt von einer Verbindung der Formel VI und einer Lithium-organischen Verbindung umgesetzt.

Die Umsetzung wird zweckmässigerweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem Aether, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, oder einem Kohlenwasserstoff, wie Hexan, und in einer inerten Gasatmosphäre durchgeführt. Geeignete Temperaturen liegen zwischen -70° und $+20^{\circ}$ C.

Als Lithium-organische Verbindungen können beispielsweise Methyllithium, n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumpiperidid, vorzugsweise n-Butyllithium, verwendet werden.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel IV können in an sich bekannter Weise isoliert und gereinigt werden, sie können jedoch ohne Isolierung in die Verbindungen der Formel I überführt werden, indem man sie in situ hydrolysiert und dehydratisiert.

Die Verbindungen der Formel I, die in Form von geometrischer Isomeren auftreten können, werden nach dem vorliegenden Verfahren überwiegend in trans-Form erhalten, z.B. in einem Ausmass von mindestens 90%, gewöhnlich mindestens 95%.

Die Verbindungen der Formeln V und VI sind entweder bekannt oder können in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I stellen bekannte Verbindungen dar und können z.B. als entzündungshemmende Mittel verwendet werden.

Von den Verbindungen der Formel I ist diejenige, in der R_1 für Methyl, R_2 für Wasserstoff und R_3 für Phenyl stehen, bevorzugt.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Beispiel: 2-(p-Biphenylyl)-2-penten-4-on

Zu einer auf -20°C gekühlten Lösung von 76,6 g N-Isopropyliden-cyclohexylamin in 230 ml Tetrahydrofuran werden unter Ausschluß von Luftsauerstoff bei -20°C 235 g einer 15 %-igen n-Butyllithiumlösung in Hexan zugetropft und 15 Minuten gerührt. Dann werden bei -20°C 98 g 4-Acetylbiphenyl hinzugefügt und das Reaktionsgemisch bei -20°C 2,5 Stunden gerührt. Sodann wird ein Gemisch von 160 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und 160 ml Wasser dazugegeben, wobei das [4-Hydroxy-4-(p-biphenylyl)-2-pentyliden]cyclohexylamin ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, in ein 40°C warmes Gemisch aus 335 ml Wasser, 300 ml Methanol und 28 ml Eisessig eingetragen und 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei man das 4-(p-Biphenylyl)-4-hydroxypentan-2-on vom Smp. $80-93^{\circ}\text{C}$ erhält.

Zu einer 70°C warmen Lösung von 104,2 g 4-(p-Biphenylyl)-4-hydroxypentan-2-on in wäßrigem Methanol tropft man 206 g ca. 65 %-ige Schwefelsäure hinzu und rührt die trübe Lösung 2,5 Stunden bei 75°C . Nach dem Abkühlen auf 25°C wird der erhaltene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser, verdünnter Natronlauge und erneut mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung vom Smp. $134-136^{\circ}\text{C}$ erhält.

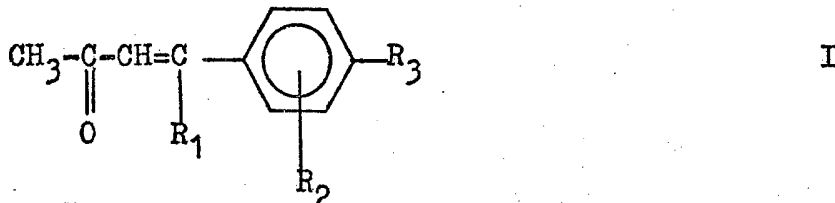
Beispiel 2:

Unter Verwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens und geeigneter Ausgangsverbindungen in ungefähr äquivalenten Anteilen gelangt man zu folgenden Verbindungen der Formel I, die überwiegend in trans-Form vorliegen:

- 5
- a) 2-(p-tert. Butylphenyl)-2-penten-4-on,
- b) 2-(p-Bromphenyl)-2-penten-4-on,
- c) 2-(p-Cyclohexyl-m-chlorphenyl)-2-penten-4-on,
10 Smp. 58-59° C,
- d) 2-(p-Isobutylphenyl)-2-penten-4-on, Oel,
Sdp. (0,02 mm Hg) 98-100° C,
- e) 4-(p-Biphenylyl)-3-hepten-2-on,
- f) 2-[p-(1'-Cyclohexenyl)phenyl]-2-penten-4-on,
- 15 g) 4-(p-Cyclohexylphenyl)-3-penten-2-on,
Sdp. 52-53° C,
- h) 4-(p-Biphenylyl)-3-hexen-2-on, Smp. 63° C,
- i) 2-(p-Morpholinophenyl)-2-penten-4-on in Form
seines Hydrochlorids,
- 20 j) 2-[p-(N-Methylpiperazinyl)phenyl]-2-penten-4-on
in Form seines Hydrochlorids und
- k) 2-[p-(3-Pyrrolinyl)phenyl]-2-penten-4-on,
Smp. 165-166° C.
-
-

