

(19)



(10) **LT 3546 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3546**

(51) Int.Cl.⁵: **C07C 49/83,
C07C 45/68,
C07C 45/46**

(21) Paraiškos numeris: **IP813**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 07 23**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 02 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 11 27**

(60) SU duomenys: **PCT/HU 90/00026, 1990 04 18 SU 5010841, 1991 12 17**

(72) Išradėjas:

**Gyorgy Lanyi, HU
Tamas Kallay, HU
Laszlo Ledniczky, HU
Laszlo Arvai, HU
Lajos Imrei, HU
Eva Somfai, HU
Tibor Montay, HU
Robert Gepesz, HU
Lustig Valeria Denesne, HU**

(73) Patent savininkas:

**CHINOIN GYOGYSZER-ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT, To utca 1-5, H-1045
Budapest IV, HU**

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 3/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

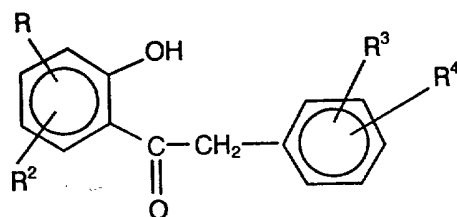
(54) Pavadinimas:

Ketonų ir jų druskų gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas priskiriamas patobulintam, skirtam didelių kiekių junginių, kurių formulė (I):

LT 3546 B



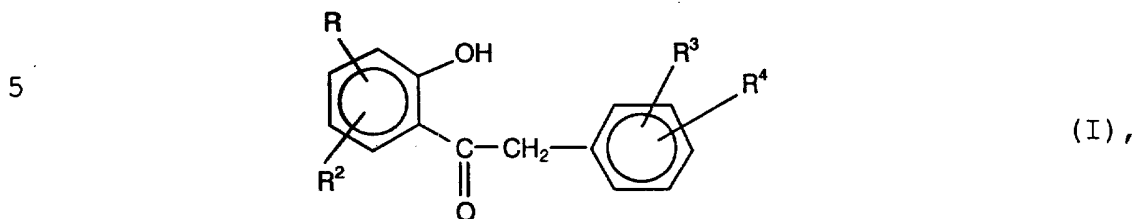
(I),

kurioje R - vandenilis arba hidroksilas,

R^2 - vandenilis arba hidroksilas,

R^3 ir R^4 - vandenilis arba alkoksigrupė, turinti 1-6 C- atomus,
gavimo būdui.

Išradimas priskiriamas patobulintam, skirtam didelių kiekių ketonų, kurių formulė (I):



10 kurioje R - vandenilis arba hidroksilas,
 R² - vandenilis arba hidroksilas,
 R³ ir R⁴ - vandenilis arba alkoksigrupė, turinti 1-6
 C-atomus,
 gavimo būdai.

15 Žinoma, kad ketonai, kurių formulė (I), gali būti naudojami kaip tarpiniai produktai gauti izoflavonui ir jo dariniams (Vengrijos patentas Nr. 163 515), o taip pat anabolitams, veikiantiems medžiagų apykaitą.

20 Tinkamiausi yra tokie gavimo būdai, kuriuose pradine medžiaga naudojamas rezorcinolis, t.y. reikiamą produktą galima gauti pagal Houben-Hoesch reakciją, kurioje rezorcinolis reaguoja bevandenėje terpėje su benzil-

25 cianidu, esant sausoms HCl dujoms ir bevandeniniam alavo chloridui (žr. J. Chem. Soc. 1923, 404 ir J. Amer. Chem. Soc., 48, 791 (1926)). Produkto išeiga yra 50 %, o metodo trūkumas yra tas, kad tarpinio produkto - "ketimino" darinio - hidrolizė sukelia stiprią koro-

30 ziją.

