



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО

(19) UA (11) 26911 (13) C1

(51) C 07 C 49/83, C 07 C 45/68, C 07 C 45/46

ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КЕТОНІВ ТА ІХ СОЛЕЙ

1

(20) 93003874, 08.10.93

(21) 5010841

(22) 18.04.90

(24) 29.12.99

(85) 17.12.91

(86) /HU90/00026 (18.04.90)

(46) 29.12.99. Бюл. № 8

(56) 1. EP-A-0012850, кл. C 07 C 45/45, 21.11.79.

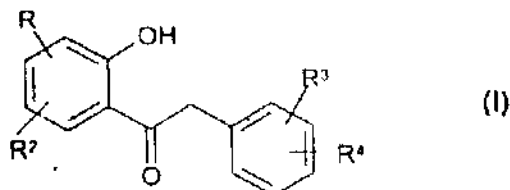
2. EP-A-0248423, кл. C 07 C 45/46, 04.06.87.

3. EP-A-0060419, кл. C 07 C 45/46, 22.09.82.

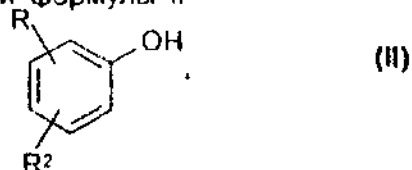
(72) Лані Дьордь (HU), Каллай Тамаш (HU), Ледніцький Ласло (HU), Арвай Ласло (HU), Імрей Лайош (HU), Шомфай Єва (HU), Монтай Тібор (HU), Гейлес Роберт (HU), Дейнешне Луштіг Валерія (HU)

(73) ХІНОІН ДЬОДЬСЕР ЕШ ВЕДЬСЕТІ ТЕРМЕКЕК ДЬЯРА РТ (HU)

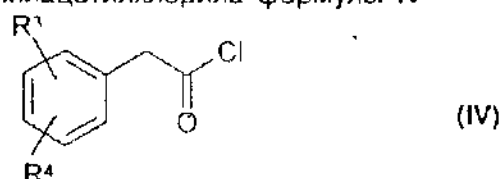
(57) Способ получения кетонов и их солей общей формулы I



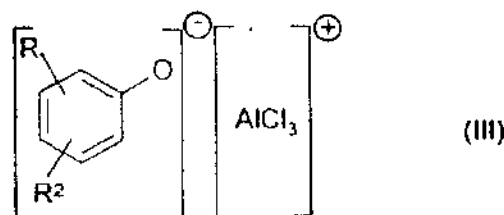
где R представляет собой галоген или гидроксил,

R² представляет собой атом водорода или гидроксил,R³ и R⁴ каждый представляет собой атом водорода, C₁-C₄-алкоксигруппу, путем взаимодействия производного фенола общей формулы II

2

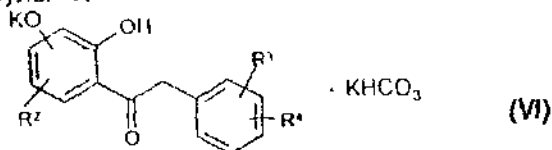
где R и R² имеют значения, указанные выше,
с фенилацетилхлорила формулы IVгде R³ и R⁴ имеют значения, указанные выше,

и безводным хлоридом алюминия в инертном растворителе, разложения реакционной смеси водным раствором соляной кислоты и разделения полученной таким образом смеси на две фазы, водную и органическую, и выделения целевого продукта из органической фазы, отличающийся тем, что производное фенола общей формулы (II) вводят во взаимодействие с эквимольным количеством безводного хлорида алюминия в дихлорэтано, при температуре 0-45°C с получением комплекса формулы III

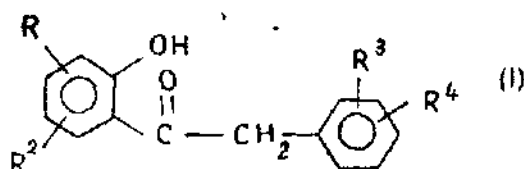
где R и R² имеют значения, указанные выше, полученный комплекс формулы (III) ацилируют соединением формулы (IV) при температуре 10-60°C в дихлорэтано, конечный продукт выделяют обычным способом, или если использовали производное фенола формулы (II), где R - гидроксил, а R² - водород или гидроксил, то полученный после разделения органический слой обрабатывают карбонатом калия

(19) UA (11) 26911 (13) C1

с получением нерастворимой соли формулы VI



Изобретение касается усовершенствованного, широкомасштабного способа получения кетонов формулы I



где R – атом водорода или гидроксил;
R² – атом водорода или гидроксил,
R³ и R⁴ – атом водорода или алкокси
с 1–6 атомами углерода.

