

2-0-KLORFENIL-2-METILAMINO-CIKLOHEXANON

ELŐÁLLÍTÁSA

L A S Z L A V I K M Á R T A

doktori disszertációja

Készült

József Attila Tudományegyetem Szerves Kémiai

Tanszékén

1 9 7 7

S z e g e d



TARTALOMJEGYZÉK

BEVEZETÉS	1. oldal
IRODALMI ÁTTEKINTÉS	3. oldal
KISÉRLETI MUNKA ÉRTÉKELÉSE	11. oldal
KISÉRLETI RÉSZ	21. oldal
ÖSSZEFOGLALÁS	30. oldal
MELLÉKLETEK	32. oldal
IRODALOM	46. oldal

B E V E Z E T É S

Célul tűztük ki a Ketamin /Ketalar/- 2-o-klór-fenil-2-metilamino-ciklohexanon szintézislehetőségeinek vizsgálatát, ezen belül C. L. Stevens és munkatársai által a vegyület előállítására megadott szabadalmi ut [1] reprodukálását, célszerű módosítását, illetve esetleg új szintézisutak kidolgozását. Nem tűztük magunk elé célul a reakciómechanizmusok esetleges felülvizsgálatát.

A vegyületnek az anesztézia területén van kiemelkedő jelentősége, mivel mindeddig megfelelő analgetikus-anesztetikus hatású gyógyszer nem állt rendelkezésre. A vegyület hatására anesztetizált állapot jön létre, amelyet egy bizonyos fokú analgészia jellemez, mialatt a szív-érkeringési rendszer működése csak alig módosul. A vegyület nem rendelkezik szedativ, vagy hipnotikus tulajdonságokkal, és hatását nem a központi idegrendszer általános depressziója útján fejti ki, hanem bizonyos szenzorkapcsolatokat bont meg az agyban. Állatkísérletekkel kimutatták, hogy a Ketamin aktivitása szoros kapcsolatban van a központi idegrendszer fejlettségi fokával. Felhasználása igen fontos bizonyos neuro-diagnosztikai eljárásoknál, ahol analgésziára, de egyidejűleg a

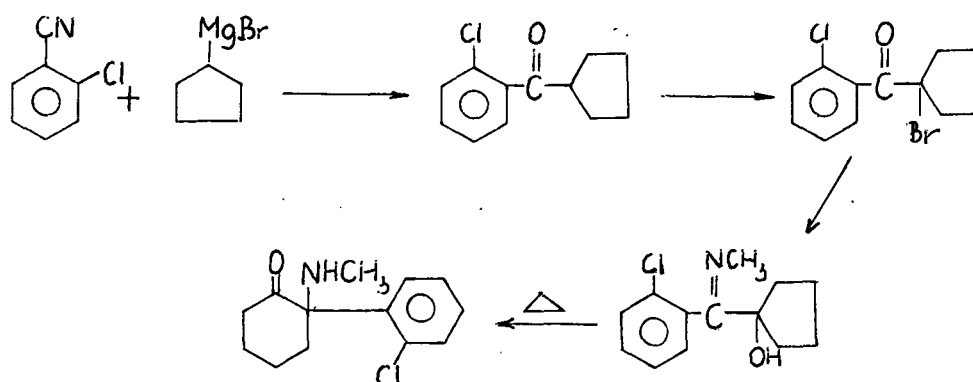
beteggel való együttműködésre is szükség van. A gyógyszernek kevés mellékhatása van [2].

A Ketamin az anesztézia teljesen új farmakológiai és kémiai megközelítését jelenti és izomrelaxánsokkal együtt alkalmazva olyan operatív eljárások válthatók vele valóra, amelyeket egykor csaknem kivitelezhetetlennek tartottak.

A vegyületet 1963-ban fedezték fel. Az ezt követő részletes farmakológiai vizsgálatok eredményei alapján 1970-ben engedélyezték gyógyszerként való felhasználását.

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

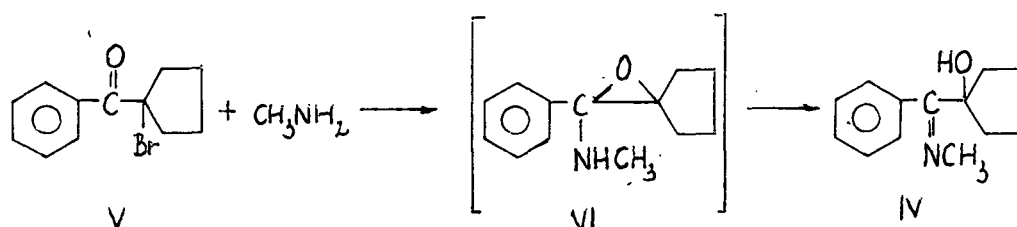
Az említett szabadalomban [1] a szerzők az alábbi reakciólépésekkel jutottak a 2-o-klórfenil-2-metilamino-ciklohexanonhoz:



Az első két reakciólépés karbonsavnitrilekből történő keton előállítás Grignard reakcióval [2], illetve ketonok α -halogénezése [3] jól ismert reakciók. Új reakciótípust jelent a szabadalmi út harmadik lépése: a brómketon reakciója cseppfolyós metilaminnal.

Ismert, hogy α -haloketonok oldószeres közegben /benzol, etanol/ aminokkal szubsztitúciós vagy eliminációs termékeket adnak [4]. Cseppfolyós ammóniában vagy metilaminban azonban IV szerkezetű hidroximiniekhez lehet jutni. A reakció mechanizmusát vizsgálva a szerzők bizonyították [5], hogy az α -haloke-

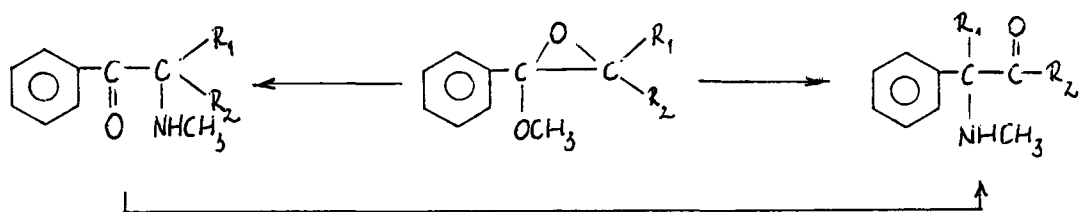
tonok epoxiéter képzésének [6] analógiájára egy epoxiamin /VI/ intermediere keresztül játszódik le a reakció. A nukleofil amin karbonilon történő támadását a bromid ion oxigénnel történő intramolekuláris kicserélődése követi, aminek eredményeképpen kialakul az epoxiamin /VI/. A nitrogénnel jelenlevő mozgékony hidrogénatom miatt az intermediér gyorsan továbbalakul az α -hidroxiimin né /IV/.



A reakció o-tolil-1-brómciklopentil-keton esetében nem a fenti séma szerint megy végbe, hanem metilamin hatására a szubsztitúciós reakció terméke, o-tolil-1-metilamino-ciklopentil-keton képződik [10]. Megemlítjük, hogyha a reagáló amin magasabb szénatomszámú /propil, butil/ a reakció nem egyirányú, hanem - pl. fenil-1-brómciklopentil keton esetén - a kapott elegyben a többségben lévő hidroxiimin mellett /IV/ a szubsztitúcióval képződő fenil-1-alkilamino-ciklopentil-keton /I/ is jelen van [11].

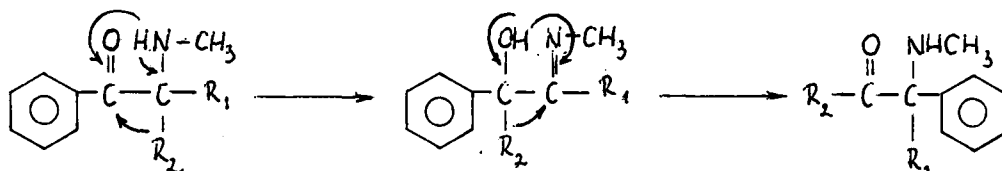
Ugyancsak C. L. Stevens fedezte fel és tanulmányozta a szabadalmi út utolsó lépését jelentő ter-

mikus átrendeződést, ami az egész eljárás kulcslépése. Az említett szerző és munkatársai fenil-epoxiéterek aminokkal végbemenő reakcióit vizsgálták magasabb hőmérsékleten és a reakció termékeként két izomer szerkezetű aminoketonhoz jutottak [7]:



Megállapították továbbá, hogy fenil- α -aminoalkil-ke-tonok termikus átrendeződésével is el lehet jutni az izomer szerkezetű α -aminobenzil-alkil-ke-tonokhoz.

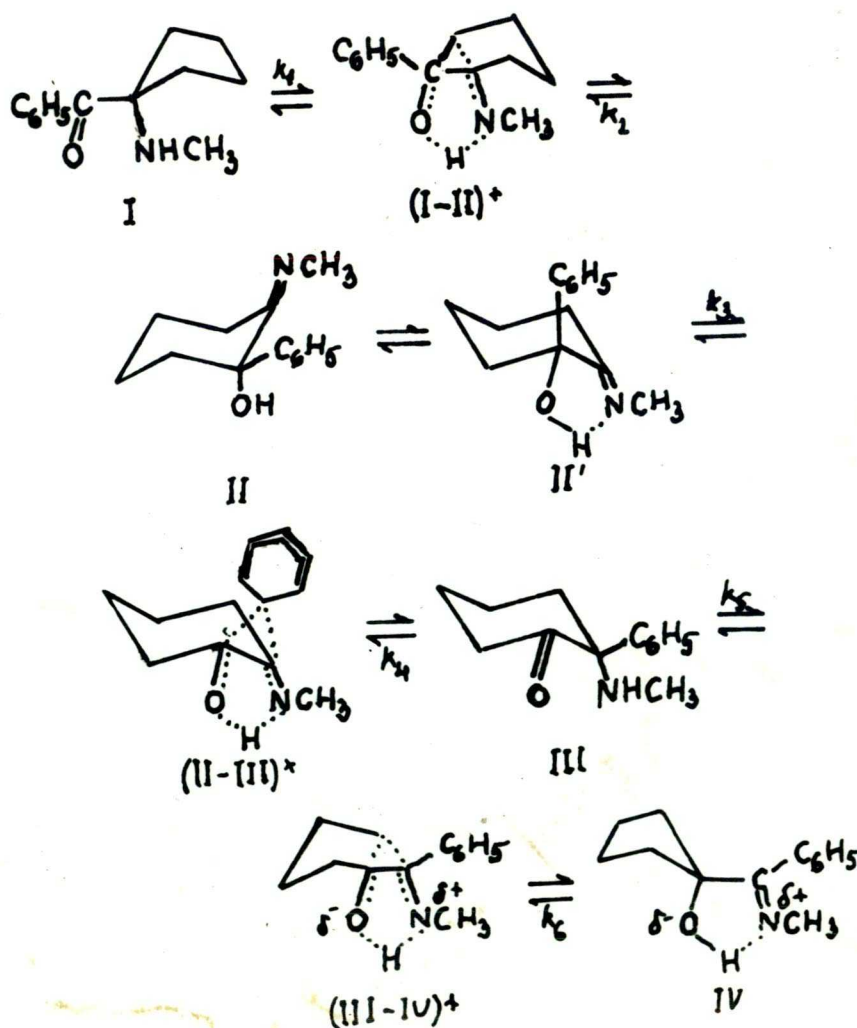
Az átrendeződés valószínű köztiterméke egy hid-roxiimin, ami úgy képződik, hogy az ámin-csoportról bázis hatására lehasad egy proton, amit egy alkilcso-port-vándorlás követ. Az így kialakult hidroxiiimin proton-lehasadás és fenilcsoport-vándorlás útján ala-kul át az izomer szerkezetű aminoketonná. Katalizá-torként maga a kiindulási aminoketon hat. Mindkét át-rendeződés ciklusos, intramolekuláris mechanizmus [7]:



A nitrogén hidrogén atomjának az átrendeződésben va-

ló aktiv részvételét igazolja, hogy tercier nitrogén-atomot tartalmazó α -aminoketonok esetén az átrendeződés nem megy végbe. Stevens és munkatársai további vizsgálataik alapján ezt az átrendeződési reakciót általánosították minden olyan α -aminoketonra, amely α -szénatomján dialkil szubsztituenst tartalmaz [8].