Analogiškai, 2-hidroksi-4-n-butoksifenil-benzilketonas arba 4-hidroksi-2-n-butoksifenil-benzilketonas gali būti gaunami, reaguojant rezorcinolio mono-n-butilo eteriui su fenil-acetilchloridu, esant piridinui, po to pašalinant piridiną distiliacijos būdu, liekaną tir-

35

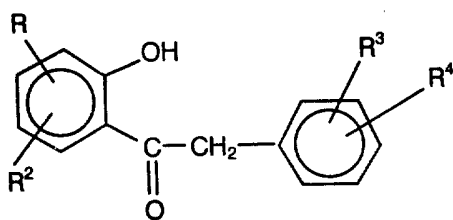
pinant eteryje, tirpalą kelis kartus ekstrahuojant HCl, nudistiliuojant eterį ir taip gautą 1-fenilacetiloksi-4-n-butoksifenolį veikiant aliuminio chloridu nitrobenzole ir gautą mišinį distiliuojant vandens garais (Vengrijos patento Nr. 168 744 7 pavyzdys). Pirmosios stadijos pradinis produktas - rezorcinolio mono-n-butilo eteris - gali būti gautas, pavyzdžiui, reaguojant rezorcinoliui su n-butylbromidu dimetilformamide. Reakcijoje gali susidaryti rezorcinolio dieterio dariniai ir, norint gauti geros kokybės produktą, prieš antrąją reakcijos stadiją monoeterius reikia valyti.

Analogiškas fenolio junginys gali taip pat būti gautas pagal žinomą Buvalo (Bouveault) reakciją, reaguojant 2 moliams bevandenio aliuminio chlorido su fenoliu. Pirmojoje šios reakcijos stadijoje susidaro fenoksi-aliuminio dichloridas ir išsiskiria HCl dujos. Antrojoje stadijoje minėtas fenoksialiuminio dichloridas reaguoja su rūgšties chloranhidrido dariniais, dalyvaujant dar vienam aliuminio chlorido moliui. (Olah, Gy: Friedel Crafts and related reactions, Vol. I, page 97, 1963).

Šių žinomų metodų trūkumai tėra tokie:

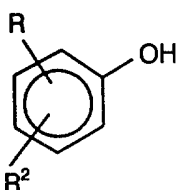
- reakcijos metodika, o taip pat ir technologija yra sudėtinga,
- reikia didelio kiekio (2 molių) aliuminio chlorido,
- išsiskiriantis vandenilio chloridas sukelia koroziją.

Šis išradimas apima patobulintą ketonų, kurių formulė (I):



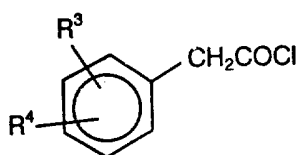
(I),

kurioje R, R², R³, R⁴, R⁶ yra nurodyti aukščiau, ir jų druskų gavimo būdą, kuriame fenoliai, kurių formulė (II):



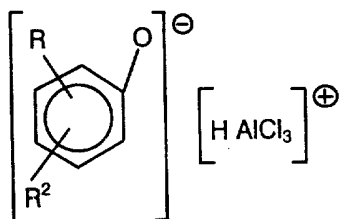
(II),

veikiami chloranhidridais, kurių formulė (IV):



(IV),

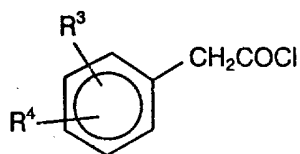
dalyvaujant inertiniam, bevandeniam tirpikliui ir bevandeniam aliuminio chloridui, po to taip gautą mišinį skaldant vandeniniu rūgšties tirpalu ir atskiriant gautus sluoksnius; nurodyto fenolio darinio reakcija atliekama su 1 moliu aliuminio chlorido (skaičiuojant pagal fenolio darinį) 0-40°C temperatūroje, dalyvaujant alkilhalogenidui, geriausia dichloretanui, po to šiuo būdu gautas kompleksas, kurio formulė (III):



(III)

veikiamas rūgšties chloranhidridu, kurio formulė (IV):

5



(IV)

10 geriausia anksčiau minėtame tirpiklyje 10-60°C temperatūroje, į gautą mišinį pridedama vandeninio rūgšties tirpalo, atskiriami sluoksniai ir iš organinio sluoksnio išskiriamas reikiamas ketono darinys.