Известно, что кетоны формулы I могут использоваться как промежуточный продукт при получении изофлавона и его производных (патент Венгрии 163515), а также анаболиков, воздействующих на обмен веществ.

Наиболее предпочтительными являются способы, в которых в качестве исходного материала используют резорцинол, т.е. требуемый продукт может получаться согласно реакции Houben-Hoesch, по которой резорцинол реагирует в безводной среде с бензил-цианидом в присутствии сухого газа HCl и безводного хлорида олова (см J Chem Soc (1923), 404 и J Am Chem Soc 48 (1926), 791) При этом выход составляет 50%, и недостатком способа является то, что гидролиз промежуточного продукта – производного "кетимина" – это сильно коррозирующая процедура.

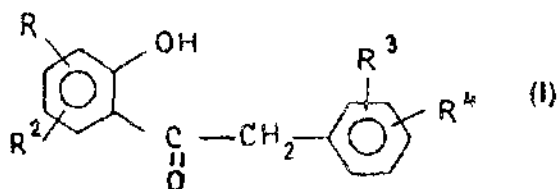
Аналогично, 2-гидрокси-4-н-бутокси-фенил-бензил-кетон или 4-гидрокси-2-н-бутокси-фенил-бензил-кетон могут быть получены реакцией моно-н-бутилового эфира резорцинола с фенилацетилхлоридом в присутствии пиридина, а затем удалением пиридина дистилляцией, растворением остатка в эфире, экстракцией раствора несколько раз HCl, удалением эфи-

ра дистилляцией, а затем обработкой полученного таким образом 1-фенил-ацетил-окси-4-н-бутилокси-фенола в нитробензоле хлоридом алюминия, и паровой дистилляцией полученной смеси (см. Пример 7 патента Венгрии 168744). Исходный продукт первой стадии, -моно-н-бутиловый эфир резорцинола, – может быть получен, например, реакцией резорцинола с н-бутилбромидом в присутствии диметилформамида. В процессе могут образоваться производные диэфира резорцинола, и чтобы получить продукт высокого качества, моноэфиры следует очищать перед второй стадией реакции.

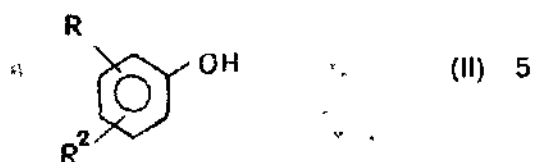
Аналогичное фенольное соединение может быть получено также известной реакцией Бувола (Bouveault), а именно 2 моля безводного хлорида алюминия реагирует с фенолом. На первой стадии этой реакции образуется дихлорид фенокси-алюминия, в то время как выделяется газ HCl. На второй стадии реакции указанный дихлорид фенокси-алюминия затем реагирует с кислыми хлорид производными в присутствии еще одного моля хлорида алюминия (Olah, Gy, Friedel Crafts and related reactions, Vol. 1, page 97, 1963).

Недостатками этих известных способов являются самая процедура реакции и также технология являются довольно сложными, требуется большое количество (2 моля) хлорида алюминия, выделяющийся хлористый водород является едким.

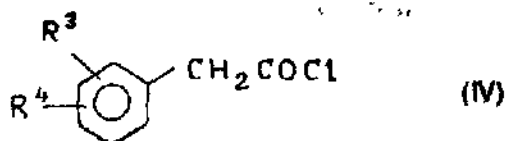
Изобретение касается усовершенствованного способа получения кетонов формулы I и их солей



где R, R², R³, R⁴, R⁶ указаны выше, путем взаимодействия фенолов формулы II



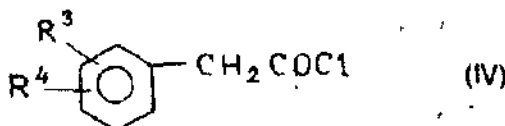
с хлорангидридом формулы IV



в присутствии инертного, безводного органического растворителя и безводного хлорида алюминия с последующим разложением полученной таким образом смеси водным раствором кислоты, разрешением полученных фаз, причем реакцию указанного производного фенола проводят с 1 молем хлорида алюминия – в расчете на производное фенола – при температуре 0 – 40°C в присутствии галогенированного углеводорода, предпочтительно дихлорэтана, а затем реакцию полученного таким образом комплекса формулы III:



с хлорангидридом формулы IV:



предпочтительно в присутствии используемого ранее растворителя при температуре от 10 до 60°C, с последующим добавлением водного раствора кислоты к полученной таким образом смеси, разделением фаз и выделением требуемого кетонного соединения из органического слоя.

Установлено, что при взаимодействии, например, резорцинола с 1 молем безводного хлорида алюминия без хлористого водорода, получают образование водород-алюминий-трихлор-3-гидрокси-фенолята (далее "комплекс"), который растворяется в используемой реакционной среде. Этот комплекс является очень активным и способен взаимодействовать с хлорангидридом без добавления дополнительных количеств алюминий-хлорида.

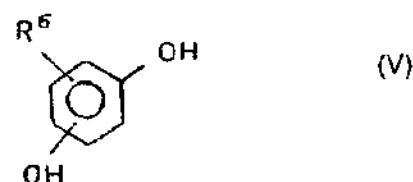
Заявленный способ основан на вышеуказанном открытии, а также на том, что в качестве исходного материала используют производные фенола формулы II.

В способе по изобретению галогенированные углеводороды, предпочтительно, дихлорэтан, используют в растворителе в 3-10-кратном избытке. Температура реакции зависит от используемого исходного материала, и в случае резорцинола и дихлорэтана, реакцию предпочтительно проводят при температуре от 10 до 25°C.

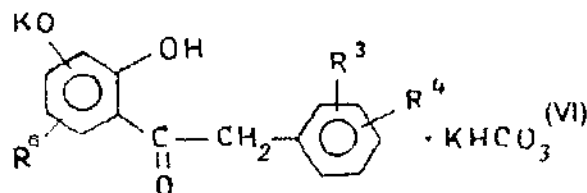
Взаимодействие комплекса с кислым хлоридом проводят посредством добавления хлорида ароматической кислоты или его раствора к раствору или суспензии комплекса, или, альтернативно, раствор или суспензию комплекса добавляют к хлорангидридам или к его раствору.

Предпочтительно получение комплекса и последующие стадии реакции осуществляют в том же самом апротонном растворителе, предпочтительно, в галогенированных углеводородах.

Способ согласно настоящему изобретению обеспечивает выделение чистого целевого продукта. Установлено, что кетоны формулы I, полученные из производных резорцинола формулы V



где R⁶ – атом водорода или гидроксил, могут взаимодействовать с карбонатом калия с образованием двойных солей формулы VI



где R³, R⁴ и R⁶ – такие же, как упомянуто выше,

которые нерастворимы в апротонных растворителях. Так, согласно предпочтительному выполнению способа по изобретению, продукт выделяется (т.е. отделяется посредством фильтрования) в виде этой соли, и, таким образом, он может быть селективно отделен от побочных продуктов или других сопутствующих материала-

лов, присутствующих или образующихся в реакционной смеси. Кетон формулы I может быть получен из двойной соли формулы VI после ее растворения в воде и подкисления раствора, полученного таким образом, до pH 3,5–4,5.

Вышеупомянутая стадия является особенно предпочтительной, если исходные вещества – резорцинол или хлорангидрид – недостаточно чистые. Когда используют чистый исходный материал, то кетоны подходящего качества могут получаться посредством необязательного удаления растворителя из органического слоя и посредством перекристаллизации, – предпочтительно, из толуола, полученного остатка.

Способ согласно изобретению обладает следующими преимуществами: синтез может проводиться без разделения промежуточных продуктов: особенно без получения моно-н-бутилового эфира резорцинола и без использования нитрометана, нитробензола или эфирного растворителей; количество хлорида алюминия уменьшается наполовину от количества, используемого по известному способу; может быть устранено значительное коррозирование по методу Houben-Hoesch; выход составляет 82–85%, что существенно выше, чем выход по любому известному способу; качество продукта очень высокое.

