

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64610

Patent dodatkowy
do patentu

Kl 12 o, 10

Zgłoszono: 05.III.1968 (P 125 624)

Pierwszeństwo:

MKP C 07 c, 49/30

Opublikowano: 15.V.1972

UKD

Współtwórcy wynalazku: Wacław Kirkor, Alewtyna Kotarska, Rościław Kadłubowski

Właściciel patentu: Uniwersytet Łódzki, Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania 2-ketobutylocykloheksanodionów-1,3 lub ich pochodnych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-ketobutylocykloheksanodionów-1,3 lub ich pochodnych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub podstawnik alkilowy, np. grupę metylową lub etylową, albo podstawnik izocykliczny, np. grupę fenyłową, ewentualnie podstawioną w pierścieniu, np. grupę p-alkoksyfenylową, albo grupę cykloheksylową, albo też podstawnik heterocykliczny, np. grupę alfa-furyłową lub alfa-tienylową, albo też grupę styryłową, R' oznacza atom wodoru lub podstawnik alkilowy, np. grupę metylową, R'' oznacza podstawnik alfa-furyłowy, p-N-dwumetyloaminofenylowy lub 2,6,6-trójmetylocykloheksenylowy-2.

Związki te, dotychczas nie opisane w literaturze, wykazują silne działanie robakobójcze, miko- i bakterio- statyczne oraz spazmolityczne i mogą znaleźć zastosowanie w lecznictwie. Stwierdzono, że można wytwarzać związki o ogólnym wzorze 1, w którym R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, jeżeli związek o wzorze ogólnym 2, w którym R i R' mają wyżej podane znaczenie, podda się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R'' ma wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się w środowisku absolutnego etanolu, wobec etanolanu sodu lub potasu jako katalizatora w temperaturze wrzenia, w ciągu 10—12 godzin. Po tym czasie z masy poreakcyjnej oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w wodnym roztworze wodorotlenku sodu lub potasu i powstały roztwór przesącza. Przesącz ekstrahuje się niewielką ilością eteru etylowego, a następnie

2

rozwarstwa i wydziela warstwę wodną, przesącza ją węglem, po czym zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wydziela się surowy produkt, który oczyszcza się przez krystalizację z wodnego roztworu organicznego rozpuszczalnika, np. metanolu, etanolu, acetonu, kwasu octowego, albo też z mieszaniny rozpuszczalników organicznych, np. acetonu i eteru. W procesie stosuje się równomolowe ilości reagentów.

Niżej podane przykłady wykonania wynalazku wyjaśniają bliżej istotę wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do kolby wprowadza się 13,6 g furfurylidenoacetanu w 50 ml absolutnego etanolu, 17,8 g 5-(alfa-furylo)-cykloheksanodionu-1,3 w 50 ml absolutnego etanolu oraz roztwór otrzymany po reakcji 0,2 g potasu z 20 ml absolutnego etanolu. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin. Po tym czasie z masy poreakcyjnej oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodaje 60 ml 3-procentowego wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Powstały roztwór ekstrahuje się dwukrotnie stosując za każdym razem po 40 ml eteru etylowego, warstwę wodną miesza z węglem aktywnym i przesącza, a przesącz zobojętnienia 2-nor- malnym wodnym roztworem kwasu solnego. Wydzielony osad odsącza się, surowy produkt rozpuszcza w 30 ml acetonu, powstały roztwór oczyszcza węglem aktywnym i przesącza. Do przesączu dodaje się 60 ml eteru etylowego, przy czym wydziela się produkt w postaci oleju, który w temperaturze około 0° krzepnie. Otrzymany w

ten sposób osad odsącza się i suszy. Uzyskuje się 12 g 5-(alfa-furylo)-2-(1'-(alfa-furylo)-3-keto-butylo)-cykloheksanodionu-1,3. Temperatura topnienia 35—37°C.

Przykład II. Do 13,6 g furfurylidenoacetonu w 50 ml absolutnego etanolu wprowadza się zawieszinę 21,5 g 5-styrylocykloheksanodionu-1,3 w 100 ml absolutnego etanolu oraz roztwór, otrzymany po reakcji 0,2 g metalicznego potasu z 20 ml absolutnego etanolu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej w ciągu 10 godzin. Po tym czasie oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszcza w 60 ml 3-procentowego roztworu wodorotlenku sodu, roztwór przemywa się dwa razy po 40 ml eteru, warstwę wodną miesza z węglem aktywnym i przesącza. Przesącz zobojętnia się 2-normalnym kwasem solnym, przy czym wydziela się osad, który odsącza się i przekrystalizowuje najpierw z 50-procentowego kwasu octowego, a następnie z rozcieńczonego wodnego roztworu metanolu. Otrzymuje się 15,1 g 5-styrylo-2-(1'-(alfa-furylo)-3'-ketobutylo)-cykloheksanodionu-1,3 o temperaturze topnienia 135—136°C.

