



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

21 Numer zgłoszenia: 269683

51 IntCl⁵:
C07D 307/32

22 Data zgłoszenia: 23.12.1987

OPIS
OGÓLNY

54

Sposób wytwarzania α -podstawionych γ -laktonów

43

Zgłoszenie ogłoszono:
26.06.1989 BUP 13/89

45

O udzieleniu patentu ogłoszono:
29.05.1992 WUP 05/92

73

Uprawniony z patentu:
Polska Akademia Nauk Zakład Polimerów,
Zabrze, PL

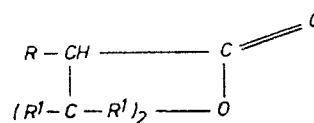
72

Twórcy wynalazku:
Zbigniew Jedliński, Gliwice, PL
Marek Kowalczyk, Zabrze, PL
Piotr Kurcok, Gliwice, PL
Jolanta Ermel, Gliwice, PL

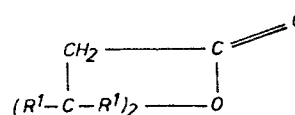
57

1. Sposób wytwarzania α -podstawionych γ -laktonów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o C₁-C₉ atomach węgla, grupę acylową, fenyłową lub benzyłową, zaś R¹ oznacza atom wodoru, podstawnik alkilowy o C₁-C₁₀ atomach węgla, grupę fenyłową lub jest łańcuchem alkilowym zamkniętym pomiędzy węglami β i γ pierścienia laktonowego, **znamienny tym**, że lakton o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem metalu alkalicznego z naftalenem, korzystnie naftalenosodem, naftalenopotasem lub naftalenolitem, a następnie dodaje się dowolny czynnik alkilujący lub acylujący.

5. Sposób wytwarzania α -podstawionych γ -laktonów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o C₁-C₉ atomach węgla, grupę acylową, fenyłową lub benzyłową, zaś R¹ oznacza atom wodoru, podstawnik alkilowy o C₁-C₁₀ atomach węgla, grupę fenyłową, lub jest łańcuchem alkilowym zamkniętym pomiędzy węglami β i γ pierścienia laktonowego, **znamienny tym**, że lakton o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z roztworem metali alkalicznych w rozpuszczalniku organicznym, zawierającym środki kompleksujące kation metalu, a następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się dowolny odczynnik alkilujący lub acylujący.



Wzór 1



Wzór 2

Sposób wytwarzania α -podstawionych γ -laktonów

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania α -podstawionych γ -laktonów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o C₁-C₉ atomach węgla, grupę acylową, fenyłową lub benzylową, zaś R¹ oznacza atom wodoru, podstawnik alkilowy o C₁-C₁₀ atomach węgla, grupę fenyłową lub jest łańcuchem alkilowym zamkniętym pomiędzy węglami β i γ pierścienia laktonowego, **znamienny tym**, że lakton o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem metalu alkalicznego z naftalenem, korzystnie naftalenosodem, naftalenopotasem lub naftalenolitem, a następnie dodaje się dowolny czynnik alkilujący lub acylujący.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze od -30 do 50°C, korzystnie w temperaturze 20°C.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako odczynnik-alkilujący stosuje się związek o ogólnym wzorze RX, w którym R ma wyżej podane znaczenie, zaś X oznacza atom chlorowca taki, jak chlor, brom lub jod.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako czynnik acylujący stosuje się związek o ogólnym wzorze RC/O/X gdzie R ma wyżej podane znaczenie, zaś X oznacza atom chlorowca taki, jak chlor, brom lub jod.

5. Sposób wytwarzania α -podstawionych γ -laktonów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o C₁-C₉ atomach węgla, grupę acylową, fenyłową lub benzylową, zaś R¹ oznacza atom wodoru, podstawnik alkilowy o C₁-C₁₀ atomach węgla, grupę fenyłową, lub jest łańcuchem alkilowym zamkniętym pomiędzy węglami β i γ pierścienia laktonowego, **znamienny tym**, że lakton o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z roztworem metali alkalicznych w rozpuszczalniku organicznym, zawierającym środki kompleksujące kation metalu, a następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się dowolny odczynnik alkilujący lub acylujący.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że stosuje się roztwory metali alkalicznych w rozpuszczalnikach organicznych takich jak tetrahydrofuran, dimetoksyetan, diglim lub tetraglim.

7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze od -30 do 50°C, korzystnie w temperaturze 20°C.

8. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako odczynnik alkilujący stosuje się związek o ogólnym wzorze RX, w którym R ma wyżej podane znaczenie, zaś X oznacza atom chlorowca taki, jak chlor, brom lub jod.

9. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako czynnik acylujący stosuje się związek o ogólnym wzorze RC(O)X, gdzie R ma wyżej podane znaczenie, zaś X oznacza atom chlorowca taki, jak chlor, brom lub jod.

