

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 190 389

A bejelentés napja: (22) 82. 05. 27.

(21) 1715/82

A bejelentés elsőbbsége: (33) CH: (32) 81. 05. 27 (31) (3473/81)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 10. 29.

Megjelent: (45) 1988. 06. 30.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₃
C 07 C 35/08



Feltaláló(k): (72)

dr. LEHKY Pavel, vegyész, Naters, CH

Szabadalmas: (73)

Lonza AG., Gampel/Wallis, CH

(54)

ELJÁRÁS DIMEDON ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány szerint az izoforont oldószerben oldják, majd ózonnal ózon-adduktummá alakítják, ezt sav és alkohol jelenlétében 20–150 °C-ra melegítik, a keletkező 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsavésztert elkülönítik és egy második lépésben vízmentes közegben alkálifém-alkohollal dimedonná reagáltatják. Amennyiben az izoforón feloldásához használt oldószer nem egyezik az észterező alkohollal, legkésőbb az ózon-adduktum képződése után az észterező alkoholt adagolják az elegyhez.

A találmány tárgya új eljárás dimedon előállítására izoforónból.

A dimedont a vegyipar számos termék – így gyógyászati hatóanyagok (3 775 435. számú és 3 823 164. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások), herbicid és peszticid hatású vegyületek (22 01 668. számú NSZK-beli közrebo-csátási irat, 3 976 785. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) és polimerizátumok (77 47949 sz. japán szabadalmi leírás) – előállításához intermediereként alkalmazza; a fototechnikában és az analitikában a dimedon finomvegyyszer.

A dimedon előállítására az irodalomból különböző módszerek ismeretesek. Ismert például olyan eljárás (Organic Syntheses, Coll. II, 200 (1943)), amely malonsav-etil-észterből és mezitil-kloridból indul ki. T. Henshall és munkatársai (J. Amer. Chem. Soc. 77, 6656 (1955)) a 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsav kénsavval végzett gyűrűzárása útján állították elő a dimedont. G. B. Payne (J. Org. Chem. 24, 719 (1959)) a dimedont izoforónból nyerte többlépcsős, bonyolult eljárás segítségével (lásd a csatolt reakcióvázatot).

Az ismert eljárásoknak különböző hátrányai vannak, például alacsony hozamok, a 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsav beszerezhetőségével kapcsolatos nehézségek, sok szervetlen melléktermék vagy – különösen Payne eljárása esetén – sok reakciólépés.

A találmány célja olyan eljárás, amellyel olcsó kiindulási anyagokból a dimedont nagy tisztaságban lehet előállítani anélkül, hogy szükséges volna a termék utólagos további tisztítása.

A találmány szerint a fenti célt úgy érjük el, hogy az izoforónból indulunk ki, ezt oldószerben feloldjuk, ózonnal ózonadduktummá alakítjuk, amelyet erős sav és legkésőbb az adduktum keletkezése után adagolt alkohol segítségével 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsavészter intermedierré alakítunk, az észtert elkülönítjük, majd második lépcsőben alkálifém-alkohollal dimedonná reagáltatjuk.

A találmány szerinti eljárás első lépését szakaszosan vagy folyamatosan hajthatjuk végre.

Az első lépés első része oldószer jelenlétében valósítható meg. Az oldószer lehet a 3,3-dimetil-5-oxo-hexán-savészternek megfelelő alkohol, de alkalmazhatunk szénhidrogéneket, halogénezett szénhidrogéneket, észtereket, így etil-acetátot stb. is. Amennyiben oldószerként az utóbbiakat alkalmazzuk, az ózonadduktum kialakítása után alkoholt kell adagolni, hogy az ózonadduktum észterre alkoholizálódhasson.

Az izoforónt oldószer nélkül is reagáltathatjuk ózonnal. Ez esetben biztonsági okokból arra ügyeljünk, hogy a bevitt izoforónt csak 20–30%-ig reagáltassuk ózonadduktummá. Ezen adduktum alkoholizise szintén valamilyen alkohollal történik.