Kísérleteik során fenil-ciklopentil-ke-ton vázat tartalmazó α -aminoketonok átrendeződésénél gyűrűbővüléssel végbemenő reakciót tapasztaltak [7]. A továbbiakban ezzel analóg szerkezetű α -aminoketonok termikus átrendeződését vizsgálták részletesen és azt tapasztalták, hogy a reakció során egy négykomponensű egyensúly alakul ki, mely az alábbi sémával írható le [9]:

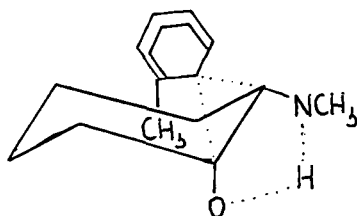


Az átrendeződési reakciókat általában magas forráspontu szénhidrogénekben végezték forráspont körüli hőmérsékleten /190-240 °C/ inert atmoszférában. Az I→III átalakulás reakcióelegye kiindulási I mellett a II ill. a III-vegyületeket tartalmazta. A II köztitermék termolitikus vizsgálatánál III és I képződését bizonyították. A II⇌III átalakulás reverzibilis voltát bizonyítja, hogy III termolizise során az IR spektrumban a III karboniljára jellemző sáv /1740 cm⁻¹/ mellett megjelenik 1680 cm⁻¹-nél C=O-ra illetve C=N-re utaló sáv, mely I-et vagy II-t valószínűsítik. Nem jelenik meg viszont IV-re jellemző C=N sáv /1650 cm⁻¹/. A IV kloroformos oldatának IR spektruma erős H-kötésre utaló OH adszorpciót mutat, ami nem változik a koncentrációval. Ez bizonyítja, hogy a reakciósémában IV-re felvett N...H-O hidrogénhid kötés és az így kialakult erősen rendezett és polarizált alapállapot helyes és IV-ből a /III-IV/-be való átmenet könnyen lejátszódik. A C=N kötés polarizáltságát poláros oldószerek tovább fokozzák, s így gyorsítják az átrendeződést. Hasonlóan magyarázható a savkatalízis hatása [9], s ezért alakulnak át gyorsabban IV sói, mint a megfelelő bázisok.

A IV→III átalakulás kinetikáját infravörös spektroszkópiával, III karbonilsávjának 1740 cm⁻¹-nél mért intenzitásváltozásával követték. A mérési

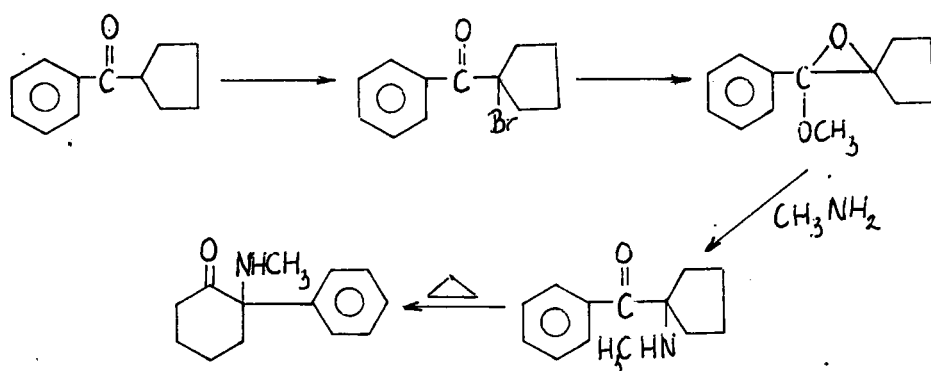
eredmények alapján az átrendeződés kinetikusan elsőrendű intramolekulás reakció [9].

Vizsgálták továbbá a fenil-csoportban lévő szubsztituenseknek az átrendeződésre gyakorolt hatását is [10]. Az o-tolil- α -metilamino-ciklopentil-keton átrendeződését vizsgálva azt tapasztalták, hogy $I \rightleftharpoons III$ típusu átrendeződés nem játszódik le, s a $IV \rightarrow III$ irányú átalakulás is - mely általában kedvezményezettebb folyamat - kisebb termeléssel és sok bomlástermék keletkezése mellett valósítható meg, mint egyéb esetekben. Mivel ismeretes, hogy $I \rightleftharpoons II$ ill. $IV \rightarrow III$ átrendeződés hasonló sebességgel játszódik le, tovább az utóbbi folyamatokban a /III/ aminoketon viszonylag könnyen képződik a megfelelő /IV/ hidroximinból, ez azt a következtetést engedi levonni, hogy az o-tolil-csoportot tartalmazó aminoketonok $I \rightleftharpoons III$ átrendeződése nem az $I \rightleftharpoons II$ lépésben bekövetkező gyűrűbővülés miatt nem megy, hanem a $II \rightarrow III$ -ban szükségessé váló aril-vándorlás jelent akadályt. A fenil-csoport o-helyzetű metilcsoportja sztérikus gátlást fejt ki, mivel vagy a hattagu gyűrűbe, vagy az öttagu heterociklusos kvázi gyűrűbe nyulik bele, amit a következő ábra szemléltet:



A szerzők elképzelését alátámasztják a más helyzetben szubsztituált származékokkal végzett kísérletek, melyekkel az átrendeződés jól megvalósítható, tehát az o-metil szubsztituens esetén az o-szubsztituens szterikus gátlása az átrendeződés akadályát.

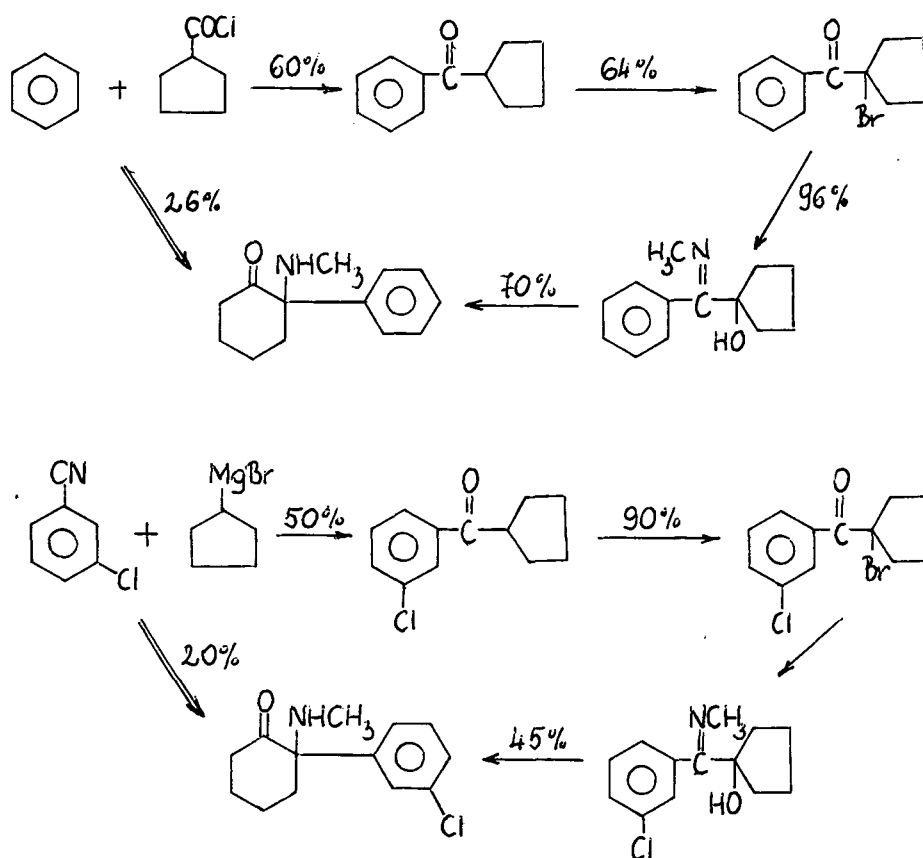
A szabadalom és a hozzá kapcsolódó irodalom alapján két lehetőség kínálkozott a Ketalar előállítására. A szabadalomban [1] - más homológok előállítására - leírták a következő módszert:



A reakciót nehézségei a következők: a fenil-1-metilaminociklopentil-ke-ton előállítása ill. ennek átrendeződése magas hőmérsékletet és hosszú reakcióidőt kíván. Továbbá a termikus átrendeződés - mint arra korábban utaltunk - nem ad egységes terméket /lásd I $\rightleftharpoons$ III átrendeződés/, így csupán a két utolsó termikus lépés hozama általában nem haladja meg a 25-30 %-ot. Ezért látszott alkalmasabbnak a második lehetőség, a fejezet elején már szabadalmi utként ismertetett re-

akciót felhasználása a Ketalar előállítására. Az idézett szabadalomban található adatokból az itt megjelölt reakciót hozamára nem lehet következtetni.

A szerzők munkáiból összegyűjtött adatok alapján összehasonlítást tehetünk a következő két homológ előállítási hozamára vonatkozóan:



KISÉRLETI MUNKA ÉRTÉKELÉS

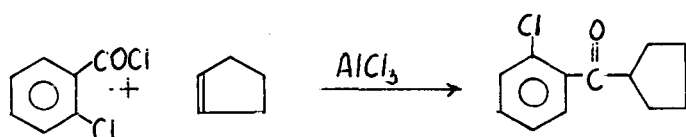
Az előző fejezetben említett szabadalmi ut azon felül, hogy nem közöl adatokat az egyes lépések termelésére vonatkozóan, elég kevés támpontot nyújt azok kivitelezéséhez is. A reakciók reprodukálásánál felhasználtuk a szerzők egyéb munkáiban fellelhető általános metodikai eljárásokat és igyekeztünk az egyes köztitermékek előállításához a legoptimálisabb körülményeket megtalálni.

o-klórfenil-ciklopentil-keton /2/ előállítása:

Cikloalkil-aril ketonok arilnitrilekből Grignard-reagenssel, a reagens feleslegben való alkalmazásával állíthatók elő a legjobb hatásfokkal [12]. α -Hidrogénatommal rendelkező nitrilek Grignard-reakciója melléktermék képződéssel jár /2/, részben ezért választottuk kiindulási anyagként az o-klórbenzonitrilt /1/ és nem a ciklopentán-karbonsavnitrilt, továbbá aromás nitrilek esetén az o-szubsztituens csökkenti a mellékreakciókat.

A szintézis során különböző oldószerközegeket és bontási eljárásokat próbáltunk ki. Éterben vezetve a reakciót és a komplexet jég-10% sósav elegyével bontva 40%-kal nyertük a /2/ ketont, tetrahidrofuranban 21%-kal. Ha a komplexet $\text{HCl-H}_2\text{SO}_4$ eleggyel

bontottuk el, és bontás előtt az étert eltávolítottuk az elegyből [13], 50%-kal nyertük a /2/ ketont. A legjobb hozammal /70,5%/ akkor jutottunk /2/-hez, ha a Grignard vegyület nitrillel történő reakciója benzolos közegben /tehát magasabb hőmérsékleten/ történt és az elbontást sósav-kénsav elegyével végeztük. A /2/ előállítására irodalmi példa alapján más módszert is kipróbáltunk [14]:



Ciklohexánban nagy AlCl_3 felesleg esetén a hozam 40%.

o-Klórphenil-1-brómciklopentil-ke-ton /3/ előállítás:

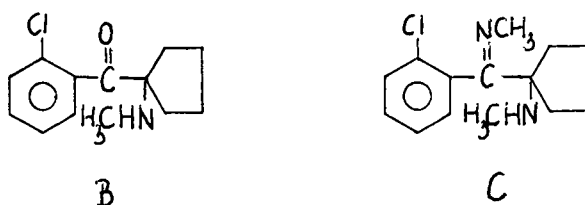
Az előzőekben előállított /2/ ke-ton brómozását széntetrakloridos oldatban 0-5 °C közötti hőmérsékleten brómmal végeztük. Az ily módon kvantitatíve előállítható termék alacsony olvadáspontu, kristályosítása nehézkes, desztillálása pedig magas forráspontja és bomlékonysága miatt nagy vákuumot /0,1-0,001 Hgmm/ igényel. Az irodalmi analógiák szerint tisztítása a további reakcióhoz nem feltétlenül szükséges, így az oldószer ledesztillálása után a maradék azonnal felhasználható /alacsony hőmérsékleten 1-2 napig tárolható/. A nyers-termék

A nyers termék IR és NMR spektrumai alapján megfelelő tisztaságúnak bizonyult. Az NMR spektrumban a terciér szénatomon levő proton jele 3,55 ppm-nél brómozás után eltűnik /5, 5a ábra/.

1- α -metilamino-o-klórbenzil/-ciklopentanol
/4/ előállítás:

A szabadalmi út harmadik lépésében keletkező /4/ hidroxilimint a szerzők a /3/ brómketon és cseppfolyós metilamin reakciójával állítják elő. Kísérleteinkben a TLC vizsgálatok alapján mindig egy három komponensű keveréket kaptunk, melyben a komponensek megoszlása az előhívott kromatogrammon /1. ábra/ a foltok területe és színük intenzitása alapján kb. A:B:C=60:20:20. A három reakciótermék a reakcióban párhuzamosan keletkezik és arányuk időben nem változik. A melléktermékként kivált metilamin HBr mennyisége alapján a csere 98%-ban lejátszódott. Az elegy IR és NMR spektrumai azt mutatják, hogy olyan vegyületek vannak jelen, melyekben $-OH$; $>C=O$; $>C=N-CH_3$ és $-NH-CH_3$ csoportok vannak /6, 6a ábra/. Az $-OH$ csoport sávjának eltolódása $/3340\text{ cm}^{-1}/$ azt jelenti, hogy az a kettős kötéshez képest α -helyzetben van, $A>C=N$ erős sávja $/1630\text{ cm}^{-1}/$ arra utal, hogy ezt a csoportot tartalmazó vegyület van túlsúlyban a keve-

rékben. A /4/ hidroxiiimin más uton történő előállításával /lásd később/ az A anyagot egyértelműen tisztáztuk, mint 1-/α-metilimino-o-klórbenzil/-ciklopentanolt /4/. Az o-klórfenil-1-brom-ciklopentil-ke-ton /3/ reakciója metilaminnal benzolos közegben a TLC alapján két vegyületet eredményez, melyek R_f értékei megegyeznek az előbbi elegy B és C vegyületeinek R_f értékeivel /1. ábra/. A nyers reakciótermék IR és NMR spektrumai >C=O; -NH-CH₃ és >C=N-CH₃ csoportok jelenlétét mutatják /7, 7e ábra/, amit csak úgy tudunk értelmezni, ha ez a két vegyület a következő:



A reakciójában nyert elegyből kristályosítással a képződött /4/ hidroxiiiminnek csak 50-60 %-át tudtuk izolálni.