Пример 1. 55 г (0,5 моль) резорцинола суспендируют в 250 мл дихлорэтана и при 20°C добавляют 67 г (0,502 моль) безводного хлорида алюминия. К полученному гомогенному темному раствору, содержащему водород-алюминий-трихлор-3-гидрокси-фенолят, в течение часа, пока температура поднимается до 35–40°C, добавляют 77,2 г (0,5 моль) фенилацетилхлорида в 100 мл дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивают в течение часа, и полученный таким образом раствор добавляют к водному раствору хлористоводородной кислоты, два слоя разделяют, органический слой промывают водой до нейтрального pH, раствор удаляют дистилляцией и остаток, при необходимости, кристаллизуют из толуола. Получают 96,9 г 2,4-дигидроксифенилбензилкетона с температурой плавления 112–114°C и выходом 85%. После необязательной перекристаллизации из толуола температура плавления составляет 113–114°C.

Элементный анализ для $C_{14}H_{12}O_3$ (мол.вес. 228):

Рассчитано, %: C 73,68; H 5,26.

Найдено, %: C 73,6; H 5,3.

ЯМР-спектр (спектрометр Брукер ВП 80, в растворителе $DMCO-D_6$, международный стандарт TMS):

1H ^{13}C
5 6 C-H 7.90 ppm/d³ j-9Гц 4-C 165.1 ppm
5 C-H 6.37 ppm/dd
3 C-H 6.25 ppm/d⁴ j-2Гц

Пример 2. Процесс проводят аналогично примеру 1. После разделения двухфазной смеси, органический слой промывают до нейтрального pH водой, отделяют дихлорэтановый слой и добавляют 69 г (0,5 моль) безводного карбоната калия. Из реакционной смеси отделяют фильтрованием осажденную 2,4-дигидрокси-фенил-бензил-кетон-калий-калий-гидрокарбоната двойную соль ($C_{14}H_{11}O_3K.KHCO_3$) (166 г), растворяют в смеси метанол : вода = 1:3, и полученный таким образом раствор подкисляют (pH = 4) 33%-ной уксусной кислотой. Осажденный продукт фильтруют и после высушивания получают 96,2 г 2,4-дигидрокси-фенилбензилкетона с температурой плавления 113–114°C. Качество полученного таким образом продукта было идентичным качеству продукта по примеру 1, полученного после кристаллизации. Температура плавления смеси (1 : 1) не снижается.

30 Элементный анализ для $C_{14}H_{11}O_3K.KHCO_3$ (мол.вес. 366):

Рассчитано, %: C 49,18; H 3,27.

Найдено, %: C 49,6; H 3,32.

ЯМР-спектр:

35 1H ^{13}C
6 C-H 7.63 ppm/d³ j = 9 Гц 4-C 174.2 ppm
5 C-H 6.00 ppm/dd/
3 C-H 5.78 ppm/d⁴ j = 2 Гц

40 (Соль калия в двойной соли 2,4-дигидрокси-фенил-бензил-кетоне находится в 4-позиции).

Пример 3. 64,25 г (0,5 моль) 2-хлорфенола растворяют в 200 мл дихлорэтана и к этому раствору прибавляют 67 г (0,5 моль) безводного алюминия хлорида. Затем в течение часа при перемешивании пока температура реакции повышается от 15–20°C до 35–40°C, добавляют 77,2 г (0,5 моль) фенилацетилхлорида в 100 мл дихлорэтана. После перемешивания в течение часа, к реакционной смеси примешивают водный раствор HCl, двухфазную смесь разделяют, органический слой промывают водой до нейтрального pH, и удаляют растворитель. Получают 106,1 г 2-гидрокси-3-хлор-фенил-бензил-кетона с температурой плавления 62–64°C. После перекристаллизации из водного изопропанола (1 : 2) температура плавления 63–67°C.

Элементный анализ для $C_{14}H_{11}ClO_2$ (мол.вес. 246,5):

Рассчитано, %: 68,15; H 4,46; Cl 14,40.

Найдено, %: 68,55; H 4,70; Cl 14,0.

Пример 4. 22 г (0,2 моль) гидрохинона растворяют в 60 мл дихлорэтана и к раствору добавляют 26,8 г (0,2 моль) безводного хлорида алюминия. К полученному комплексу добавляют 30,8 г (0,2 моль) фенилацетилхлорида в 30 мл дихлорэтана. Далее следуют процедуре примера 1. Получают 10,1 г 2,5-дигидрокси-фенил-бензил-кетона с температурой плавления 118–120°C.

