

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48392

BIBLIOTEKA

Patent dodatkowy
do patentu

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Kl. 12 o 11

Zgłoszono: 08.I.1962 (P 98 018)

Pierwszeństwo: 20.I.1961 Francja

MKP C 07 d 5/06

Opublikowano: 5.IX.1964

UKD

Właściciel patentu: Rhône — Poulenc S. A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania γ -laktonu kwasu 2, 3-dwuhydroksy-1-cyklo- dodecenokarboksylowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania γ -laktonu kwasu 2,3-dwuhydroksy-1-cyklo-dodecenokarboksylowego.

Ten nowy związek o temperaturze topnienia 174—175°C, który może występować w postaci o wzorze 1 lub w odmianie tautomerycznej o wzorze 2 otrzymuje się z bardzo dobrą wydajnością, jeżeli poddać reakcji 2-ketocyklododekanokarboksylany alkilu, chlorowcowane w pozycji 1 lub 3, zwłaszcza bromowane, ze zdolnymi do reakcji kwasami.

Jako zdolne do reakcji kwasy można stosować albo mocne kwasy mineralne, takie jak kwas solny, kwas siarkowy w roztworze wodnym, na przykład kwas solny o gęstości 1,05—1,16 (20°C), lub kwas siarkowy o gęstości 1,25—1,70 (20°C), albo mocne kwasy organiczne, takie jak na przykład kwas p-toluenosulfonowy, bądź mocne kwasy organiczne w połączeniu ze słabymi kwasami organicznymi, takie jak na przykład mieszanina lodowatego kwasu octowego z kwasem p-toluenosulfonowym. Można poza tym stosować połączenia kwasów organicznych z ich zasadowymi solami, jak na przykład mieszaninę lodowatego kwasu octowego z bezwodnym octanem sodowym.

2

Zdolne do reakcji kwasy, stanowiące ośrodek reakcyjny, należy stosować w odpowiednio dużej ilości, wynoszącej minimum dwukrotną objętość ilości chlorowcowanego β -ketoestru. W przypadku mieszanin: kwas octowy — octan sodowy, stosuje się teoretycznie wymaganą ilość octanu albo nadmiar, który może wynosić do 200% w stosunku do chlorowcowanego β -ketoestru i do tej soli dodaje się kwasu octowego do całkowitego rozpuszczenia się, aby otrzymać stężoną mieszaninę octanu. Natomiast dodanie do kwasu octowego kwasu p-toluenosulfonowego w ilościach katalitycznych wystarcza według wynalazku do uzyskania dobrych wydajności laktonu.

Reakcję prowadzi się przez ogrzewanie mieszaniny do temperatury wrzenia, a zwłaszcza przy stosowaniu bromoketocyklododekanokarboksylanów alkilowych i związków kwaśnych, ogrzewa się do temperatury 80—150°C, w ciągu kilku godzin, po czym otrzymany w ten sposób γ -laktón przekształca się ewentualnie w sól metalu alkalicznego. Jeżeli operację prowadzi się w obecności rozcieńczonych kwasów mineralnych, to może nastąpić w trakcie ogrzewania lekka dekarboksylacja bromoketoestrów cykloalkanowych i po ekstrakcji ete-

rem produktu reakcji i oddzieleniu laktonu o wzorze 1 można wyosobnić małą, obojętną frakcję, składającą się zasadniczo z 2-bromocyklododekanonu.

Jeżeli stosować, jako kwaśne związki połączenia w rodzaju: lodowaty kwas octowy + kwas p-toluenosulfonowy albo lodowaty kwas octowy + bezwodny octan sodowy, to otrzymuje się, bezpośrednio po usunięciu kwasu octowego przez odparowanie pod próżnią, osad laktonu o wzorze 1 z wydajnością powyżej 80%.

Chlorowcoketocyklododekanokarboksylany alkilowe, stanowiące produkt wyjściowy w sposobie według wynalazku wytwarza się jako 1-bromo-2-ketocyklododekanokarboksylany alkilowe i 2-keto-3-bromocyklododekanokarboksylany alkilowe, które otrzymuje się z łatwością przez reakcję węglanu alkilowego z solą sodową cyklododekanonu i następne bromowanie w temperaturze zwykłej w rozpuszczalniku obojętnym w stosunku do bromu, takim jak na przykład eter, benzen, chloroform, przy użyciu jedynie teoretycznie potrzebnej ilości chlorowca. Jeżeli chce się otrzymać jedynie pochodną bromowaną w pozycji 1, to należy ją szybko wydzielić z ośrodka reakcyjnego, bo inaczej pod działaniem katalitycznym gazowego bromowodoru tworzącego się w czasie bromowania ulegnie izomeryzacji w 2-keto-3-bromocyklododekanokarboksylan alkilowy. Im dłuższy jest czas i im wyższa temperatura zetknięcia się z kwasem wodorowym, tym większa jest ilość pochodnej bromowanej w pozycji 3. Jeżeli otrzymuje się mieszaninę izomerów pochodnych bromowych, to można je rozdzielić, poddając mieszaninę klasycznym obróbkom, a zwłaszcza krystalizacji frakcjonowanej. Rozdział taki nie jest jednak konieczny, skoro te 2 izomery dają przy obróbce według wynalazku ten sam lakton o wzorze 1. γ -lakton kwasu 2,3-dwuhydroksy-1-cyklododecenokarboksylowego, otrzymany sposobem według wynalazku posiada właściwości żółciopędne i może być z tego powodu stosowany w lecznictwie.

Przytoczone przykłady, nie ograniczając wynalazku pokazują jak można go stosować w praktyce.