Erfindungsanspruch

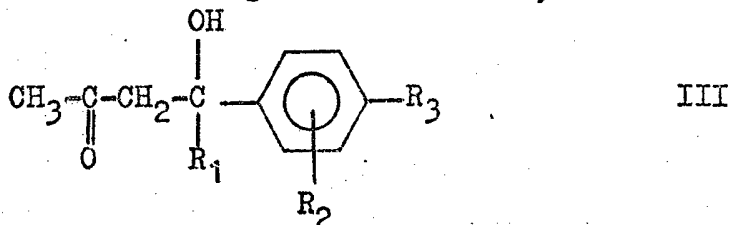
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



worin R_1 für Alkyl mit 1-3 Kohlenstoffatomen und R_2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom stehen, und R_3 Brom, Jod, Isobutyl, tert. Butyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen monosubstituiertes Phenyl, oder eine Gruppe der Formel II

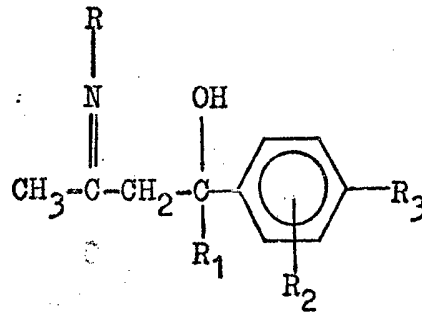


bedeutet, worin entweder R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und jeweils für eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen stehen, oder R_4 und R_5 zusammen den Rest $-(\text{CH}_2)_n-$, worin n für 4 oder 5 steht, den Rest $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, den Rest $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ oder den Rest $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_6)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, worin R_6 für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen steht, bedeutet, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel III,



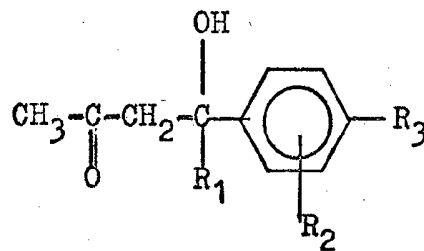
worin R_1 , R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, einer Wasserabspaltung unterwirft.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel IV,



IV

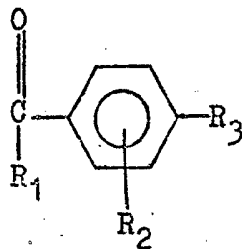
worin R_1 , R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, und R für Cyclohexyl oder Alkyl mit 1-8 Kohlenstoffatomen steht, hydrolysiert, und die erhaltene Verbindung der Formel III,



III

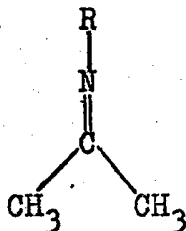
worin R_1 , R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, einer Wasserabspaltung unterwirft.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel V,



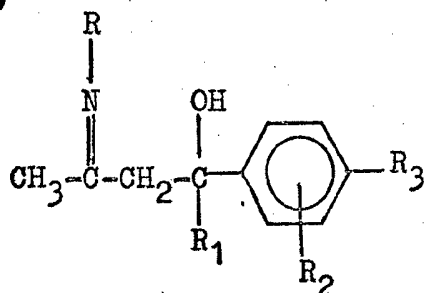
V

worin R_1 , R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel VI,



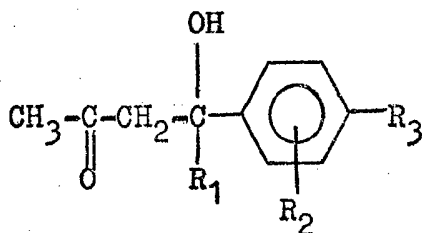
VI

worin R für Cyclohexyl oder Alkyl mit 1-8 Kohlenstoffatomen steht, in Gegenwart einer Lithium-organischen Verbindung umgesetzt oder mit einem Gemisch oder Reaktionsprodukt von einer Verbindung der Formel VI und einer Lithium-organischen Verbindung umgesetzt, die erhaltene Verbindung der Formel IV,



IV

worin R_1 , R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, und R obige Bedeutung besitzt, hydrolysiert, und die erhaltene Verbindung der Formel III,



III

worin R_1 , R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, einer Wasserabspaltung unterwirft.