Przykład III. Mieszaninę składającą się z 18,9 g p-N-dwumetyloamino-benzylidenoacetonu w 50 ml absolutnego etanolu, 14 g 5,5-dwumetylo-cykloheksanodionu-1,3 w 30 ml absolutnego etanolu oraz roztworu etanolu potasu uzyskanego po przereagowaniu 0,2 g potasu metalicznego w 20 ml absolutnego etanolu, ogrzewa się na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10-ciu godzin. Po tym czasie z masy poreakcyjnej oddestylowuje się alkohol pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodaje 60 ml 3-procentowego wodnego roztworu wodorotlenku sodu i otrzymany roztwór przesącza, przemywa dwa razy po 40 ml eteru etylowego, miesza z węglem aktywnym i przesącza. Przesączoną warstwę oziębia się i ostrożnie zakwasza 2-normalnym kwasem solnym do uzyskania wartości pH = 6.

Wydzielony osad rozpuszcza się w dwunormalnym kwasie solnym, otrzymany roztwór oczyszcza węglem aktywnym i przesącza, a przesącz alkalizuje do wartości pH = 6 za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu. Wydzielony osad odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu z wodą. Uzyskuje się 19,5 g 5,5-dwumetylo-2-(1'-p-N-dwumetyloaminofenylo)-3'-ketobutylo)-cykloheksanodionu-1,3 w postaci drobnych igiełek o temperaturze topnienia 131—132°C.

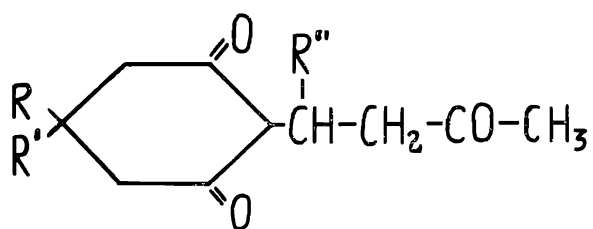
Przykład IV. Do mieszaniny 21,8 g 5-(p-metoksyfenylo)-cykloheksanodionu-1,3 w 50 ml absolutnego etanolu wprowadza się 21 ml alfa-jononu, oraz roztwór

składający się z 20 ml absolutnego etanolu przereagowanego z 0,2 g potasu metalicznego. Masę reakcyjną ogrzewa się na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w ciągu 10-ciu godzin. Po tym czasie z masy poreakcyjnej oddestylowuje się alkohol, a pozostałość rozpuszcza w 60 ml rozcieńczonego wodnego roztworu wodorotlenku sodu i powstający roztwór przemywa eterem. Oczyszczoną warstwę wodną oziębia się i neutralizuje za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego. Wydzielony osad oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny etanolu z wodą. Otrzymuje się 12,5 g 5-(p-metoksyfenylo)-2-(1'-(2'',6'',6''-trójmetylo-cykloheksenylo-2'')-3'-ketobutylo)-cykloheksanodionu-1,3, o temperaturze topnienia 156—158°.

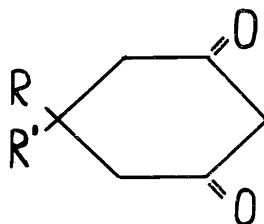
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2-ketobutylocykloheksanodionów-1,3 lub ich pochodnych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub podstawnik alkilowy, np. grupę metylową lub etylową, albo podstawnik izocykliczny, np. grupę fenyłową ewentualnie podstawioną w pierścieniu, np. grupę p-alkoksyfenylową, albo grupę cykloheksylową albo też podstawnik heterocykliczny, np. grupę alfa-furyłową lub alfa-tienylową, albo też grupę styryłową, R' oznacza atom wodoru lub podstawnik alkilowy, np. grupę metylową lub etylową, R'' oznacza podstawnik alfa-furyłowy, p-N-dwumetyloaminofenyłowy, albo 2,6,6-trójmetylocykloheksenyłowy-2, **znamienny tym**, że cykloheksanodion-1,3 o wzorze ogólnym 2, w którym R i R' mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z alfa, beta-nienasyconym ketonem o wzorze ogólnym 3, w którym R'' ma wyżej podane znaczenie, w środowisku absolutnego etanolu wobec katalitycznych ilości etanolu sodu w temperaturze słabego wrzenia środowiska reakcji, w ciągu 10—12 godzin, po czym oddestylowuje się alkohol, a pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym wodnym roztworze wodorotlenku sodu lub potasu i otrzymany roztwór przemywa eterem etylowym, a wydzieloną warstwę wodną zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym, przy czym wydziela się produkt, który następnie przekrystalizowuje się z wodnego roztworu organicznego rozpuszczalnika, jak na przykład metanolu, etanolu, acetonu, kwasu octowego, albo też z mieszaniny rozpuszczalników organicznych, na przykład acetonu i eteru.

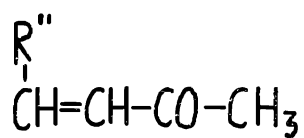
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do procesu stosuje się równomolowe ilości reagentów.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3