15 Netikėtai buvo rasta, kad reaguojant, pavyzdžiui, rezorcinoliui su 1 moliu bevandenio aliuminio chlorido, be vandenilio chlorido susidarymo, susidaro hidroaliuminio trichlor-3-hidroksifenoliatas (toliau "kompleksas"), kuris ištirpsta naudojamoje terpėje. Šis kompleksas yra labai aktyvus ir gali reaguoti su
20 rūgšties chloranhidridu, nepridėjus papildomo aliuminio chlorido kiekio.

Siūlomas būdas paremtas aukščiau minėtu atradimu, o taip pat ir tuo, kad pradine medžiaga naudojami (II)
25 formulės fenolio dariniai.

Išradime siūlomame būde alkilhalogenidai, geriausia dichloretnas, naudojami kaip tirpiklis ir jo imama 3-10 kartų didesnis kiekis. Reakcijos temperatūra priklauso
30 nuo naudojamos pradinės medžiagos; rezorcinolio ir dichloretno atveju geriausia reakciją atlikti 10-25°C temperatūroje.

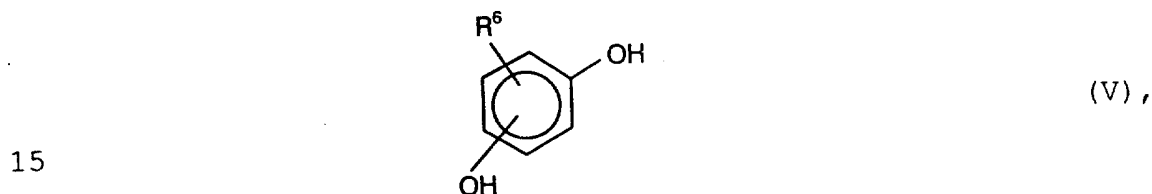
Komplekso reakcija su chloranhidridu atliekama, pridedant aromatinės rūgšties chloranhidridą arba jo tirpalą į komplekso tirpalą arba suspensiją, arba at-

35

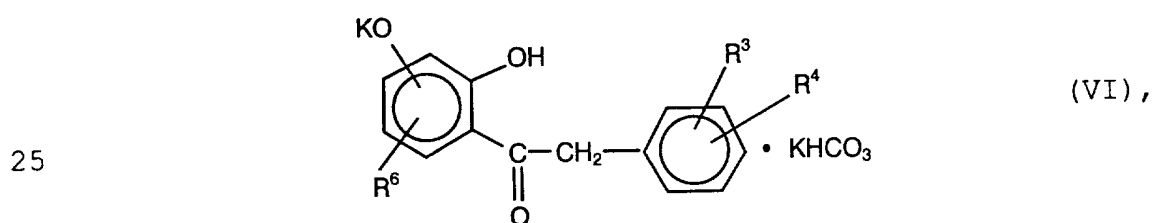
virksčiai, komplekso tirpalas arba suspensija dedama į chloranhidridą arba jo tirpalą.

Geriausia kompleksą gaminti ir atlikti po to einančias stadijas tame pačiame tirpiklyje, geriausia alkilhalogeniduose.

Išradime siūlomas būdas leidžia išskirti švarų galutinį produktą. Nustatyta, kad ketonai, kurių formulė (I), gauti iš rezorcinolio darinių, kurių formulė (V):



kurioje R^6 - vandenilis arba hidroksilas, gali sąveikauti su kalio karbonatu, susidarant dviguboms druskoms, kurių formulė (VI):



kurioje R^3 , R^4 ir R^6 yra tokie, kaip nurodyta aukščiau. Šios druskos yra netirpios aprotoliniuose tirpikliuose. Tokiu būdu, pagal tinkamiausią išradime siūlomo būdo realizavimo variantą produktas išsiskiria (t.y. atskiriamas filtruojant) šios druskos pavidalu ir taip jis gali būti selektyviai atskirtas nuo pašalinių produktų arba kitų pašalinių medžiagų, esančių arba susidarančių reakcijos mišinyje. Ketonas, kurio formulė (I), gali būti gaunamas iš dvigubos druskos, kurios formulė (VI),

ištirpinant ją vandenyje ir gautą tirpalą parūgštinant iki pH 3,5 - 4,5.