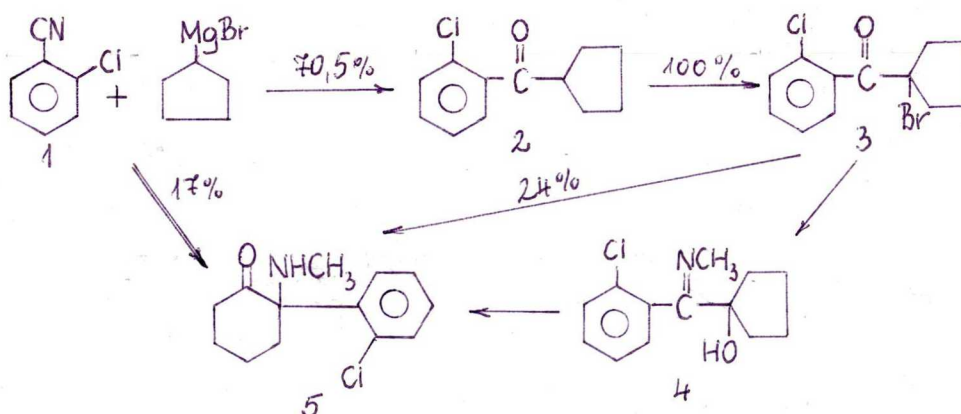
2-o-klórfenil-2-metilamino-ciklohexanon /5/
előállítás:

Az előző reakciólépésben nyert keveréket szétválasztás nélkül vittük az átrendeződési reakcióba, amit dekalinban 180-190 °C-on végeztünk el, N₂ atmoszférában. A reakció időbeli lefutását TLC-n kö-

vettük. A reakció folyamán a magas hőmérséklet és a nyers kiindulási keverék miatt a bomlás igen nagyfokú volt. A reakcióelegyből a TLC alapján 30 perc után a B és C vegyületeknek megfelelő foltok teljesen eltűntek, megjelent a Ketalár /5/ foltja /D/, valamint egy nem bázikus karakterű anyag foltja is /E/, melynek zöld színe volt előhívó reagens nélkül is. A 3 órás reakcióidő alatt a /4/ hidroximin foltjának intenzitása észrevehetően csökkent /2. ábra/, s a reakcióelegy feldolgozása után az átrendeződött terméket 24%-kal tudtuk izolálni a /3/ brómketonra vonatkoztatva.

A szabadalmi út reprodukálása után tapasztalatainkat a következőkben foglalhatjuk össze:

- 1./ a teljes reakcióút 17 %-os hozammal adta a kívánt vegyületet az alábbiak szerint:

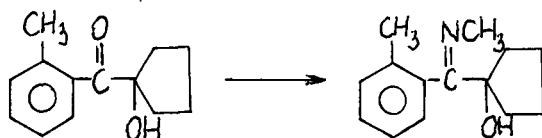


- 2./ a /3/ brómketon cseppfolyós metilaminnal nemcsak a kívánt /4/ hidroxiimint eredményezi, és a kapott reakcióelegyből a /4/ hidroxiimint nem tudtuk teljes mennyiségben izolálni.
- 3./ a nyers /4/ hidroxiimin termikus átrendeződésekor a nem egységes kiindulási anyag, a magas hőmérséklet és a viszonylag hosszú reakcióidő miatt a bomlási folyamatok is előtérbe kerülnek.
- 4./ az alkalmazott reakcióidő alatt a hidroxiimin átalakulása nem kvantitatív.

A fenti megfigyelések körvonalazták további feladatainkat:

- 1./ a /4/ hidroxiimin tiszta állapotban történő előállítása,
- 2./ az átrendeződés reakcióidejének lerövidítése és hatékonyságának növelése.

Ismert volt előttünk, hogy 1- α -metilimin 1-o-metilbenzil/-ciklopentanol előállítása megoldható a megfelelő hidroxiketonból az alábbi módon [10]:



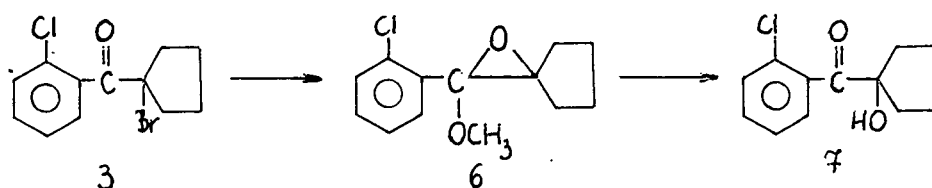
A reakciót nagy metilaminfeleslegben, bombacsőben 100 °C körüli hőmérsékleten vezetve 12 óra alatt 78%-kal kapták a hidroxiimint.

Kísérleteinkben a metilamin etilalkoholos oldatát használtuk és 40 °C-on 25 óra alatt /a reakciót TLC-n követtük, 3. ábra/ 70%-kal nyertük a /4/ hidroximint, ugyanakkor az el nem reagált /7/ hidroxiketon a reakcióelegyből visszanyerhető a feldolgozás során.

Ez a módszer nagyobb időigénye ellenére kedvezőbb, mint a cseppfolyós metilaminnal bombacsőben végrehajtott reakció.

A /7/ hidroxiketon előállítására két eljárást dolgoztunk ki:

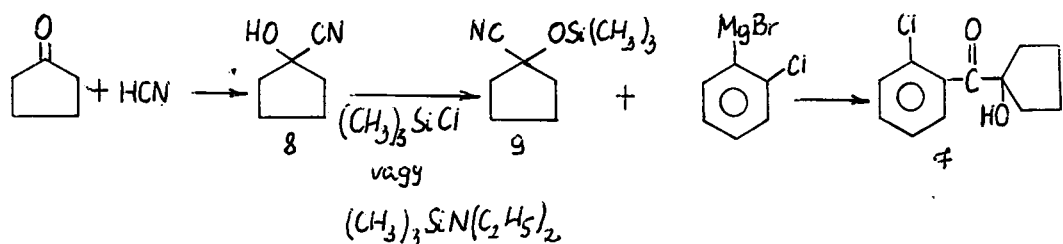
Az egyik út a brómketon epoxiéterré alakításával és az /6/ epoxiéter nyitásával jut el a hidroxiketonhoz:



Kísérleteink szerint a metanolos közegben NaOCH₃-tal végrehajtott reakció szolgáltatja legjobban a kívánt vegyületet /75,5%/ és ugyanakkor nem játszódtak le mellékreakciók. Az epoxiéterek nyitására az irodalom több eljárást is ismer [10, 15, 16, 17], melyek alig térnek el egymástól. Legjobb eredményt a vizes acetonban végrehajtott savas hidrolizissel kaptuk, amikor 90%-kal jutottunk a /7/ hidroxiketonhoz.

Másik eljárásunk során ciklopentanonból kiindulva az

alábbiak szerint jutottunk el /7/ hidroxiketonhoz.



A reakció folyamán a /7/ hidroxiketont 49%-kal nyertük a kiindulási ciklopentanonra számolva. Az irodalomból ismert, hogy trimetilszilil-cianiddal ciklopentanonból egy lépéssel 65%-kal lehet nyerni a megfelelő ciánhidrinét [18]. Próbálkoztunk az irodalomban leírtak alapján magának a ciklopentanon-ciánhidrinnek [19], ill. ciklopentanon-ciánhidrin-tetrahidropiranoléterének [21] Grignard reakciójával, de igen alacsony hozammal kaptuk a kívánt hidroxiketont.

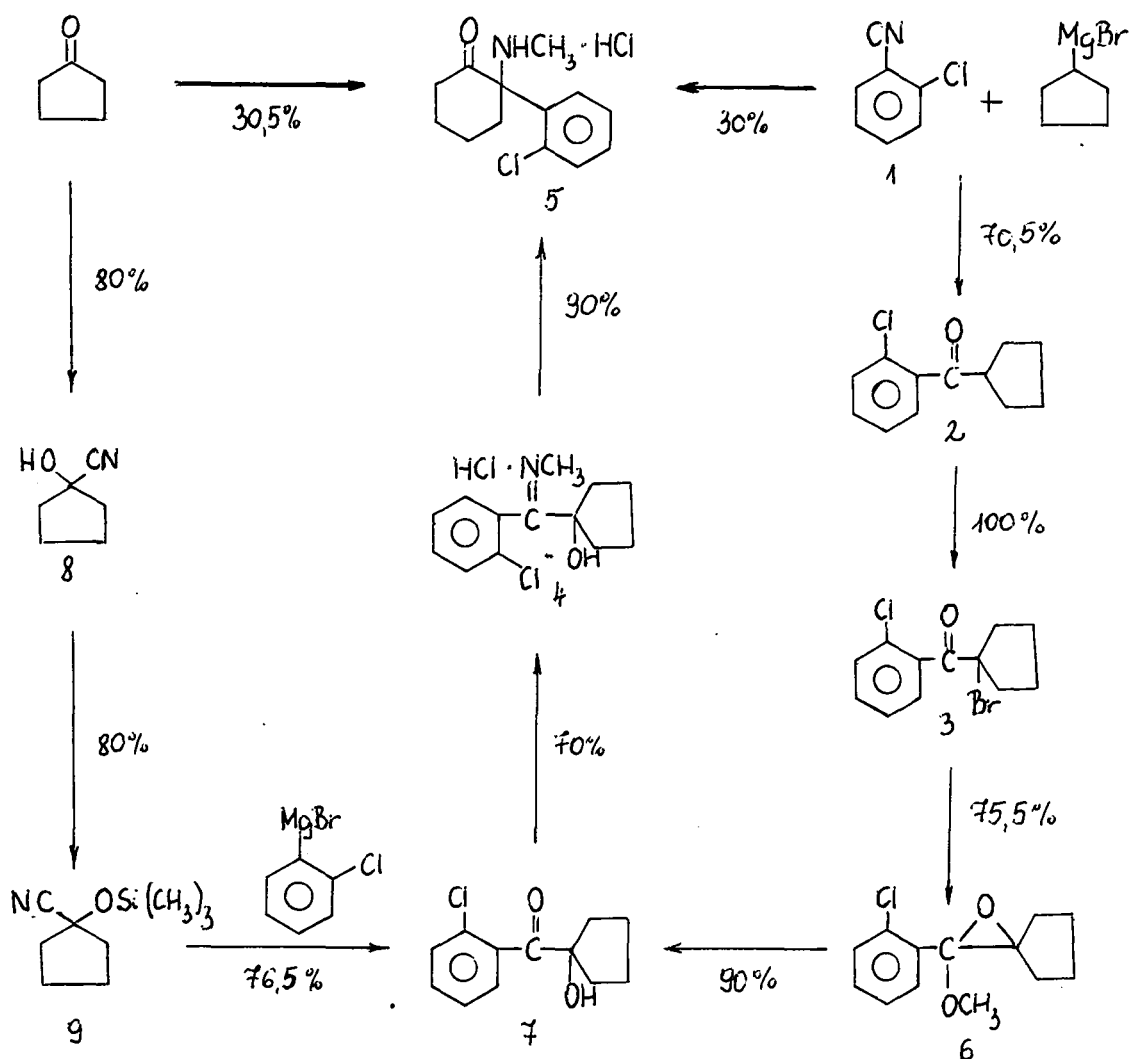
Átrendeződési reakciók vizsgálata

Munkánk során vizsgáltuk a fentiekben ismertetett módon előállított /4/ hidroximin átrendeződési reakcióját.

A szabadalommal analóg módon tiszta /4/ hidroximint bázis formában dekalinban rendeztük át 190 °C-on 3 órás reakcióidő alatt 33%-os termeléssel. A feldolgozás során használt savas kezeléssel az út nem alakult /4/ hidroximinből visszanyertük a /7/ hidroxiketont. Ha a reakcióidőt megnöveltük /5, 6, 7 órás reakcióidők/ a kitermelés akkor sem emelkedett 33 % fölé, ugyanak-

kor a bomlási folyamatok előtérbe kerülése miatt kevesebb /7/ hidroxiketont lehetett visszanyerni. Már az elméleti részben utaltunk rá, hogy a hidroxiiiminék só-formában rövidebb idő alatt, jobb hatásfokkal alakulnak át a kívánt aminoketonokká [9, 21], mint bázisformában. Ezért kísérleteink során a /4/ hidroxiiimint sósavas só formában izoláltuk, s dekalinban 190 °C-on végeztük az átrendeződést. A /5/ Ketamin sósavas sóját 1 óra alatt 68%-kal nyertük, miközben - a TLC tanúsága szerint - a /4/ hidroxiiimin sója 90-95%-ban alakult át, csak a bomlási folyamatok miatt lesz kevesebb az izolált végtermék mennyisége. Az átrendeződési folyamatok vizsgálatánál legjobb eredménnyel abban az esetben sikerült a /5/ Ketamin HCl-t előállítanunk, ha a /4/ hidroxiiimin átrendeződését sósavas só formájában, olvadék állapotban végeztük [22]. A reakció 200 °C-on 5 perc alatt végbe megy /90%/ - a /4/ hidroxiiimin sósavas sója teljesen átalakul - amit az olvadék kristályosodása jelez, Ily módon a reakcióidő nagymértékben lerövidült, s a reakció hozama jelentősen megnőtt.