A 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsavészter észterező alkoholját előnyben részesítjük oldószerként.

Az ózonolízist előnyösen $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten valósítjuk meg.

Az ózonolízis időtartama főleg az ózon-generátor teljesítményétől függ, a reakció általában néhány perctől néhány óráig terjedő időt vesz igénybe, átlagos reakcióidők 0,5 és 5 óra közöttiek.

Az oldószer izoforónkoncentrációja másodrangú jelentőségű. A koncentrációnak a hozamra gyakorolt befolyása csekély. A koncentráció előnyösen 5 tömeg% és 35 tömeg% közötti érték. Az ózonadduktum észterezésének időtartama a hőmérséklettől függ; a reakcióidő 0,5–25 óra. Előnyösen a reakcióhőmérséklet $20\text{--}150\text{ }^{\circ}\text{C}$, ez esetben a közepes reakcióidő 3 óra.

Erős savként előnyösen kénsavat, sósavat vagy savas ioncserélő gyantát alkalmazunk.

A 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsavésztert önmagában ismert módon, így desztillálással, extrahálással stb. különíthetjük el.

A második lépcsőben, azaz az elkülönített észter dimedonná alakítása során célszerűen a következőképpen járunk el: keverővel, visszafolyató hűtővel és csepegtető adagolóval felszerelt alkalmas edénybe bemérjük a nátrium-alkoholát alkoholos oldatát. Az alkalmazandó 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsav-észterre számítva az alkoholát előnyösen a sztöchiometrikus mennyiség 1,2–1,5-szörösét teszi ki, de kisebb vagy nagyobb mennyiségű alkohollal ugyancsak képződik dimedon. Az észtert lassan csepegtetjük az alkoholát oldatához, utána a reakcióelegyet 1–2 órán keresztül visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd vízzel hígítjuk és valamilyen erős savval savanyítjuk. Erős savként előnyösen kénsavat vagy sósavat alkalmazunk. A savanyítást $\text{pH} = 2$ eléréséig folytatjuk, utána az alkoholt ledesztilláljuk és a kapott vizes oldatot lehűtjük. A dimedon szintelen kristályok alakjában kiválik. A példákban szereplő %-ok tömeg%-ot jelentenek.

1. példa

1. lépcső

200 g izoforón 1500 g metanollal készített oldatát 20 óra alatt fentről harangtányéros kolonnába vezetjük. Alulról mintegy 4% ózont tartalmazó oxigént áramoltatunk a kolonnába, azaz a folyadékfázis és a gázfázis ellenáramban mozog egymással.

A kolonnát kívülről hűtőköpennyel $0\text{--}2\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük. A kolonnából kilépő oldathoz folyamatosan adunk 6,4 g tömény kénsavat és az elegyet reflux-hőmérsékletre felmelegítjük. Az ózonolízis befejeztével az oldatot még három órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük és metanos nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük. A metil-alkoholt légköri nyomáson ledesztilláljuk, és a kívánt észtert vákuumdesztillálással elkülönítjük (Fp.: $80\text{--}82\text{ }^{\circ}\text{C}/14\text{ mbar}$).

231,4 g szintelen, esetleg enyhén sárgás folyadékot nyerünk, amely a gázkromatográfiai elemzés alapján 98,1% 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsav-metil-észter tartalmaz. Ez 227,0 100%-os észternek és ezzel 91,1%-os hozamnak felel meg, a kiindulási izoforónra vonatkoztatva.

2. lépcső

Keverővel, visszafolyató hűtővel, CaCl_2 -csővel és csepegtető tölcserrel felszerelt gömbloblikban

4,8 g fémnátriumot 60 cm³ metanolban feloldunk, és az oldatot reflux-hőmérsékletre melegítjük. Az oldathoz lassan az 1. lépcső szerint előállított 98,1%-os 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsav-metilészter 30,0 g-ját csepegtetjük, és az oldatot 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk.