5 Aukščiau minėta stadija yra ypač tinkama, jeigu pradinės medžiagos - rezorcinolis arba rūgšties chloranhidridas - yra nepakankamai švarios. Kada naudojamos švarios pradinės medžiagos, tinkamos kokybės ketonai gali būti gaunami arba nugarinant organinio sluoksnio tirpiklį, arba perkristalinant gautą liekaną, geriausia iš tolueno.

Šiame išradime siūlomas būdas turi tokius privalumus:

- 15 - sintezę galima atlikti, neišskiriant tarpinių produktų nereikia pagaminti rezorcinolio mono-n-butilo eterio ir naudoti nitrometano, nitrobenzolo arba eterio, kaip tirpiklių,
- 20 - aliuminio chlorido kiekis, palyginus su žinomu būdu, dvigubai sumažėja,
- eliminuojama žymi korozija, būdinga Houben-Hoesch metodui,
- 25 - išeigos siekia 82-85 %, kurios yra žymiai didesnės, negu bet kurio iš žinomų metodų išeigos,
- produkto kokybė yra labai gera.

30 Išradime siūlomą būdą toliau iliustruoja duodami pavyzdžiai.

1 pavyzdys

35 55 g (0,5 molio) rezorcinolio suspenduojama 250 ml dichloretano ir 20°C temperatūroje pridedama 67 g (0,502 molio) bevandenio aliuminio chlorido. Į gautą homogeninį

tamsų tirpalą, kuriame yra hidroaliuminio trichlor-3-hidroksifenoliatas, per valandą, kylant temperatūrai iki 35-40°C, pridedama 77,2 g (0,5 molio) fenilacetilchlorido 100 ml dichloretano. Reakcijos mišinys maišomas viena valandą, gautas tirpalas supilamas į vandeninį druskos rūgšties tirpalą, atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu iki neutralaus pH, tirpiklis nugarinamas, o liekana, esant reikalui, perkristalinama iš tolueno. Gaunama 96,9 g 2,4 -dihid-
10 roksifenilbenzilketono, kurio lyd. temp. 112-114°C, išeiga 85 %. Perkristalinus iš tolueno, lyd. temp. yra 113-114°C.

Elementinė analizė $C_{14}H_{12}O_3$ (mol. sv. 228):

15 Išskaičiuota: C %: 73,68, H %: 5,26

Rasta: C %: 73,6, H %: 5,3

BMR spektras (Bruker WP 80 spektrometras, tirpiklis - DMSO-D₆, vidinis standartas - TMS):

20

1H : 6 C-H 7,90 m.d. (d), $^3J = 9$ Hz,

5 C-H 6,37 m.d. (dd),

3 C-H 6,25 m.d. (d), $^4J = 2$ Hz.

^{13}C : 4-C 165,1 m.d.

25

2 pavyzdys

Reakcija atliekama pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką. Atskyrus du sluoksnius, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, kol vanduo tampa neutralus, atskiriamas di-
30 chloretano sluoksnis ir pridedama 69 g (0,5 molio) bevandenio kalio karbonato. Iškritusi į nuosėdas 2,4-dihidroksifenilbenzilketono kalio-kaliohidrokarbonato dviguba druska ($C_{14}H_{11}O_3K.KHCO_3$) (166 g) atskiriama filt-
35 ruojant, tirpinama metanolio: vandens (1:3) mišinyje ir

5 taip gautas tirpalas parūgštinamas (pH=4) 33 %-ne acto rūgštimi. Iškritęs į nuosėdas produktas nufiltruojamas, džiovinamas ir gaunama 96,2 g 2,4-dihidroksifenilbenzilketono, kurio lyd. temp. yra 113-114°C. Taip gauto produkto kokybė yra analogiška kokybei produkto, gauto 1 pavyzdyje po perkristalinimo. Šių produktų mišinio (1:1) temperatūros depresijos negauta.