A kapott eredmények alapján módosított eljárásainkkal a következő hozammal jutottunk a célvegyülethez:



A módosított eljárások előnye, hogy a reakciólépések számát csekély mértékben növelve, jól kivitelezhető reakciólépésekkel lehet eljutni a /4/ hidroximin HCl-hoz, mint kulcsvegyülethez és ennek olvadékalapotban történő átrendeződésével rövid idő alatt lehet eljutni a célvegyülethez.

K I S É R L E T I R É S Z

A fejezetben csak azokat az eljárásokat irtuk le, amelyek a reprodukálhatóan legjobb termeléssel adták a kívánt vegyületeket.

A leírt szintézisekhez felhasznált finomvegyszerek Fluka készítmények voltak. Az abszolút oldószereket a szokásos módon készítettük. Az előállított vegyületek fizikai állandóit és analízis adatait táblázatban foglaltuk össze. Az adatok jó egyezést adtak az irodalmi értékekkel.

Az IR spektrumokat UNICAM SP 200 típusu készüléken, az NMR spektrumokat JEOL C-60-HL /60MHz/ típusu készüléken vettük fel. Gázkromatográfiás vizsgálatokat Fractovap P /Carlo Erba/ készüléken végeztük hidrogén vivőgáz /60 ml/perc/ alkalmazásával 170-200 °C-on. A kolonnák 2 m hosszúságúak voltak, megosztó folyadéknak szilikonzsirt vagy Carbowaxot használtunk. A vékonyrétegekromatográfiás vizsgálatokat Merck gyártmányú Kieselgel HF és KIESELGUR G adszorbensek 1:1 arányu elegyből készített rétegen végeztük /rétegvastagság 0,5 mm/. Futtatószer: petroléter:etilalkohol 96:4, vagy petroléter-etilalkohol-dietilamin 95:4:1 elegye. Előhívószers Draggen-

dorf reagens. A leírásokban megadott hőmérsékleti értékek nem korrigáltak.

o-klórfenil-ciklopentil-ke-ton /2/ előállítás

a./ 200 ml absz. éterben 24,3 g /0,1 mol/ magnéziumforgács-hoz keverés és hűtés közben 149 g /0,1 mol/ ciklopentilbromid 100 ml absz. éteres oldatát csepegtetjük. A magnézium feloldódása után az oldathoz 300 ml absz. benzolt adunk és az étert kidesztilláljuk. A benzolos oldathoz 68,7 g /0,5 mol/ o-klórbenzonitril /1/ 200 ml absz. benzolos oldatát csepegtetjük, majd 30 órán át keverés közben refluxáljuk az oldatot. A lehűlt reakcióelegyhez 125 ml 4N sósav-oldatot, majd 250 ml 4N kénsav-oldatot csepegtetünk és a heterogén elegyet 10 órán át forraljuk és kevertetjük. A szerves fázist elválasztjuk. Mossuk 150 ml vízzel, kétszer 100 ml telített NaHCO_3 oldattal, ismét vízzel. Na_2SO_4 -on szűrítjük, a benzol ledesztillálása után a maradékot desztilláljuk. A kapott ke-ton /2/ halványsárga színű folyadék. Sulya: 73,3 g /70,5 %/.

b./ 40 ml ciklohexánban feloldunk 13,6 g /0,2 mol/ ciklopentént és 35 g o-klórbenzoilkloridot, majd az oldathoz -15°C -on keverés közben 53 g /0,4 mol/ vízmentes, elporított alumínium-kloridot adagolunk olyan sebességgel, hogy ne fejlődjön sósavgáz. Utána a

reakcióelegyet állandó keverés közben lassan 70 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten kevertetjük, míg a sósavfejlődés tart. Az alsó fázist jégre öntjük, éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot telített nátriumkarbonát oldattal savmentesre mossuk, az oldatot szárítjuk, és az étert ledesztilláljuk, majd a maradékot desztilláljuk. A kapott keton /2/ sulya: 16,7 g /40%/.

o-klórfenil-1-bróm-ciklopentil-keton /3/ előállítás

40 g /0,192 mol/ o-klórfenil-ciklopentil-ketont /2/ 150 ml széntetrakloridban feloldunk és jeges hűtés közben fénytől elzárva 30,8 g /10,5 ml, 0,192 mol/ brómot csepegtetünk hozzá lassan, keverés közben. A becsepegtetés után szobahőmérsékleten még egy órát kevertetjük, az oldószert és a HBr-ot vizsugárszivattyúval 70-75 °C-on vízfürdőn melegítve leszivatjuk. Halványsárga olajos maradékot kapunk, sulya 57 g /100%: 55,4 g /5, 5a ábra/.

1- α -metilimino-o-klórbenzil/-ciklopentanol /4/ előállítás

a./ 28,5 g nyers o-klórfenil-1-bróm-ciklopentil-ketont /3/ keverés közben -70 °C-on 50 ml metilaminhoz csepegtetünk. 1 órát kevertetjük ezen a hőmérsék-

leten, majd szobahőre melegítjük és a metilamin felesleget elpárologtatjuk. A maradékot 100 ml absz. éterrel kezeljük, a kivált metilamin-hidrobromidot /10,6 g, 98,5%/ szűrjük. A szűrletet bepároljuk, a maradék nyers hidroxiimin /4/ sulya 22 g /TLC: 1. ábra/. Hűtésre 10,2 g tiszta hidroxiimin /4/ kristályosodott ki, a maradék anyag sulya 11,2 g.

2-o-klórfenil-2-metilamino-ciklohexanon /5/ előállítása

a./ Az előző pontban leírtak szerint előállított nyers hidroxiiminből /4/ 11,9 g-ot feloldunk 80 ml tisztított dekalinban és nitrogén atmoszférában 190 °C-on három órán át kevertetjük /TLC: 2. ábra/. Lehűlés után az oldatot 60 ml benzollal hígítjuk és extraháljuk 75 ml 5%-os sósavoldattal, majd kétszer 50 ml vízzel. A vizes oldatot forraljuk egy órán át, majd csontszénnel derítjük és szűrjük. A lehűlt oldatot 20%-os nátriumhidroxid-oldattal kilugosítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot szűrjük, szárazra pároljuk, a maradékot petroléterből útkristályosítjuk. A nyert aminoketon /5/ sulya: 2,85 g /fehér kristályok/.

2-metoxi-2-o-klórfenil-1-oxaspiro[2,4]heptán /6/ előállítása

10,1 g /0,44 mol/ nátriumot feloldunk 220 ml

absz. metilalkoholban és keverés, hűtés közben hozzá-
csepegtetjük az előbbiek alapján előállított 57 g
nyers brómketon /3/ 50 ml absz metilalkoholos olda-
tát. 20 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük az ol-
datot, majd egy órán át 40 °C-on. A reakcióelegyet
1,5 l jeges vízre öntjük, kétszer 200 ml éterrel ex-
traháljuk. Az éteres oldatot Na_2SO_4 -on szárítjuk, az
oldószeret ledesztilláljuk és a maradékot desztillál-
juk. A kapott epoxiéter /6/ súlya: 36 g /75,5%/.

o-klórfenil-1-hidroxi-ciklopentil-ke-ton /7/
előállítása

10 g /0,042 mol/ 2-metoxi-o-klórfenil-1-oxaspi-
ro-[2,4]-heptánt /6/ feloldunk 150 ml acetonban, majd
annyi vizet adunk hozzá, hogy az oldat megzavarosod-
jon. 10 csepp cc HCl hozzáadása után az oldatot 1 ó-
rán át forraljuk, majd lehűlés után NaHCO_3 -al semle-
gesítjük. Vizsugár vákuumban az acetont ledesztillál-
juk, a maradékot kétszer 100 ml éterrel extraháljuk.
Az éteres oldatot szárítjuk, az oldószeret ledesztil-
láljuk és a maradékot desztilláljuk. A kapott hidroxi-
keton /7/ súlya 8,9 g /90%/.

Ciklopentanon-ciánhidrin /8/ előállítása

Cox-Stormont módszer /23/ :

50 g /1 mol/ jól elporított NaCN-t oldunk 120



ml vízben, hozzáadunk 100 g /1,2 mol/ ciklopentanont és az elegyhez keverés és hűtés közben 0,85 mol 35%-os kénsavat csepegtetünk 1 óra alatt. A kivált NaHSO_4 -t kiszűrjük, a szűrletet étérrel extraháljuk. Az éteres oldat szárítása és bepárlása után a maradékot desztilláljuk. A kapott termék 24 sulya: 89 g /80%/.

Ciklopentil-ciánhidrin-trimetilszililéter /9/ előállítása /Frish módszer [25] /

a./ 50 g /0,45 mol/ ciklopentanon-ciánhidrin /8/ és 68 ml trietilamin elegyéhez keverés és jeges hűtés közben két óra alatt hozzácsepegtetjük 54 g /0,5 mol/ frissen desztillált trimetilklórszilán 200 ml absz. benzolos oldatát. Az elegyet 80°C -on egy órán át melegítjük, majd lehűlés után kiszűrjük $\text{C}_2\text{H}_5\text{N HCl}$ -t, bepároljuk és desztilláljuk. A termék sulya: 65,5 g /80%/.

b./ 21 g /0,19 mol/ ciklopentanon-ciánhidrint /8/ oldunk 20 ml acetonban, s hűtés, keverés közben hozzácsepegtetünk 30 g /0,21 mol/ trimetilszilil-dietilamint, 50°C -on egy órán át kevertetjük a reakcióelegyet, majd desztilláljuk. A kapott termék sulya: 22,5 g /65%/.

o-klórfenil-l-hidroxi-ciklopentil-ke-ton /7/
előállítás

b./ 5,35 g /0,22 mol/ magnéziumból és 38,3 g /0,2 mol/ o-bróm-klórbenzolból 20 ml vízmentes éterben Grignard komplexet készítünk. Miközben az étert ledesztilláljuk a komplexről 20 ml vízmentes benzolt csepegtetünk bele, majd keverés közben 18 g /0,1 mol/ ciklopentil-ciánhidrin-trimetilszililéter /9/ 50 ml vízmentes benzolos oldatát csepegtetjük hozzá. 20 órára át kevertetjük és refluxáljuk, majd hűtés közben 12 ml cc H_2SO_4 87 ml vizes oldatát csepegtetjük bele, s még két órára át refluxáljuk. A lehűlt elegyet elválasztjuk, 10%-os nátriumkarbonát oldattal, majd vízzel mossuk a benzolos fázist. Száritjuk, desztilláljuk. A termék súlya: 14,5 g /76,5%/.

1-/α-metilimino-o-klórbenzil/-ciklopentanol /4/
előállítás

b./ 11,2 g /0,05 mol/ o-klórfenil-l-hidroxi-ciklopentil-ke-ton /7/ 10 g izzított, porított káliumkarbonátot, 40 ml 33%-os absz. etilalkoholos metilamin oldatot kevertetünk 40 °C-on 25 órára át. Lehűtés után a káliumkarbonátot kiszűrjük és az oldószert bepároljuk. A maradékot forrón oldjuk petroléterben, lehűtjük, a kivált fehér kristályokat szűrjük. A kapott hidroxiimin /4/ súlya 8,25 g /70%/ /TLC: 3. ábra/.

5 g hidroxiiimint /4/ feloldunk 30 ml absz. éterben és éteres sósavoldat hozzáadásával vagy sósavgáz bevezetésével hidroklorid sóit választunk le. A kivált kristályokat szűrjük, etilalkohol-aceton 1:1 elegyében forrón feloldjuk és melegen két-háromszoros mennyiségű étert adunk hozzá és hűtjük. A kivált fehér kristályokat szűrjük. A nyert hidroxiiimin /4/ HCl sulya 4,8 g.

2-o-klórphenil-2-metilamino-ciklohexanon /5/ előállítása

b./ 2 g /0,0073 mol/ 1- α -metilimino-o-klórbenzil/-ciklopentanol /4/ HCl-t 200 °C-on megolvasztunk és olvadás után 5 percig ezen hőmérsékleten tartjuk, miközben az anyag újból kristályosodik. Lehűlés után az anyagot 25 ml acetonban szétnyomkodjuk, 1-2 ml éteres sósavoldatot adunk hozzá és forraljuk 4-5 percig, majd a kristályokat szűrjük. Átkristályosítás céljából oldjuk forró etilalkoholban, csontszénnel derítjük az oldatot és melegen azonos térfogatú petrolétert adunk hozzá. Hűtőben állni hagyjuk, a kivált kristályokat szűrjük. Fehér kristályos anyagot kapunk, sulya: 1,8 gr /90%/.