* * *

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania α -podstawionych γ -laktonów o wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o C₁-C₉ atomach węgla, grupę acylową, fenyłową lub benzylową, zaś R¹ oznacza atom wodoru, podstawnik alkilowy o C₁-C₁₀ atomach węgla, grupę fenyłową lub jest łańcuchem alkilowym zamkniętym pomiędzy węglami β i γ pierścienia laktonowego, w tym wielu analogów naturalnych związków biologicznie aktywnych. Związki te znajdują zastosowanie w medycynie, w przemyśle kosmetycznym, jako półprodukty w syntezie analogów związków naturalnych.

Znane metody wytwarzania α -podstawionych γ -laktonów poprzez odpowiednie enolany polegały na reakcji amidków metali alkalicznych, głównie litu, z laktonami w temperaturach rzędu -70°C (G. Posner, G. Loomis, H. Chem. Soc., Chem. Commun. 892, 1972) lub reakcji metalicznego sodu z laktonami (W. Reppe, Liebigs Ann, Chem., 158, 596, 1955).

Nieoczekiwanie okazało się, że sposobem według wynalazku mogą być alkilowane lub acylowane w pozycji α -laktony, które ze względów termodynamicznych nie ulegają polimeryzacji ($G > 0$) jak np. pięcioczłonowy γ -butyrolakton i jego pochodne.

Ponadto metoda według wynalazku jest znacznie wygodniejsza i nie wymaga stosowania niskich temperatur (poniżej -70°C) oraz nie daje produktów ubocznych, jak uprzednio znane metody preparatywne.

Sposób wytwarzania α -podstawionych γ -laktonów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o C_1 - C_9 atomach węgla, grupę acylową, fenyłową lub benzyłową, zaś R^1 oznacza atom wodoru, podstawnik alkilowy o C_1 - C_{10} atomach węgla, grupę fenyłową lub jest łańcuchem alkilowym zamkniętym pomiędzy węglami β i γ pierścienia laktanowego, polega według wynalazku na tym, że lakton o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem metalu alkalicznego z naftalenem, a następnie do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się dowolny czynnik alkilujący lub acylujący.

Wariant sposobu według wynalazku polega na tym, że lakton o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z roztworem metalu alkalicznego w rozpuszczalnikach organicznych, zawierających środki kompleksujące kation metalu, a następnie do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się dowolny odczynnik alkilujący lub acylujący.

Sposobem według wynalazku w wyniku reakcji odpowiedniego laktonu ze związkiem metalu alkalicznego z naftalenem, korzystnie naftalenolitem, naftalenosodem i naftalenopotasem lub roztworem tych metali w rozpuszczalniku organicznym, jak tetrahydrofuran, dimetoksyetan, diglim, tetraglim, (otrzymanym sposobem opisanym w opisie patentowym polskim nr 140 289) zawierającym czynnik kompleksujący kation metalu, jak np. etery koronowe 15-crown-5, 18-crown-6 lub kryptaty: kryptat (2.2.2.) lub inne liniowe polimery, jak politlenek etylenu o wysokich masach cząsteczkowych, powstaje odpowiedni enolan, który po dodaniu odczynnika alkilującego lub acylującego ulega α -podstawieniu.

W sposobie według wynalazku jako odczynniki alkilujące stosuje się związki o ogólnym wzorze: RX gdzie R oznacza grupę alkilową o wzorze ogólnym $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$, w którym n jest liczbą całkowitą od 1 do 9, grupę benzyłową lub fenyłową a jako odczynniki acylujące związki o ogólnym wzorze RC(O)X gdzie R jest grupa alkilową lub grupą fenyłową, a X oznacza w każdej z tych grup związków atom chlorowca, jak chlor, brom lub jod.

W sposobie według wynalazku reakcję prowadzi się w środowisku bezwodnym, przy czym do roztworu metalu lub związku metalu z naftalenem wprowadza się ciągle mieszając roztwór γ -laktonów, a następnie roztwór odczynnika alkilującego lub acylującego.

Reakcję prowadzi się w temperaturach od -30 do 50°C , korzystnie w temperaturze około 20°C . Czas trwania procesu, w zależności od rodzaju reagentów, waha się od kilkadziesiąt minut do kilku godzin. Po dodaniu do mieszaniny reakcyjnej wodnego roztworu chlorku amonu lub innej soli, produkt ekstrahuje się rozpuszczalnikiem organicznym, korzystnie eterem etylowym i oczyszcza się przez destylację lub krystalizację.