Elementinė analizė, $C_{14}H_{11}O_3K.KHCO_3$ (mol. sv. 366):

10 Išskaičiuota: C %: 49,18, H %: 3,27

Rasta: C %: 49,6 H %: 3,32

BMR spektras:

1H : 6 C-H 7,63 m.d. (d), $^3J = 9$ Hz,

5 C-H 6,00 m.d. (dd),

15 3 C-H 5,78 m.d. (d), $^4J = 2$ Hz.

(Kalis 2,4-dihidroksifenilbenzilketono dviguboje druskoje yra 4-je padėtyje).

20 3 pavyzdys

64,25 g (0,5 molio) 2-chlorfenolio ištirpinama 200 ml dichloretano ir į šį tirpalą pridedama 67 g (0,5 molio) bevandenio aliuminio chlorido. Po to per 1 valandą, maišant, kol reakcijos temperatūra pakyla nuo 15-20°C iki 35-40°C, pridedama 77,2 g (0,5 molio) fenilacetilchlorido 100 ml dichloretano. Maišoma dar valandą, i reakcijos mišinį pridedama vandeninio HCl tirpalo, atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, kol vanduo tampa neutralus ir nugarinamas tirpiklis. Gaunama 106,1 g 2-hidroksi-3-chlorfenilbenzilketono, kurio lyd. temp. yra 62-64°C. Perkristalinus iš vandens ir izopropanolio mišinio (1:2), lyd. temp. yra 63-67°C.

Elementinė analizė, $C_{14}H_{11}ClO_2$ (mol. sv. 246,5):

Išskaičiuota: C %: 68,15, H %: 4,46, Cl %: 14,40

Rasta: C %: 68,55, H %: 4,70, Cl %: 14,00.

5 4 pavyzdys

22 g (0,2 molio) hidrochinono ištirpinama 60 ml dichloretano ir į tirpalą pridedama 26,8 g (0,2 molio) bevandenio aliuminio chlorido. Į gautą kompleksą pridedama 30,8 g (0,2 molio) fenilacetilchlorido 30 ml dichloretano. Toliau atliekamos 1 pavyzdyje aprašytos operacijos. Gaunama 10,1 g 2,5-dihidroksifenilbenzilketono, kurio lyd. temp. yra 118-120°C.

15 Elementinė analizė, $C_{14}H_{12}O_3$ (mol. sv. 228):

Išskaičiuota: C %: 73,68, H %: 5,26

Rasta: C %: 73,62, H %: 5,58.

5 pavyzdys

20

24,7 g (0,196 molio) floroglucinolio ištirpinama 70 ml dichloretano ir į tirpalą pridedama 26,6 g (0,2 molio) bevandenio aliuminio chlorido. Į gautą kompleksą pridedama 30,1 g (0,196 molio) fenilacetilchlorido 30 ml dichloretano. Toliau atliekamos 1 pavyzdyje aprašytos operacijos. Gaunama 15 g 2,4,6-trihidroksifenilbenzilketono, kurio lyd. temp. yra 117-120°C.

Elementinė analizė, $C_{14}H_{12}O_4$ (mol. sv. 244):

30 Išskaičiuota: C %: 68,85, H %: 4,92

Rasta: C %: 69,05, H %: 4,67.