A bázis kinyerése céljából a hidroklorid sóit feloldjuk vízben, 20%-os NaOH oldattal kilugosítjuk és petroléterrel extraháljuk. Száritás után a petroléter nagy részét bepároljuk és a tömény oldatot hűtőben állni hagyjuk, majd a kivált fehér kristályokat szűrjük.

Vegyület száma	Összegképlet	Forráspont °C/Hgmm	Olvadáspont °C	n _D ²⁰
2	C ₁₂ H ₁₃ ClO	105-110/3	-	1,5480
4	C H ClNO	-	58-60	-
4 HCl	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	-	169-174	-
5	C ₁₃ H ₁₆ ClNO	-	90-91	-
5 HCl	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NO	-	256-257	-
6	C ₁₃ H ₁₅ ClO ₂	96-98/3	-	1,5256
7	C ₁₂ H ₁₃ ClO ₂	120-125/3-4	-	1,5590
8	C ₆ H ₉ ON	90-92/5	-	1,4538
9	C ₉ H ₁₇ NOSi	91-93/30	-	1,4309

Vegyület száma	A n a l i z i s				IR, NMR/ábra/
	C számított	H számított	C talált	H talált	
2	69,05	6,27	69,35	6,46	4; 4a
4	65,68	6,83	65,48	6,56	12; 12a
4 HCl	56,94	6,24	57,12	6,34	
5	65,68	6,83	65,59	6,91	13; 13a
5 HCl	56,94	6,24	56,80	6,17	
6	65,40	6,33	65,64	6,36	8; 8a
7	64,15	5,83	63,95	5,61	9; 9a
8	64,65	8,14	64,50	8,08	10;
9	59,15	9,35	59,50	9,40	11;

Ö S S Z E F O G L A L Á S

Célul tűztük ki a 2-o-klórfenil-2-metilamino-ciklohexanon /Ketalár, Ketamin/ szintézislehetőségeinek vizsgálatát. Ezen belül C. L. Stevens és munkatársai által szabadalmaztatott eljárás reprodukálását, módosítását ill. ettől független reakcióutak keresését.

1./ A szabadalmi leírásban közölt módszerek négy lépésben, 17%-os hozammal /a kiindulási o-klór-benzonitrilre számolva/ adják a végterméket. A reakcióutnak a következő nehézségei vannak:

a./ a brómketon reakciója cseppfolyós metilaminnal nemcsak a kívánt hidroximint eredményezi,

b./ a cseppfolyós metilamin használata kivitelezési nehézséget okoz,

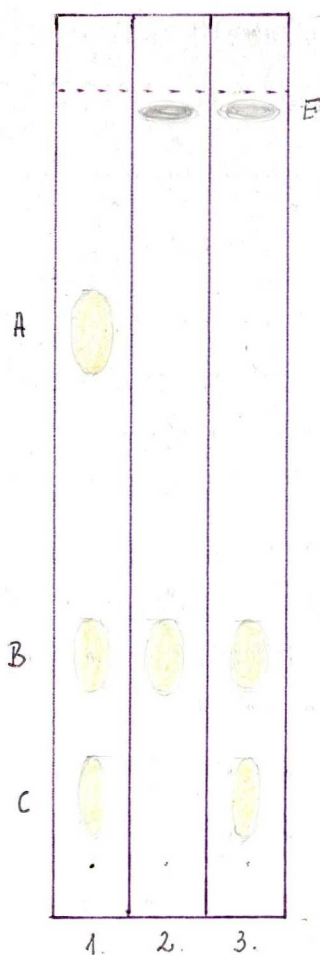
c./ az átrendeződés hőmérsékletén a nem egységes kiindulási anyag miatt nagy mértékű bomlást tapasztaltunk.

2./ Módosított eljárásunk alapján a hidroximint tiszta állapotban állítjuk elő hidroxiketonból alkoholos metilamin oldatban. A hidroximint sósavas só formában rendeztük át 200 °C-on olvadákfűzésben, nagymértékben lecsökkentve az átrendeződés reakcióidejét /5 perc/ és így elkerülve a magas hőmérséklet miatt fellépő nem kívánatos bomlásokat.

3./ A hidroxiketon előállítására két módszert dolgoztunk ki. Mindkettő egyszerű, jól kivitelezhető reakciólépéseken keresztül jut el a hidroxiketonhoz.

4./ Módosított eljárásaink hozama 30% a kiindulási vegyületre számolva.

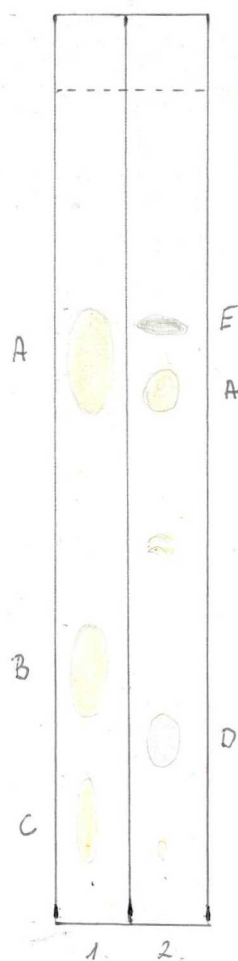
M E L L É K L E T E K



1. ábra

- 1./ Hidroxiiminképződés brómketonból cseppfolyós metilaminnal
futtatószer: petroléter-etilalkohol
- 2./ Brómketon reakciója metilaminnal benzolban /1^h; 50 °C/
- 3./ ugyanaz 1^h reflux után.



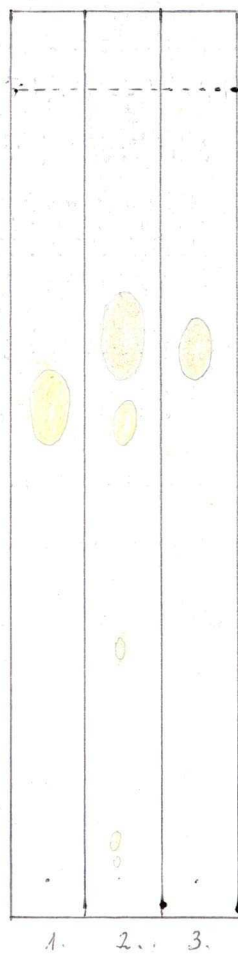


2. ábra

1./ Átrendezendő elegy

2./ 3^h melegítés után dekalinban 190 °C-on.

futtatószer: petroléter-etilalkohol.



3. ábra

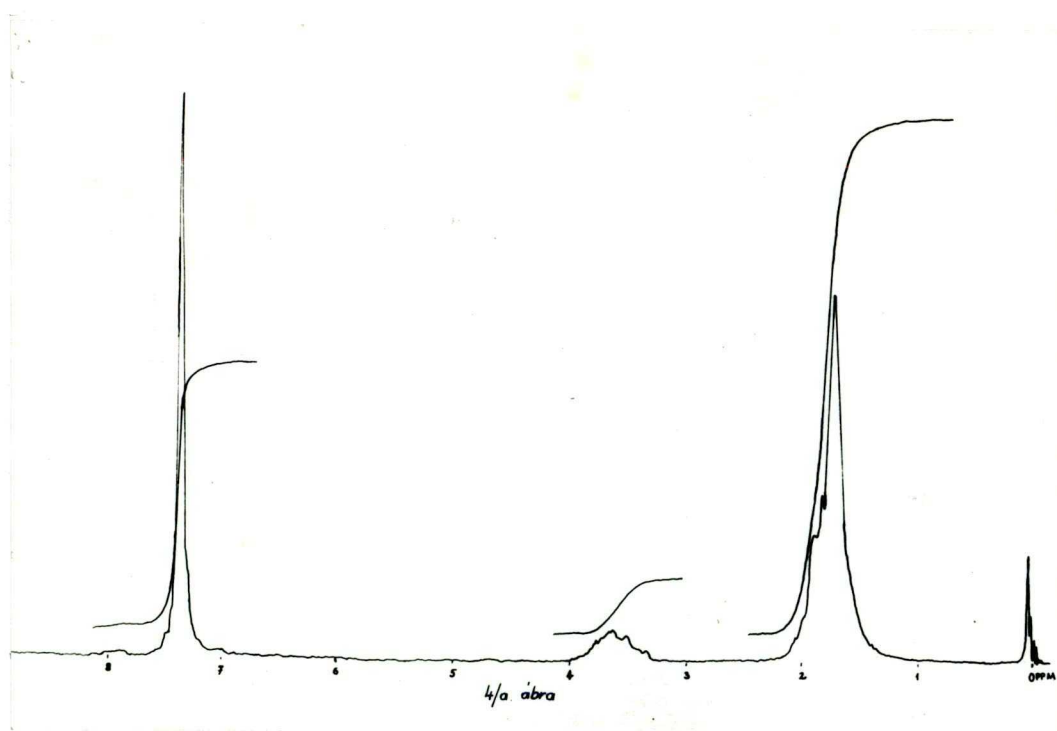
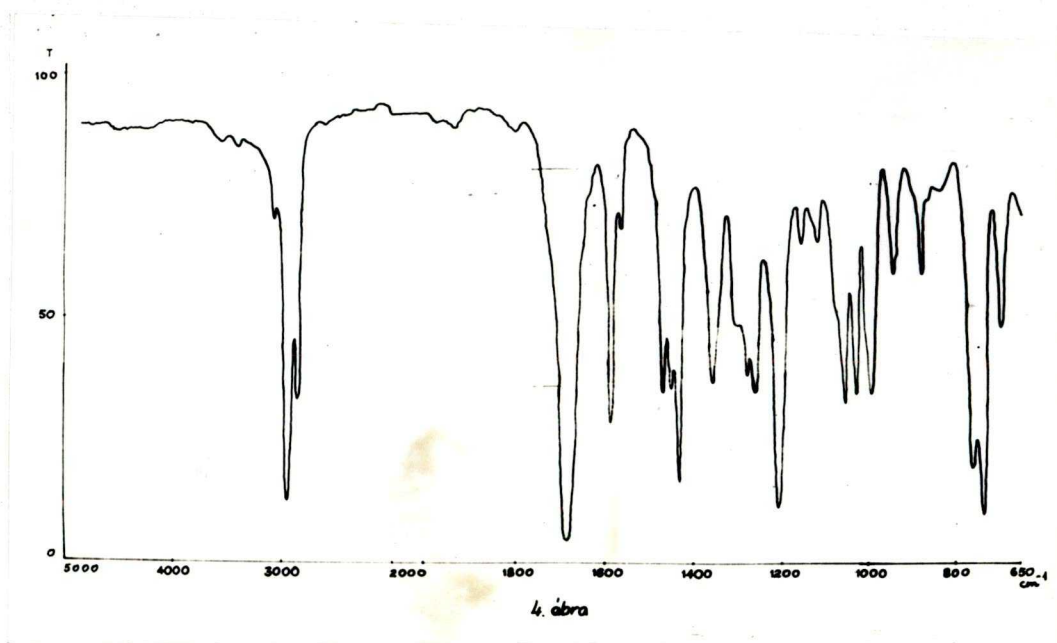
1./ Hidroxiketon