Элементный анализ для $C_{14}H_{12}O_3$ (мол.вес. 228):

Рассчитано, %: 73,68; H 5,26.

Найдено, %: C 73,62, H 5,58

Пример 5. 24,7 г (0,196 моль) растворяют в 70 мл дихлорэтана и к раствору добавляют 26,6 г (0,2 моль) безводного хлорида алюминия. К полученному комплексу добавляют 30,1 г (0,196 моль) фенилацетилхлорида в 30 мл дихлорэтана. Далее следуют процедуре примера 1. Получают 15 г 2,4,6-тригидрокси-фенил-бензил-кетона с температурой плавления 117–120°C.

Элементный анализ для $C_{14}H_{12}O_4$ (мол.вес. 244):

Рассчитано, %: C 68,85; H 4,92.

Найдено, %: C 69,05; H 4,67

Пример 6. 120 кг (1,09 Кмоль) резорцинола ресуспендируют в 660 л дихлорэтана и к суспензии добавляют 150 кг (1,12 Кмоль) безводного хлорида алюминия, пока температура повышается от 15 до 25°C. Полученный комплекс растворяют в реакционной среде. В течение одного часа пока температура поднимается до 35–40°C добавляют 171 кг (1,10 Кмоль) фенилацетилхлорида. Смесь перемешивают в течение часа, а затем к ней примешивают разбавленный хлористый водород в 600 л воды, и обрабатывают как описано в предшествующих примерах. Растворитель удаляют дистилляцией, остаток перекристаллизуют из толуола, полученный продукт центрифугируют и сушат при 45–50°C. Получают 205–210 кг 2,4-дигидрокси-фенил-бензил-кетона с выходом 82–84,5%. Расчетное количество:

248,5 кг. Физические данные идентичны данным примера 1.

Пример 7. 27,5 г (0,25 моль) резорцинола суспендируют в 150 мл дихлорэтана и добавляют 33,5 г (0,25 моль) безводного хлорида алюминия. К раствору, содержащему образовавшийся комплекс, добавляют 42,9 г (0,2 моль) сырого 3,4-диметил-фенил-ацетил-хлорида в 50 мл дихлорэтана и перемешивают 4 часа. Затем комплекс разлагают посредством добавления 1 : 1 водного хлористого водорода, дихлорэтановый раствор, содержащий требуемый продукт промывают водой, растворитель удаляют и остаток перекристаллизуют из толуола. Получают 45,9 г продукта с температурой плавления 171–173°C и выходом 79,8%. Расчетное количество 57,6 г.

Элементный анализ для $C_{16}H_{16}O_5$ (мол.вес. 288):

Рассчитано, %: C 66,66; H 4,17.

Найдено, %: C 66,45; H 4,10.

ЯМР-спектр доказал, что получено требуемое соединение.

ТЛС

Проявляющая система. толуол/н-бутил-ацетат/уксусная к-та = 8/2/1. Адсорбент: кизельгель 60 F_{254} (Мерцк). Применение: 0,2 г/10 мл диметилформамида – 100 мкг. Фронт 16 см. Проявление в УФ-лучах, 254 нм R_f – 0,6.

Пример 8. 27,5 г (0,25 моль) резорцинола суспендируют в 150 мл дихлорэтана и к нему добавляют 33,5 г (0,25 моль) безводного хлорида алюминия. К раствору, содержащему полученный "комплекс", добавляют 48,5 г (0,2 моль) 3,4-диэтокси-фенил-бензил-ацетилхлорида в 50 мл дихлорэтана. После этой процедуры следуют примеру 7. Получают 53,7 г 2,4-дигидрокси-3', 4' -диэтокси-фенил-бензил-кетона после перекристаллизации из толуола, с температурой плавления 141–143°C. Расчетное количество 63,2 г. Выход 85%.

Элементный анализ для $C_{18}H_{20}O_5$:

Рассчитано, %: C 68,55; H 6,23.

Найдено, %: C 68,35; H 6,29.

Данные ЯМР соответствуют требуемому продукту

ТЛС проведен как описано в примере 7. R_f – 0,7.

Упорядник

Техред М Келемеш

Коректор М Самборська

Замовлення 539

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