Lehülés után az elegyhez 150 ml vizet adunk, és a pH értékét tömény sósavval mintegy 2-re állítjuk. Claisen-feltéttel a metanolt légköri nyomáson ledesztilláljuk és a maradékot 10 °C-ra hűtjük. A dimedon szintelen kristályok alakjában kiválik. A terméket leszívjuk, szűrőn kevés vízzel mossuk, majd 40 °C-on 20 mbar nyomáson szárítjuk.

21,07 g dimedont kapunk, amely 147–148 °C-on olvad. A termék potenciometriás titrálás alapján 98,2%-os; ez 20,69 g 100%-os terméknek felel meg, azaz a kiindulási észterre számított hozam 86,4%, a kiindulási izoforónra számított hozam 78,7%.

Az anyalúgban gázkromatográfiai úton további 1,85 g dimedont sikerült kimutatni. Az összesen képződött dimedon tehát 22,54 g, azaz a kiindulási észterre számítva 94,1%-os, az izoforónra vonatkoztatva 85,7%-os volt a hozam.

2. példa

15,8 g izoforón 55,0 g metanollal készített oldatát –2 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten 2 órán át ózonizáljuk. 0,91 g tömény kénsav hozzáadása után az oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 órán át forraljuk. Az oldat pH-értékét 2 N töménységű metanolos nátrium-hidroxid-oldattal 7-re állítjuk és a metanolt ledesztilláljuk. A kívánt vákuumdesztillálással elkülönítjük. 17,2 g enyhén sárgás folyadékot kapunk (Fp.: 80–82 °C/14 mbar), amely a gázkromatográfiai elemzés alapján 97,2% 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsav-metil-észter tartalmaz. Ez 16,7 g 100%-os észternek felel meg, ezzel az izoforónra számított hozam 84,8%.

3. példa

15,8 g izoforón 70,0 g etil-acetáttal készített oldatát 0 °C-on 2 órán keresztül ózonizáljuk. 80,0 g száraz etanol és 0,91 g tömény kénsav hozzáadása után a reakcióelegyet egy éjszakán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A lehűtött oldat pH-értékét etanolos nátrium-hidroxid-oldattal 7-re állítjuk. Az etanolt és az etil-acetátot ledesztilláljuk. A kívánt 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsav-etil-észteret vákuumdesztillációval izoláljuk.

18,6 g szintelen folyadékot kapunk (Fp.: 104–105 °C/19 mbar), amely a gázkromatográfiai elemzés alapján 98,2% 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsav-etil-észter tartalmaz. Ez 18,3 g 100%-os észternek, illetve izoforónra vonatkoztatva 85,9%-os hozamnak felel meg.

4. példa

CaCl₂-csöves visszafolyató hűtővel és csepegtető tölcserrel felszerelt gömblombikban 3,8 g szilárd halmazállapotú nátrium-metilátot és 20 ml vízmen-

tes dimetil-szulfoxidot 80–100 °C-ra melegítünk. 10 perc alatt 10,215 g (59,3 mmól) 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsav-metil-észter (az előző példák bármelyike szerint előállítva) csepegtetünk az oldathoz. Az elegyet a megadott hőfokon még 2 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, és 80 ml vízzel hígítjuk. Az oldat pH-értékét tömény sósavval 2-re állítjuk. A termék szintelen kristályok alakjában kiválik. A kristályokat leszívjuk, kevés vízzel mossuk és vákuumos szárítószekrényben 40 °C-on szárítjuk. 6,622 g 98,6%-os dimedont kapunk, ami 6,529 g 100%-os dimedonnak, illetve a 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsav-metil-észterre vonatkoztatva 78,5%-os hozamnak felel meg.