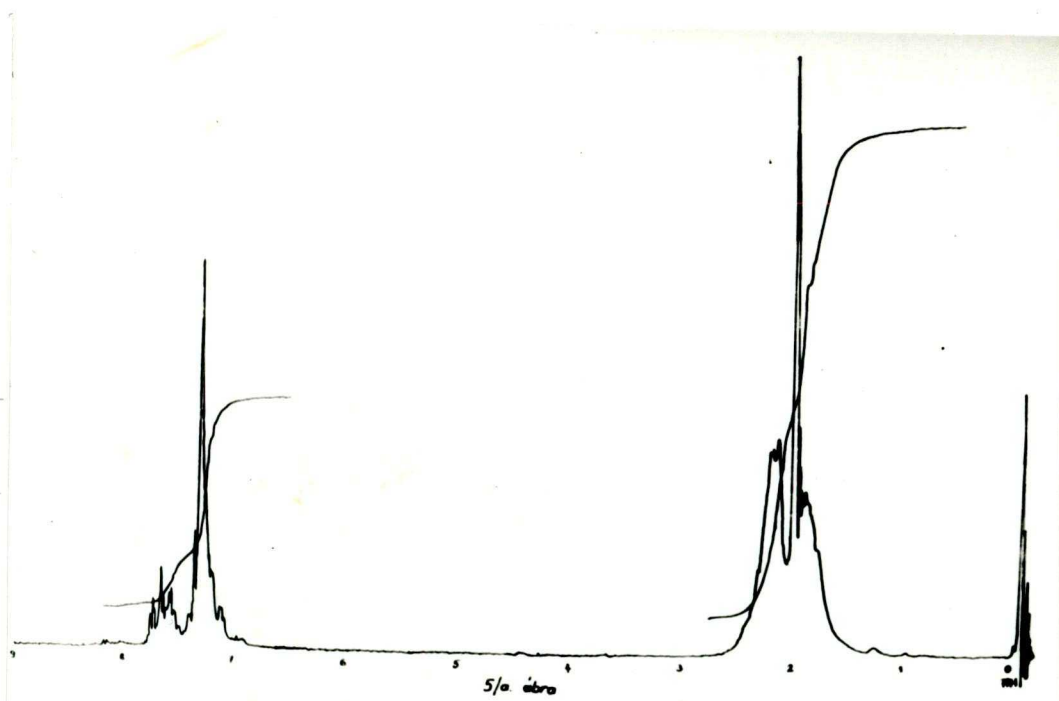
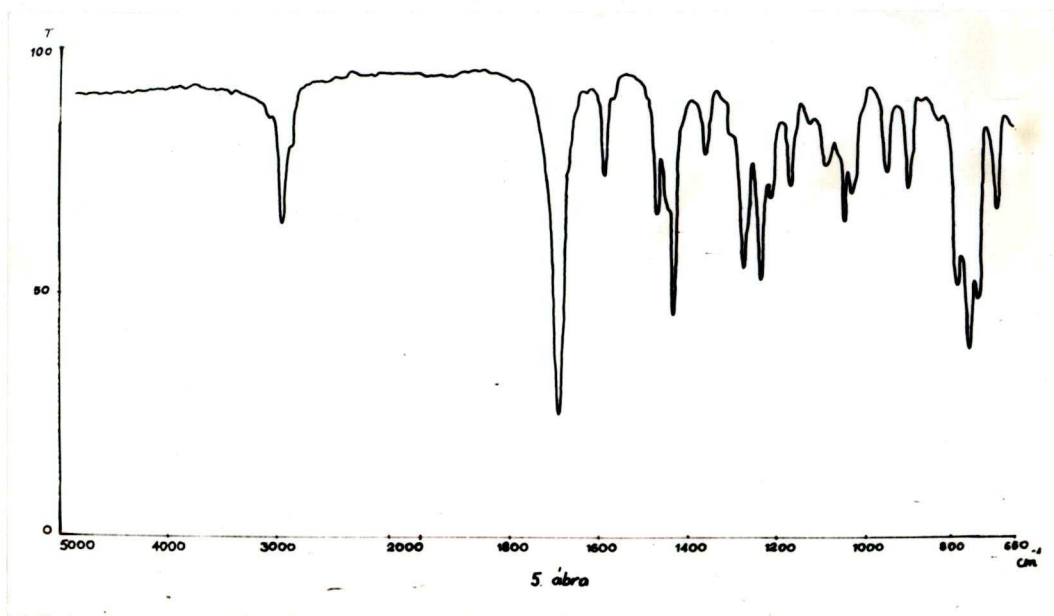
2./ Reakcióelegy 25ⁿ melegítés után

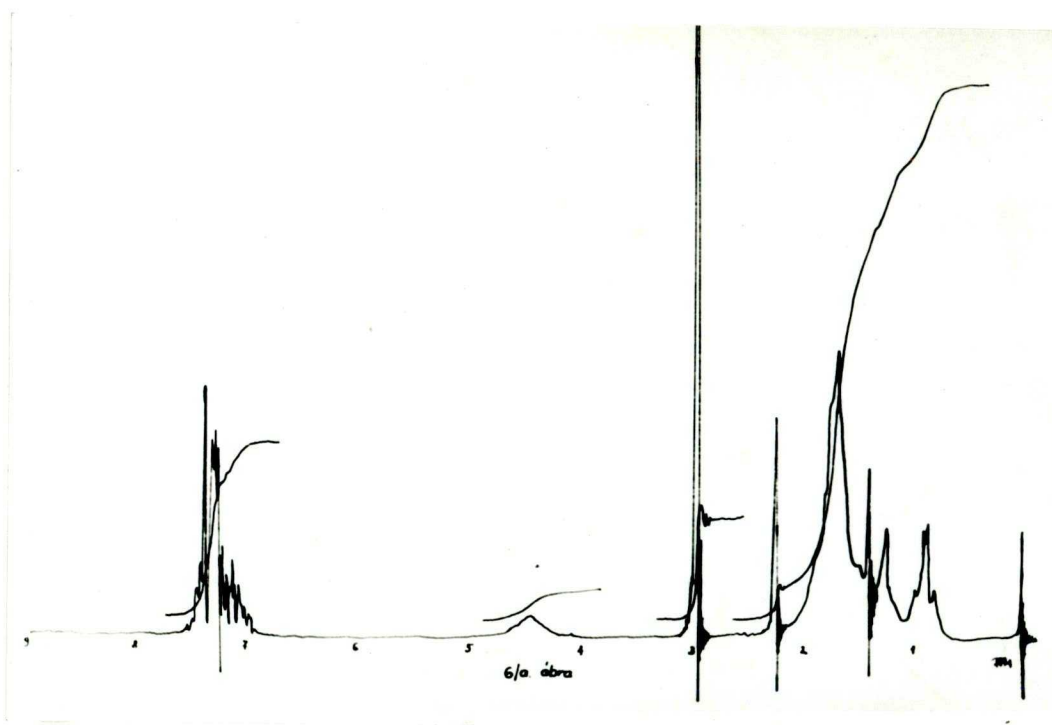
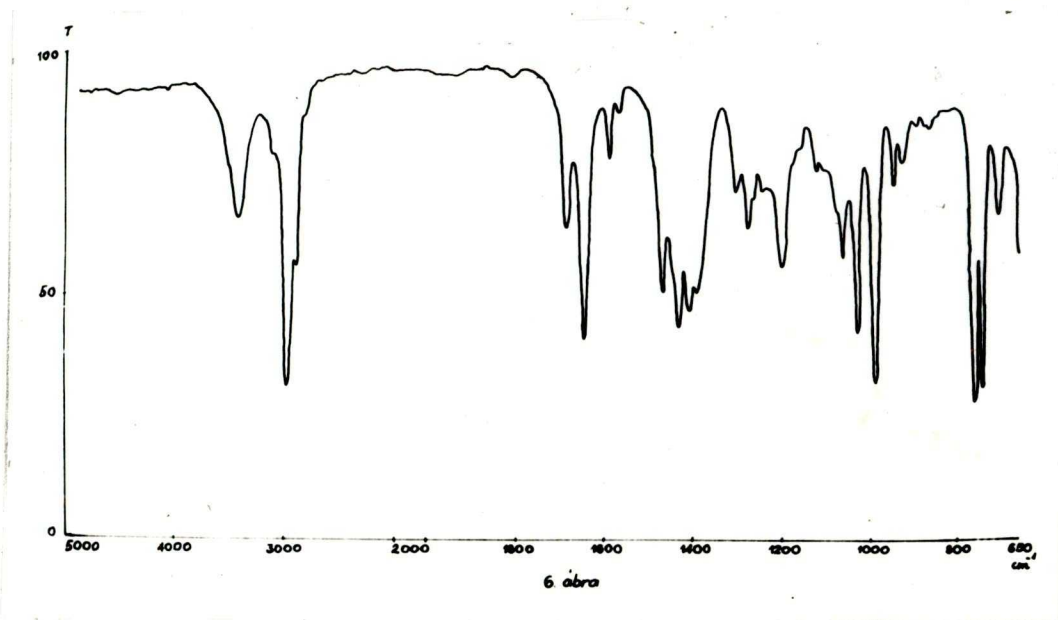
3./ Izolált hidroxiimin

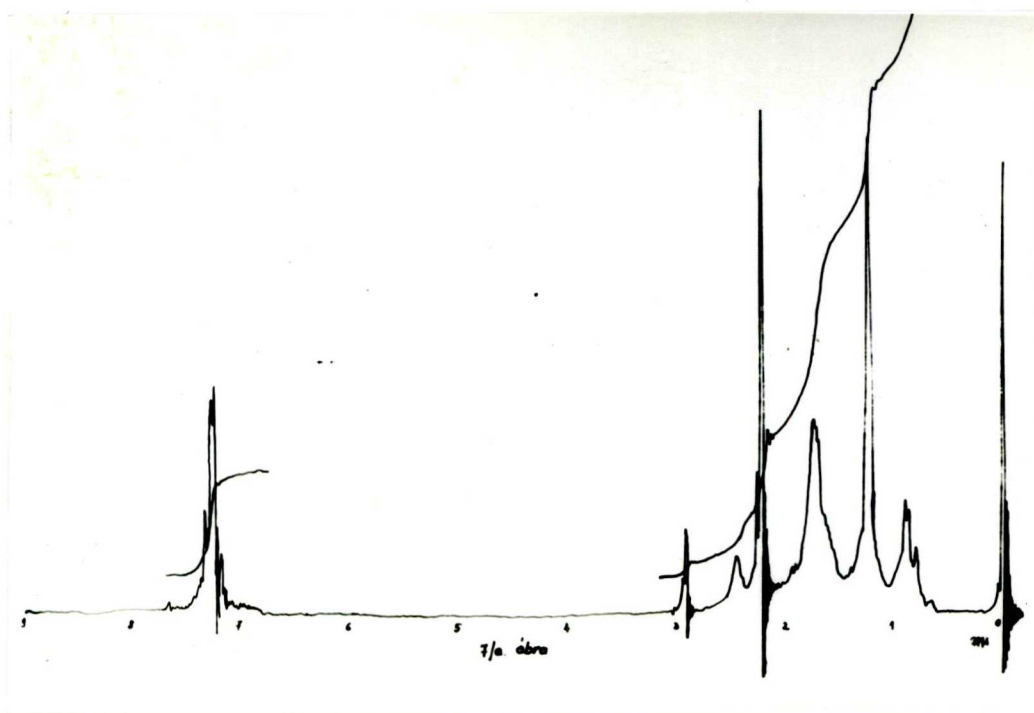
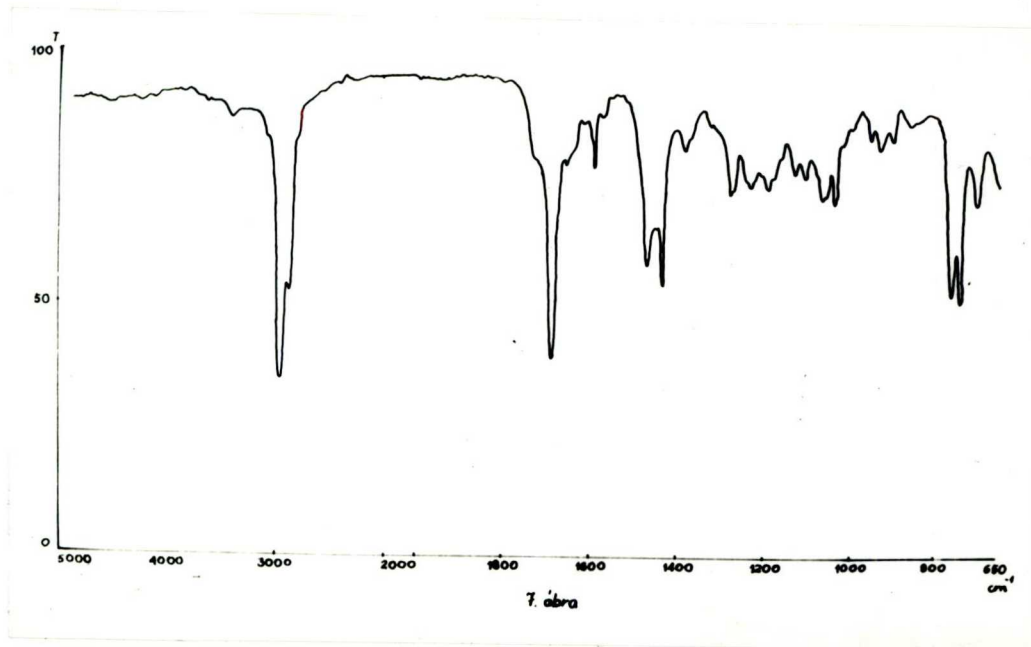
futtatószer: petroléter-etilalkohol.