Przykład I. a) W kolbie 250 cm³ o okrągłym dnie, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i w licznik pęcherzyków gazowych, zawierający wodę barytową, umieszcza się 13,5 g 1-bromo-2-keto-cyklododekanokarboksylanu etylowego i 40 cm³ kwasu solnego o gęstości 1,11, po czym ogrzewa do temperatury wrzenia mieszaniny (około 107°C). Po kilku minutach ogrzewania można stwierdzić słabe wydzielanie się dwutlenku węgla. Utrzymuje się

ogrzewanie do tej samej temperatury, w ciągu 15 godzin. Po oziębieniu otrzymuje się produkt krystaliczny w zawiesinie w oleju. Ekstrahuje się eterem etylowym, przemywa 2 razy warstwę eterową kwaśnym węglanem sodowym dla wyekstrahowania produktu kwaśnego, frakcję eterową suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, po czym odparowuje eter. Otrzymuje się 2 g obojętnej frakcji, składającej się zasadniczo z 2-bromocyklododekanonu (temperatura wrzenia 90—97°C, 0,20 mm Hg). Produkt kwaśny rozpuszczony w kwaśnym węglanie sodowym przemywa się eterem i zakwasza przez dodanie rozcieńczonego kwasu solnego. Wytrąca się przy tym 7,5 g kwaśnego produktu, który po przekrystalizowaniu w mieszaninie metanolu z benzenem ma temperaturę topnienia 174—175°C.

Analiza elementarna produktu czystego i jego analiza spektrograficzna w podczerwieni i ultrafiolecie wskazują, że jest to γ -lakton kwasu 2,3-dwuhydroksy-1-cyklododecenokarboksylowego.

Ten kwaśny związek daje przez reakcję w temperaturze zwykłej ze stechiometrycznie obliczoną ilością wodorotlenku zasadowego, sole alkaliczne rozpuszczalne w wodzie.

b) Prowadząc reakcję dokładnie w takich samych warunkach, jak opisano pod a), lecz wychodząc z 31 g 2-keto-3-bromo-cyklododekanokarboksylanu etylowego i 100 cm³ kwasu solnego o gęstości 1,11 otrzymuje się 8 g frakcji obojętnej, która daje 5,15 g 2-bromo-cyklododekanonu i 12 g produktu kwaśnego, o temperaturze topnienia 174°C, przy czym produkt ten jest identyczny z poprzednio wyodrębnionym, przy zastosowaniu, jako substancji wyjściowej 1-bromo-2-keto-cyklododekanokarboksylanu etylowego.

Przykład II. a) W 100 cm³ kolbie kulistej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną rozpuszcza się w temperaturze wrzenia 8,2 g (0,1 mola) bezwodnego octanu sodowego w 45 g iodowatego kwasu octowego. Dodaje się w jednej porcji 16,65 g (0,05 mola) 2-keto-3-bromo-cyklododekanokarboksylanu etylowego, po czym mieszaninę reakcyjną umieszcza się pod chłodnicą zwrotną. Po kilku godzinach ogrzewania wytrąca się osad bromku sodowego. Mieszaninę utrzymuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 30 godzin, po czym odparowuje się pod próżnią kwas octowy, a pozostałość wrzuca się do wody. Otrzymany osad daje po przesączeniu 10,7 g kwaśnego produktu, który po potraktowaniu węglem kostnym i przekrystalizowaniu w mieszaninie metanolu z benzenem stanowi 10,1 g związku kwaśnego identycznego ze związkiem

otrzymanym w przykładzie I. (Wydajność 90%.)

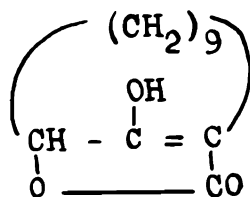
b) Powtarzając operację opisaną pod a) z zachowaniem tych samych warunków i takich samych ilości reagentów, lecz stosując jako substancję wyjściową 1-bromo-2-ketocyklododekanokarboksylan etylowy zamiast izomeru bromowanego w pozycji 3, otrzymuje się po krystalizacji 8,5 g surowego kwasu, który daje 8,1 g γ -laktonu kwasu 2,3-dwuhydroksy-1-cyklododecenokarboksylowego, w stanie czystym, o temperaturze topnienia 175°C.

Przykład III. W 250 cm³ kolbie kulistej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się 100 cm³ lodowatego kwasu octowego, 200 mg kwasu p-toluenosulfonowego i 23,5 g 1-bromo-2-keto-

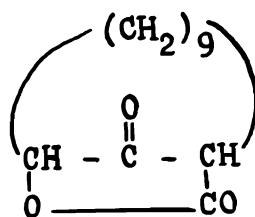
wody. Otrzymuje się osad, który po rozpuszczeniu w metanolu, po traktowaniu węglem kostnym, przesączeniu przez ziemię okrzemkową i odparowaniu metanolu daje 12,8 g γ -laktonu kwasu 2,3-dwuhydroksy-1-cyklododecenokarboksylowego, o temperaturze topnienia 175°C (wydajność 81%).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania γ -laktonu kwasu 2,3-dwuhydroksy-1-cyklododecenokarboksylowego, znamienny tym, że 1-chlorowco-2-keto-cyklododekanokarboksylan alkilowy lub 2-keto-3-chlorowco-karboksylan alkilowy albo mieszaninę estrów jednego lub drugiego rodzaju ogrzewa się w środowisku kwaśnym w temperaturze 80—150°C w ciągu kilku godzin, po czym otrzymany w ten sposób γ -lakton przekształca się ewentualnie w sól metalu alkalicznego.



WZÓR 1



WZÓR 2