Niżej podane przykłady ilustrują sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Roztwór potasu otrzymuje się w wyniku mieszania nad lustrem potasowym w atmosferze suchego azotu w temperaturze 25°C , 1000 ml tetrahydrofuranu (THF), zawierającym 96,3 g 18-crown-6. Po 15 minutach kontaktu roztwór sączy się. Do zabarwionego na niebiesko roztworu wprowadza się przy intensywnym mieszaniu 32 g γ -butyrolaktonu rozpuszczonego w 500 ml THF. Następnie do otrzymanego enolanu dodaje się 70 g jodku n-butylu rozpuszczonego w 500 ml bezwodnego THF i reakcję prowadzi się przez 3 godziny. Reakcję kończy się przez dodanie 500 ml nasyconego roztworu chlorku amonu. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem etylowym, warstwę eterową suszy się bezwodnym siarczanem magnesu i po odparowaniu eteru, produkt wyodrębnia się przez destylację, otrzymując 48 g (92% wydajności) α -butylo γ -butyrolaktonu.

Analiza elementarna dla $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$:

Obliczono: C - 67,75%; H - 9,92%;

Oznaczono: C - 67,60%; H - 9,98%.

Przykład II. Roztwór metalu alkalicznego otrzymuje się przez wprowadzenie 40 g stopu sodu z potasem do 1000 ml THF zawierającego 96,3 g 18-crown-6, w wyniku intensywnego miesza-

nia w temperaturze 20°C. Po uzyskaniu stanu nasycenia roztwór łączy się. Do roztworu wprowadza się, przy intensywnym mieszaniu, 32 g γ -butyrolaktonu rozpuszczonego w 150 ml bezwodnego THF. Po 5 minutach dodaje się 60 g jodku etylu rozpuszczonego w 200 ml THF i reakcję prowadzi się przez 2 godziny, po czym dodaje się 500 ml nasyconego roztworu chlorku amonu. Produkt wyodrębnia się przez ekstrakcję eterem i następną destylację, uzyskując 40 g (95% wydajności) α -etylo- γ -butyrolaktonu.

Analiza elementarna dla $C_8H_{10}O_2$:

Obliczono: C - 63,14%; H - 8,83%;

Oznaczono: C - 63,20%; H - 8,82%.

Przykład III. Do roztworu przygotowanego w sposób opisany w przykładzie I wprowadza się przy intensywnym mieszaniu 32 g γ -butyrolaktonu w 300 ml THF. Po pięciu minutach dodaje się 30 g chlorku acetylu w 200 ml THF i reakcję prowadzi się przez dalsze 30 minut. Produkt wyodrębnia się przez ekstrakcję eterem i następną destylację, otrzymując 43 g (90% wydajności) α -acetylo- γ -butyrolaktonu.

Analiza elementarna dla $C_8H_8O_3$:

Obliczono: C - 56,25%; H - 6,29%;

Oznaczono: C - 56,35%; H - 6,31%.

Przykład IV. Do roztworu 12,8 g naftalenu w 150 ml THF dodaje się porcjami 7,8 g metalicznego potasu. Po godzinie mieszania w temperaturze pokojowej w atmosferze suchego azotu otrzymany roztwór naftalenopotasu sący się, a następnie wprowadza się do niego 8,6 g γ -butyrolaktonu rozpuszczonego w 30 ml THF. Po 5 minutach dodaje się 15,0 g chlorku benzoilu rozpuszczonego w 20 ml bezwodnego THF. Reakcję prowadzi się przez dwie godziny i dodaje 50 ml nasyconego roztworu chlorku amonu. W wyniku ekstrakcji eterem i następnej destylacji uzyskuje się 18,0 g (95% wydajności) α -acetylo- γ -butyrolaktonu.

Analiza elementarna dla $C_{11}H_{10}O_3$:

Obliczono: C - 69,47%; H - 5,30%;

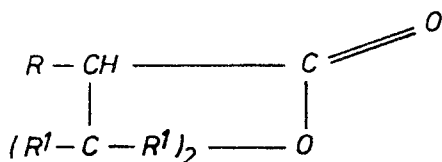
Oznaczono: C - 69,53%; H - 5,32%.

Przykład V. Do roztworu potasu, przygotowanego w sposób opisany w przykładzie I, wprowadza się przy intensywnym mieszaniu 37 g γ -walerolaktonu w 250 ml bezwodnego THF. Po 5 minutach dodaje się 45 g chlorku benzylu w 200 ml THF. Reakcję prowadzi się przez 2 godziny, a następnie dodaje się 400 ml nasyconego roztworu chlorku amonu. Produkt wyodrębnia się przez ekstrakcję eterem i oczyszcza przez destylację, otrzymując 65,3 g (93% wydajności) α -benzylu- γ -walerolaktonu.

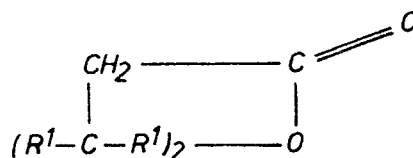
Analiza elementarna dla $C_{12}H_{14}O_2$:

Obliczono: C - 75,77%; H - 7,42%;

Oznaczono: C - 75,91%; H - 7,45%.



Wzór 1



Wzór 2