6 pavyzdys

120 kg (1,09 kmolio) rezorcinolio suspenduojama 660 l dichloretano ir į suspensiją pridedama 150 kg (1,12 kmo-

35

lio) bevandenio aliuminio chlorido; temperatūra pakyla nuo 15°C iki 25°C. Gautas kompleksas ištirpsta reakcijos terpėje. Per vieną valandą, temperatūrai kylant iki 35-40°C, pridedama 171 kg (1,10 kmolio) fenilacetilchlorido. Mišinys maišomas vieną valandą, pridedama praskiestos druskos rūgšties 600 l vandens ir atliekamos ankstesniuose pavyzdžiuose aprašytos operacijos. Tirpiklis nugarinamas distiliuojant, liekana perkristalinama iš tolueno, gautas produktas centrifuguojamas ir džiovinamas 45-50°C temperatūroje. Gaunama 205-210 kg 2,4-dihidroksifenilbenzilketono, kurio išeiga 82-84 %. Išskaičiuotas kiekis: 248,5 kg. Fizikiniai duomenys identiški nurodytiems 1 pavyzdyje.

15 7 pavyzdys

27,5 g (0,25 molio) rezorcinolio suspenduojama 150ml dichloretano ir pridedama 33,5 g (0,25 molio) bevandenio aliuminio chlorido. Į tirpalą, kuriame yra susidaręs kompleksas, pridedama 42,9 g (0,2 molio) nevalyto 3,4-dimetilfenilacetilchlorido 50 ml dichloretano ir maišoma 4 valandas. Gautas kompleksas skaldomas, pridedant vandeninės druskos rūgšties (1:1), dichloretano sluoksnis, kuriame yra reikiamas produktas, plaunamas vandeniu, tirpiklis nugarinamas ir liekana perkristalinama iš tolueno. Gaunama 45,9 g produkto, kurio lyd. temp. yra 171-173°C, išeiga - 79,8 %. Išskaičiuotas kiekis 57,6 g.

30 Elementinė analizė, $C_{16}H_{16}O_5$ (mol. sv. 288):

Išskaičiuota: C %: 66,66, H %: 4,17

Rasta: C %: 66,45, H %: 4,10.

Pagal BMR spektro duomenis gautas norimas junginys.

35 Plonasluoksnių chromatograma:

Eliuentas: toluenas/n-butilacetatas/acto rūgštis = 8/2/1.

Adsorbentas: Silikagelis 60 F₂₅₄ (Merck).

Uždėjimas: 0,2 g/10 ml dimetilformamido - 100 µg.

Frontas: 16 cm.

5 Ryškinimas UV spinduliais, 254 nm.

R_f ≈ 0,6.

8 pavyzdys

10 27,5 g (0,25 molio) rezorcinolio suspenduojama 150 ml
dichloretano ir pridedama 33,5 g (0,25 molio)
bevandenio aliuminio chlorido. Į gautą komplekso tir-
palą pridedama 48,5 g (0,2 molio) 3,4-dietoksife-
nilbenzilacetilchlorido 50 ml dichloretano. Toliau at-
liekamos 7 pavyzdyje aprašytos operacijos. Gaunama 53,7 g
15 2,4-dihidroksi-3,4-dietoksifenilbenzilketono, kurio ly-
dymosi temperatūra, perkristalinus iš tolueno, yra 141-
143°C. Išskaičiuotas kiekis: 63,2 g. Išeiga 85 %.

Elementinė analizė, C₁₈H₂₀O₅:

20 Išskaičiuota: C %: 68,55, H %: 6,23

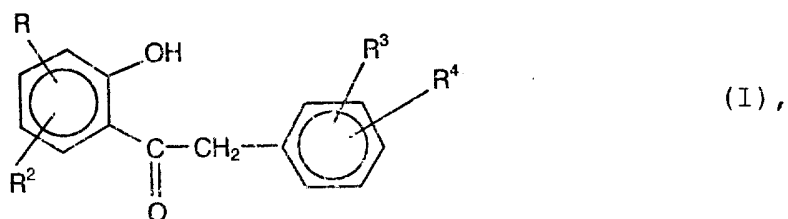
Rasta: C %: 68,35, H %: 6,29.