5. példa

Visszafolyató hűtővel, CaCl₂-csövel és csepegtető tölcserrel felszerelt 100 ml-es gömblombikban 3,7 g szilárd nátrium-metilátot és 20 ml vízmentes acetonitrilt reflux-hőmérsékletre melegítünk. 10 perc alatt 9,873 g (0,057 mól) 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsav-metil-észter (Az előző példák bármelyike szerint előállítva) csepegtetünk az oldathoz. Az elegyet még 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd rotációs bepárlóban bepároljuk, a maradékot 60 ml vízben oldjuk és az oldat pH-értékét tömény sósavval 2-re állítjuk. A kivált dimedont leszűrjük, kevés vízzel mossuk és vákuumszárító-szekrényben 40 °C-on szárítjuk, 6,728 g dimedont kapunk, amely a potenciometriás titrálás alapján 98,8%-os tisztaságú. Ez 6,647 g 100%-os terméknek, illetve a reakcióba vitt 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsav-metil-észterre vonatkoztatva 83,2%-os hozamnak felel meg.

6. példa

15,8 g izoforón 55,0 g metanollal készített oldatát –80 °C és –70 °C közötti hőmérsékleten 3 órán át ózonizáljuk. Az oldatot 0 °C-ra melegítjük, 1,8 g tömény sósavat adunk hozzá, és az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 órán át forraljuk. Utána az elegyet 2 N metanolos nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük és a metanolt ledesztilláljuk. A kapott észteret vákuum desztillálással elkülönítjük. 15,1 g terméket kapunk enyhén sárga folyadék alakjában (fp.: 80–82 °C/14 mbar), amely gázkromatográfiai elemzés alapján 95,4% 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsav-metilészter tartalmaz. Ez a kiindulási izoforónra vonatkoztatva 73,1%-os hozamnak, illetve 100%-os észterre átszámítva 14,4 g terméknek felel meg.

Az észter az 1. példa 2. lépcsőjében leírtak szerint dimedonná alakítjuk. A kiindulási izoforónra vonatkoztatva 79,8%-os a hozam.

7. példa

31,6 g izoforón 110 g metanollal készített oldatát 40–45 °C-on 6 órán át ózonizáljuk. Az oldatot 80 °C-on Dowex HCR-W2 jelű savas ioncserélő gyan-

tával (gyártja: Dow. chem.) töltött oszlopon keresztül engedjük 30 percen közepes tartózkodási idő betartásával. Az oldatot 25 °C-ra hűtjük, 11,3 g nátrium-metilátot adunk hozzá, és az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk. A 25 °C-ra lehűlt elegyet 150 ml vízzel hígítjuk és tömény sósavval mintegy 2 pH értéket állítunk be. Claisen-feltét alatt légköri nyomáson ledesztilláljuk a metanolt, és a maradékot 10 °C-ra hűtjük. A dimedon szintelen kristályok alakjában kiválik. A terméket szűrjük, üvegszűrőn vízzel mossuk és 40 °C-on 20 mbar nyomás alatt megszáritjuk.

17,2 g dimedont kapunk, amely 147–148 °C-on olvad. A potenciometriás titrálás 98,1%-os tisztaságot mutat ki, amely 16,9 g 100%-os terméknek, vagyis a kiindulási izoforónra vonatkoztatva 52,7%-os hozamnak felel meg.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás dimedon előállítására izoforónból, *azzal jellemezve*, hogy az izoforónt oldószer jelenlétében ózonnal ózonadduktummá alakítjuk – amikor-

is a 3,3-dimetil-5-oxo-hexánsav-észter intermedier képződéséhez szükséges, az észtermaradéknak megfelelő alkoholt legkésőbb az ózonadduktum keletkezése után adagoljuk –, az ózonadduktumot sav jelenlétében 20–150 °C-ra melegítjük, a kapott 3,3 dimetil-5-oxo-hexánsavésztert elkülönítjük és vízmentes közegben alkálifém-alkohollal dime-donná reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy oldószerként az észtermaradéknak megfelelő alkoholt alkalmazunk és az alkoholt már az ózonadduktum képződése előtt adjuk a reakcióelegyhez.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az első lépcsőt folyamatos eljárás-ként hajtjuk végre.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az ózonolízist –80 °C és +50 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az oldószer izoforón-koncentrációja célszerűen 2 tömeg% és 100 tömeg% közötti, előnyösen 3 tömeg% és 35 tömeg% közötti érték.