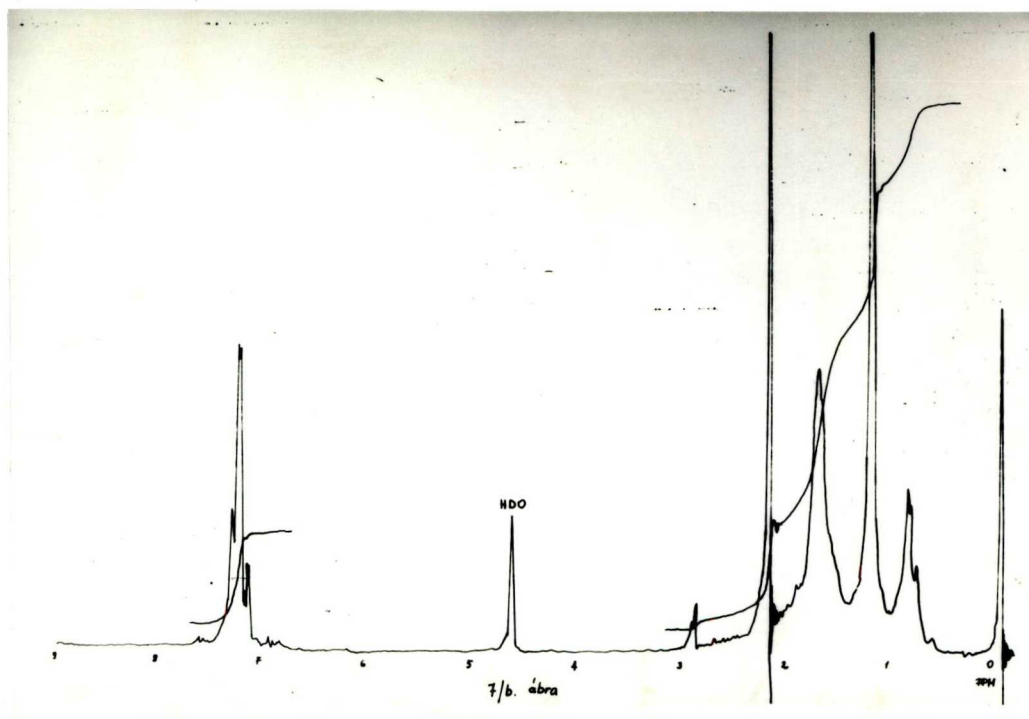
- 36 -

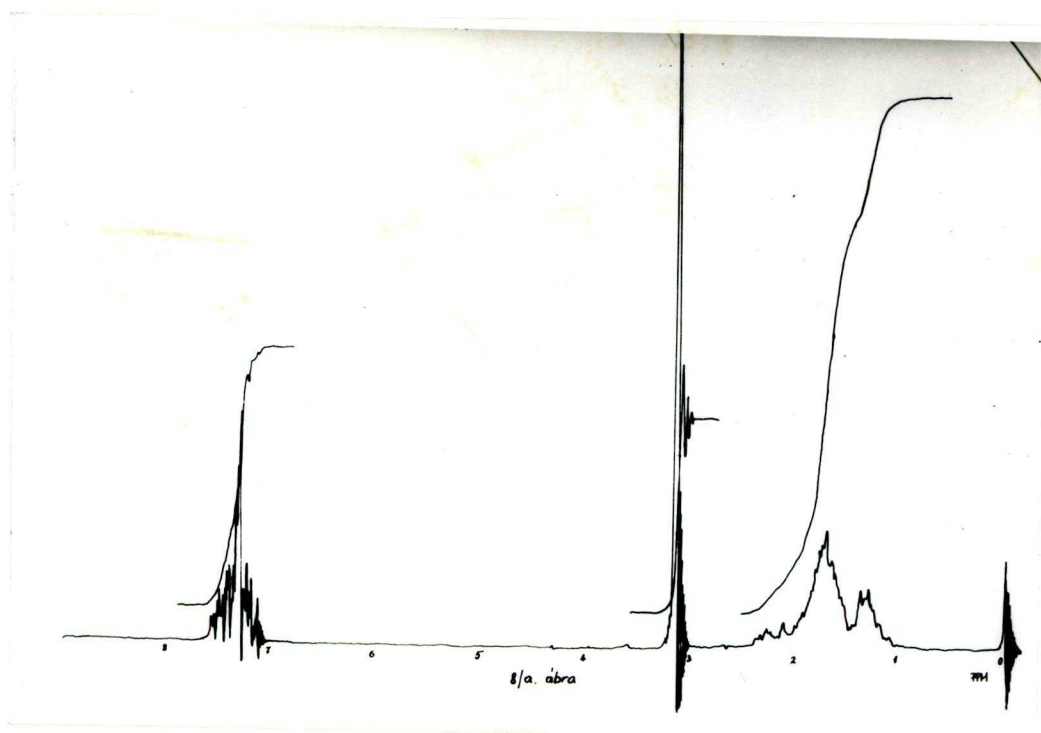
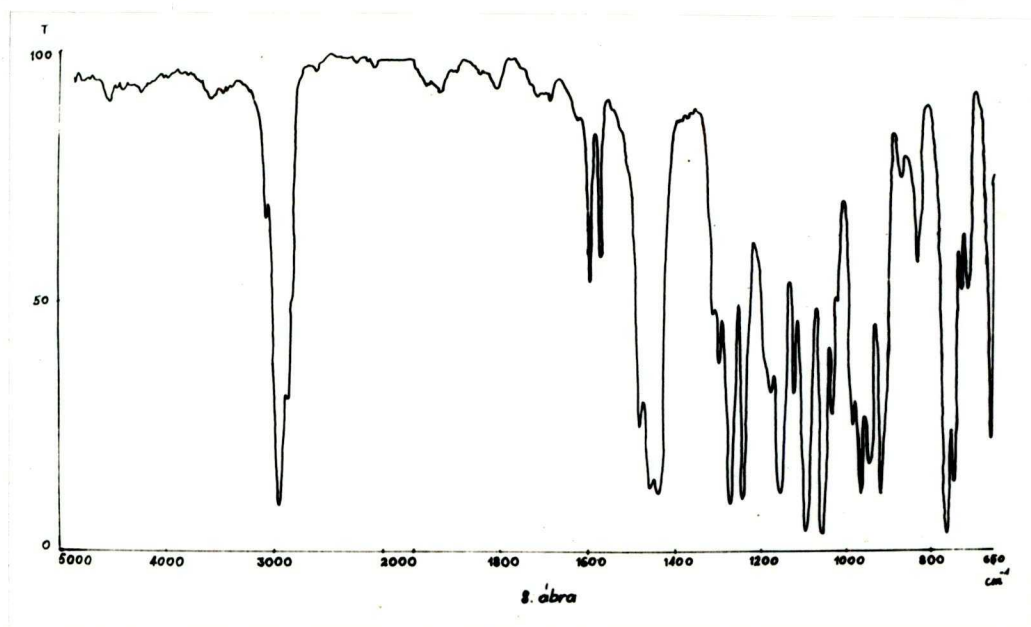


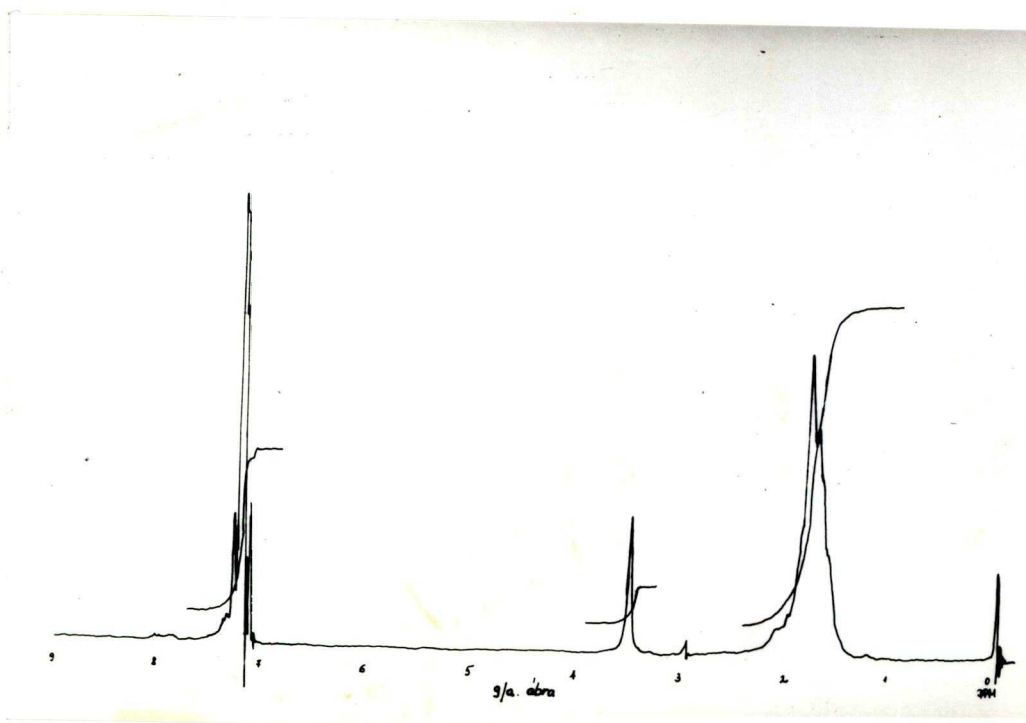
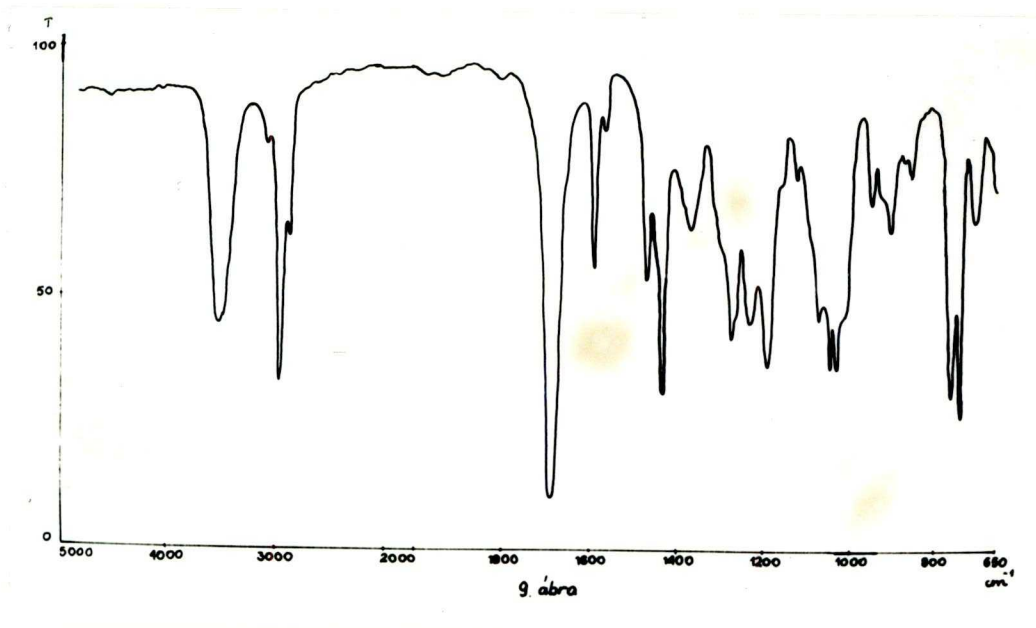


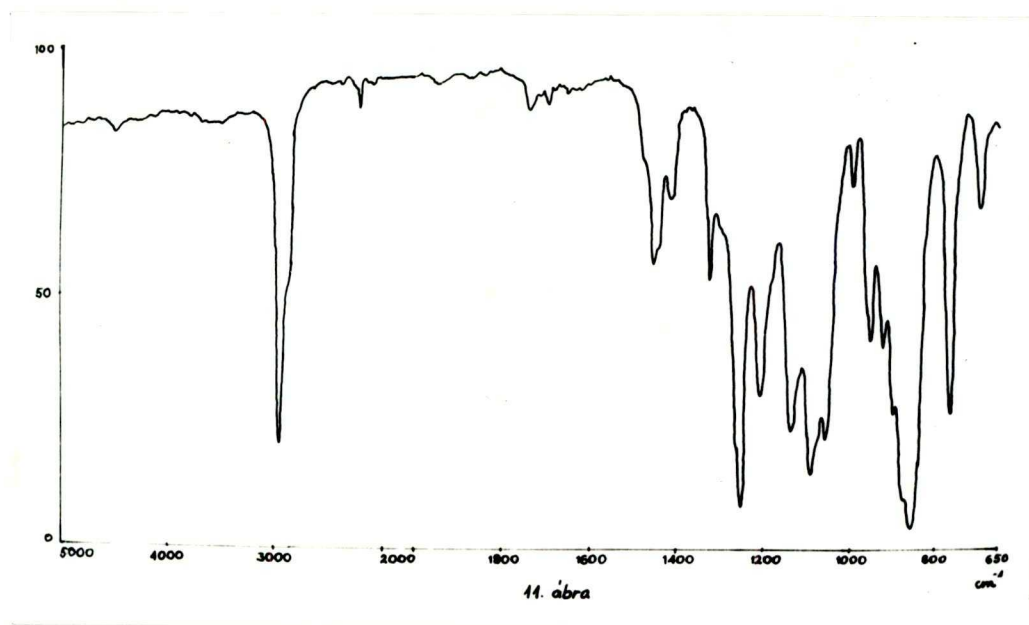
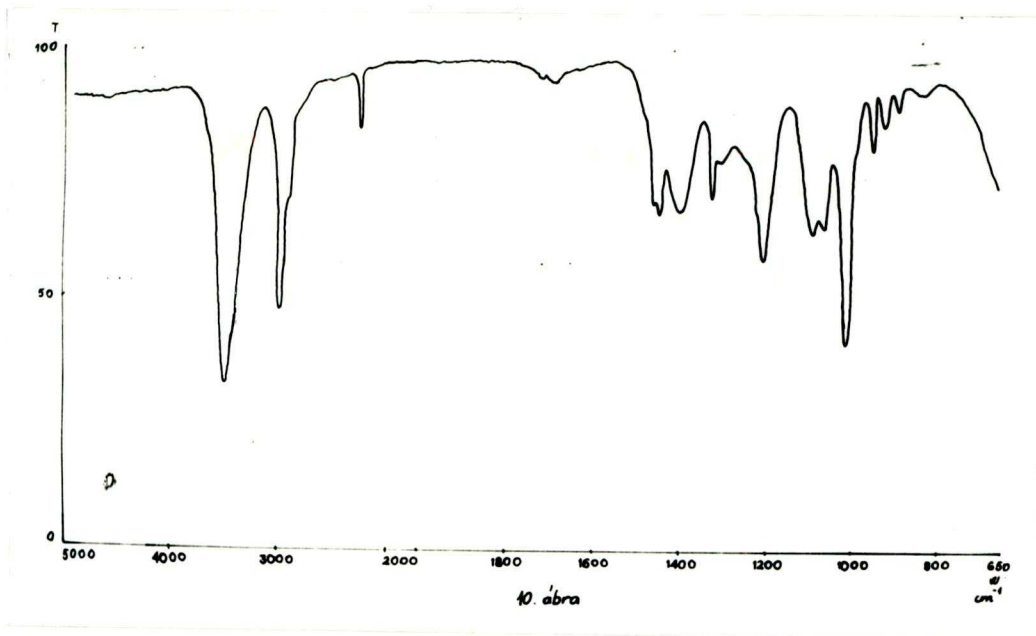