Pagal BMR spektrą gautas norimas junginys.

Plonasluoksnė chromatograma: R_f ≈ 0,7 (pagal 7 pavyz-
dyje aprašytą metodiką).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Ketonų, kurių formulė (I):



kurioje R - vandenilis arba hidroksilas,

R^2 - vandenilis arba hidroksilas,

R^3 ir R^4 - vandenilis arba alkoksigrupė, turinti 1-6 C-atomus,

15

ir jų druskų gavimo būdas, kuriame fenolio darinį, kurio formulė (II):



25

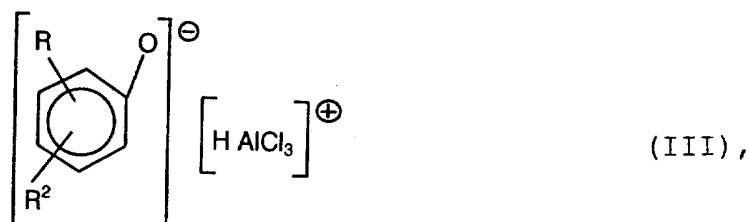
veikia rūgšties chloranhidridu, kurio formulė (IV):



35

kurioje R , R^2 , R^3 ir R^4 yra tokie patys, kaip nurodyta aukščiau, esant inertiniam tirpikliui ir bevandeniam

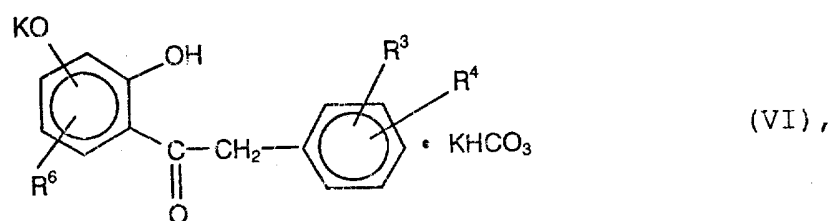
aliuminio chloridui, po to reakcijos mišinį skaldo vandeniniu rūgšties tirpalu, ir atskiria sluoksnius, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fenolio darinį, kurio formulė (II), kurioje R ir R² yra tokie, kaip nurodyta aukščiau, veikia 1 moliu bevandenio aliuminio chlorido (skaičiuojant pagal fenolio darinį), esant alkilhalogenidams, geriausia dichlorethanui, 0-45°C temperatūrų intervale, po to gautą kompleksą, kurio formulė (III):



kurioje R ir R² yra tokie, kaip nurodyta aukščiau, veikia rūgšties chloranhidridu, kurio formulė (IV), kurioje R³ ir R⁴ yra tokie, kaip nurodyta aukščiau, esant tirpikliui, panaudotam ankstesnėje stadijoje, 10-60°C temperatūrų intervale, į reakcijos mišinį prideda vandeninio rūgšties tirpalo, atskiria sluoksnius ir iš organinio sluoksnio išskiria reikiamą ketoną, nugarinant organinio sluoksnio tirpiklį ir liekaną perkristalina iš tolueno, arba, jeigu pradine medžiaga naudoja rezorcinolį, kurio formulė (V):



kurioje R^6 - vandenilis arba hidroksilas, tai minėta organinį sluoksnį veikia kalio karbonatu, o gautą netirpią dvigubą druską, kurios formulė (VI):



kurioje R^3 , R^4 ir R^6 yra tokie, kaip nurodyta aukščiau, atskiria geriausiai filtruojant, ištirpina geriausiai vandeniniame alkoholio tirpale ir, parūgštinus tirpalą iki $\text{pH} = 3,5-4,5$, nusodina reikiamą ketoną, kurio formulė (I).

15

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad komplekso, kurio formulė (III), kurioje R ir R^2 yra tokie, kaip nurodyta aukščiau, reakciją su fenilacetilchloridu atlieka $20-50^\circ\text{C}$ temperatūrų intervale.

20

25