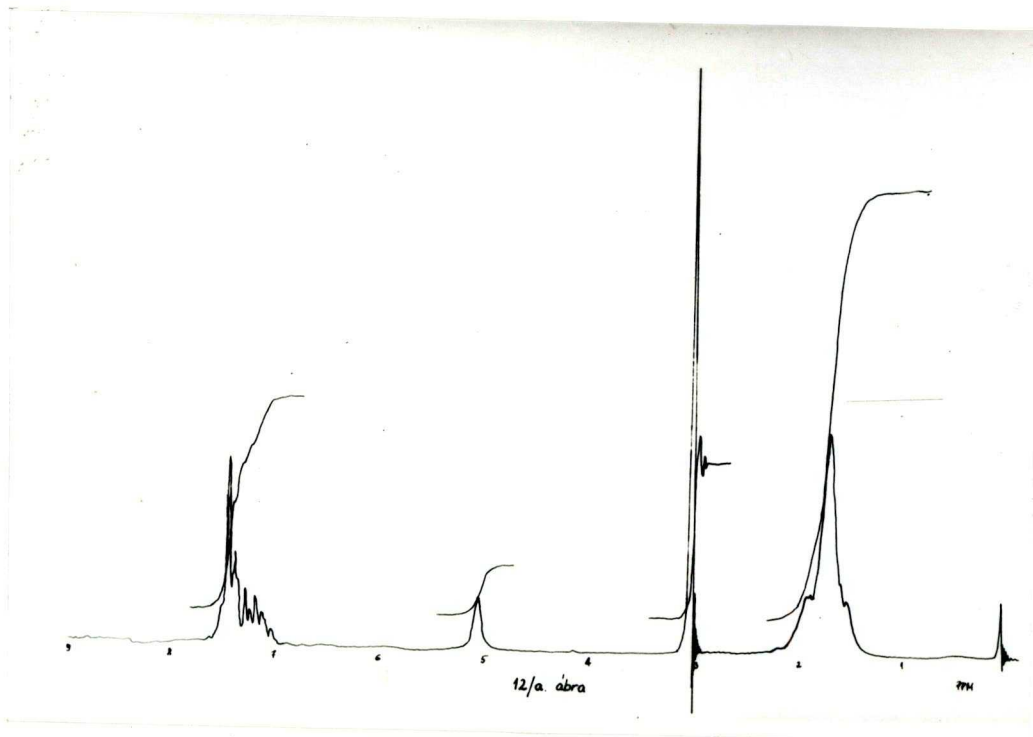
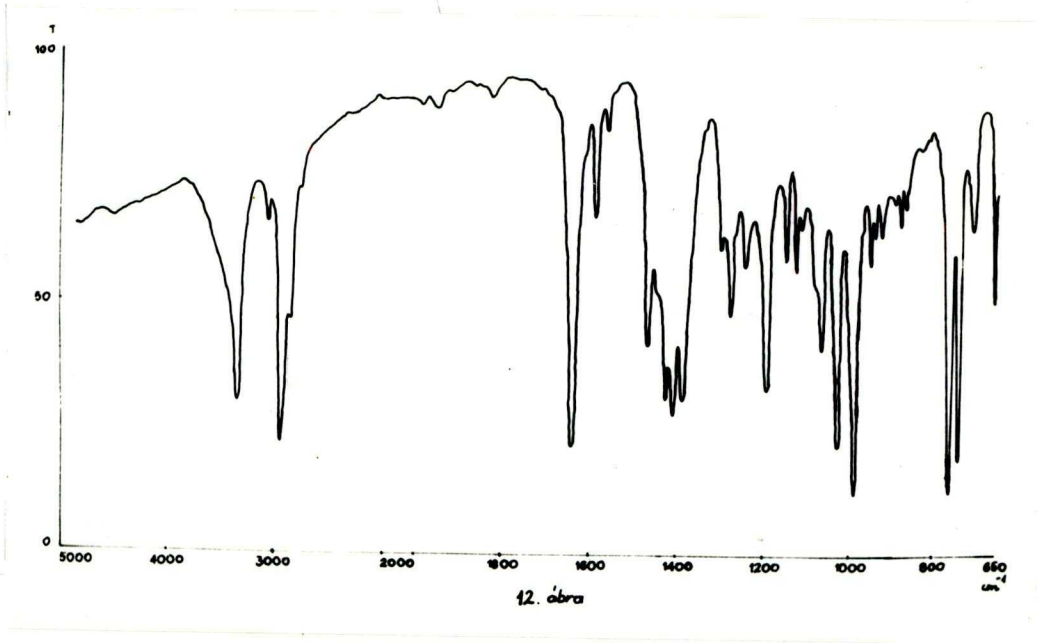


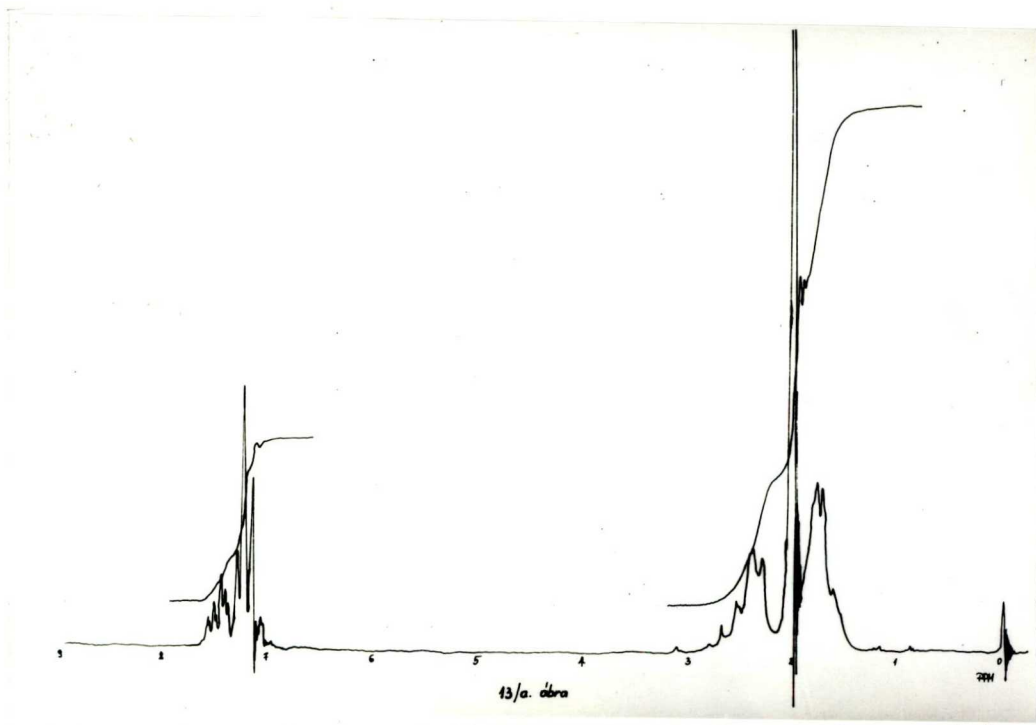
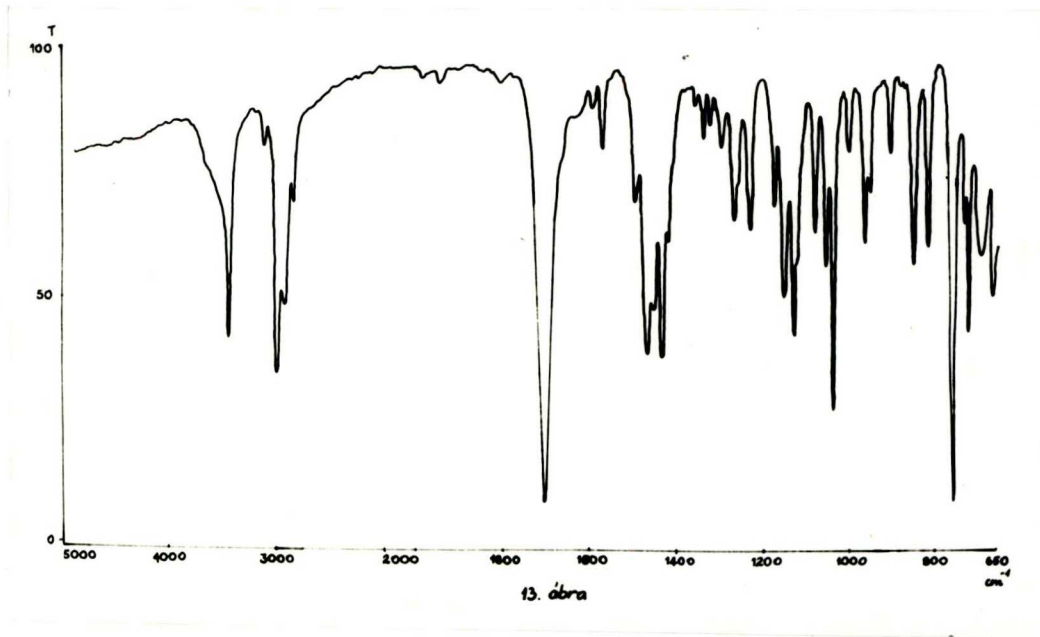












I R O D A L O M

1. US 3254 124 /1966/ CA 65 5414a.
2. Houben - Weyl: Methoden der Organischen Chemie
7/20- 607-609 /1973/.
3. Houben - Weyl: Methoden der Organischen Chemie
5/4 171-189 /1960/
4. B. Tchoubar: Bull. soc. chim. France 1363 /1955/.
5. C. L. Stevens és munkatársai: J. Org. Chem. 28,
331 /1963/.
6. C. L. Stevens és munkatársai: J. Am. Chem. Soc.
72 4758 /1950/.
7. C. L. Stevens és munkatársai: J. Am. Chem. Soc.
85 1461 /1963/.
8. C. L. Stevens és munkatársai: J. Org. Chem. 30
2962 /1965/.
9. C. L. Stevens és munkatársai: J. Am. Chem. Soc.
88 2769 /1966/.
10. C. L. Stevens és munkatársai: J. Org. Chem. 31
2601 /1966/.
11. C. L. Stevens és munkatársai: J. Org. Chem. 31
2593 /1966/.
12. S. J. Stoffer, E. J. Becker: J. Org. Chem. 27
1868 /1962/.
13. C. L. Stevens és munkatársai: J. Org. Chem. 39
3158 /1974/.
14. C. D. Nenitzescu, E. Ciornescu: Ber. 69, 1820
/1936/.



15. C. L. Stevens és munkatársai: J. Am. Chem. 74
618 /1952/.
16. T. B. Zalucky, G. Hite: J. Org. Chem. 29 3143
/1964/.
17. C. L. Stevens és munkatársai: J. Am. Chem. Soc.
80 4072 /1958/.
18. H. Neef, R. Müller: J. pract. chem. 315, 367
/1973/.
19. K. Kaji: Yakugaku Zesshi: 77, 858 /1957/. C.A.
52. 1950 d.
20. J. Elphimoff; B. Tchoubar: Bull. Soc. Chimique
de France 1958. I. 524.
21. Brit. 1202834 /1970/ C. A. 73 109500 w.
22. Japan 7222816 /1972/ C. A. 77 114046 q.
23. R. F. B. Cox, R. T. Stormont: Org. Synth. Coll.
Vol. II. 7. /1943/.
24. S. M. Mc. Elvain, R. E. Starn: J. Am. Chem. Soc.
77, 4571 /1955/.
25. K. C. Frish, M. Wolf: J. Org. Chem. 18, 657
/1953/.

Ezen a helyen mondok köszönetet
Dr. Bartók Mihály tanszékvezető egyetemi
docensnek a témaadásért, s hogy lehetővé
tette az általa vezetett Tanszéken disz-
sertációm elkészítését.

Köszönettel tartozom dr. Felföldi
Károly egyetemi tanársegédnek elméleti
és gyakorlati tanácsaiért.

Köszönetet mondok dr. Bartók Mihály-
né Bozóki Gizellának az analízisek pontos
elvégzéséért, Dombi György és Kiss János
tanszéki mérnököknek az NMR és IR spektru-
mok felvételéért és a kiértékelésben nyuj-
tott segítségükért.

