



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

252 921

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 18 03 86.
(21) PV 1897-86 ,C

(51) Int. Cl.^A

C 07 C 21/24

(40) Zveřejněno 12 02 87
(45) Vydáno 1.6.1989

(75)
Autor vynálezu

HÁJEK JIŘÍ ing., URIE MILAN, NERATOVICE, HAMPL FRANTIŠEK ing.,
VOTAVA VLADIMÍR ing., STANĚK JAN ing. CSc., PRAHA,
DRAHOŇOVSKÝ JAN RNDr., VESELÝ IVAN ing. CSc., KUBÁŇ JOSEF ing.,
NERATOVICE, SVOBODA JIŘÍ ing. CSc., PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc.,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik, PRAHA

(54)

Způsob výroby 1-aryl-1-chlorethanů

Způsob výroby 1-aryl-1-chlorethanů
obecného vzorce I



kde Ar značí 4-isobutylfenyl-, 6-methoxy-
-2-naftyl-, 5-brom-6-methoxy-2-naftyl-
skupinu spočívá v tom, že se na methyl-
arylketon obecného vzorce II



působí 2-propanolem s maximálním obsahem
vody 0,1 % za přítomnosti aluminium-tris-
-2-propanolu za varu reakční směsi a sou-
časného oddestilování vznikajícího aceto-
nu s 2-propanolem, načež se po ukončení
redukce zbývající rozpouštědla oddestilu-
jí za sníženého tlaku a po rozpuštění de-
stilačního zbytku v organickém rozpouštědle
se extrakcí vodným roztokem s obsahem 10 až
30 % hmot. hydroxidu sodného nebo zředěnou
kyselinou chlorovodíkovou odstraní hlinité
solí, načež se organická fáze obsahující
surový hydroxyderivát míchá při teplotě
20 až 60 °C s přebytkem konc. kyseliny
chlorovodíkové po dobu 0,2 až 4 hodin,
organická fáze se oddělí, promyje nasycen-
ým roztokem chloridu sodného nebo dra-
selného a po odpaření rozpouštědel se
získá produkt obecného vzorce I.

252 921

Vynález se týká způsobu výroby 1-aryl-1-chlorethanů obecného vzorce I



kde Ar značí 4-isobutylfenyl-, 6-methoxy-2-naftyl-, nebo 5-brom-6-methoxy-2-naftyl- skupinu.

Tyto sloučeniny se používají jako meziprodukty při synthese farmaceuticky zajímavých arylpropionových kyselin, které tvoří účinnou složku nesteroidních protizánětlivých léčiv s antipyretickými a analgetickými účinky. Jedná se zvláště o kyselinu 2-/4-isobutylfenyl/propionovou /ibuprofen/ a 2-/6-methoxy-2-naftyl/ propionovou /naproxen/.

Doposud se uvedené sloučeniny obecného vzorce I připravovaly ve dvou reakčních stupních. V prvním se arylmethylketon obecného vzorce II



kde Ar má shora uvedený význam redukuje komplexním hydridem, nebo alkalickým kovem v ethanolu nebo katalyticky /Hol. pat. přihl. 7603-693 /1976/, Jap. pat. 77 39-050 /1977/, AO 219 752/ na odpovídající alkohol, který se isoluje v čistém stavu způsobem odborníkům běžně známými. V následujícím stupni tento alkohol působením různých halogenačních činidel jako chloridu thionylu, halogenidů fosforu, halogenovodíkových kyselin /Jap. pat. 77, 2111-536 /1977/, Ft. pat. 2 015 725 /1970/ poskytne žádaný 1-aryl-1-halogenethan. Tyto postupy mají při provedení v průmyslovém měřítku různé nevýhody. V některých případech používají drahá, v jiných z hlediska bezpečnosti práce, závadná činidla a rozpouštědla. Dále z hlediska technologického zařízení a pracnosti jsou ekonomicky nevýhodné.

Uvedené nedostatky odstraňuje ve značné míře způsob podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že arylmethylketon se redukuje 2-propanolem za přítomnosti aluminium tris-2-propanolátu /Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, str. 136, 2. vydání, Verlag Chemie, Berlin 1944; Methoden der Organischen Chemie /Houben-Weyl/, Alkohole III, Band 6/lb str. 301, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1984/. Podle vynálezu se postupuje tak, že se k in situ připravenému aluminium-tris-2-propanolátu v roztoku 2-propanolu přidá arylmethylketon obecného vzorce II za varu reakční směsi za současného oddestilovávání při reakci vznikajícího acetonu společně s rozpouštědlem 2-propanolem. Po 3 až 6 hodinách se reakce ukončí, rozpouštědla odpaří za sníženého tlaku a destilační zbytek rozpustí v organickém rozpouštědle s výhodou uhlovodíku obsahujícího 6 až 10 atomů uhlíku jako například benzen, toluen, xylen, cyklohexan, popřípadě jejich směsi. Opakovanou extrakcí organické fáze zředěným vodným roztokem hydroxidu sodného nebo draselného nebo zředěnou kyselinou chlorovodíkovou se odstraní hlinité soli a k organické fázi obsahující surový hydroxyderivát se přidá za míchání konc. kyselina chlorovodíková při teplotě 20 až 60 °C. Průběh reakce se sleduje pomocí chromatografie nejlépe plynové chromatografie. Reakce je obvykle ukončena za 0,2 až 4 hodiny, přičemž závisí nejen na koncentraci kyseliny a teplotě, ale i míchání reakční směsi. Potom se organická fáze oddělí, promyje nasyceným roztokem chloridu sodného. V některých případech je výhodné organickou fázi odbarvit pomocí aktivního uhlí. Po odpaření rozpouštědel se získá ve velmi dobrém výtěžku a čistotě produkt obecného vzorce I, který se používá bez dalšího čištění v následujících reakčních stupních /AO 219 752/.

Výhodou způsobu podle vynálezu je jednoduché provedení reakcí, nevyžadující drahých a z bezpečnostního hlediska nebezpečných činidel. Reakce se nechá provádět na standarních technologických zařízeních a odpadní produkty se nechají jednoduchým způsobem čistit, takže i z ekologického hlediska je velmi výhodný.

Způsob podle vynálezu je ilustrován na několika konkrétních příkladech, které žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

Příklad 1

K roztoku 132,0 g sloučeniny obecného vzorce II, kde Ar značí 4-isobutylfenyl-, v 1500 ml bezvodého 2-propanolu bylo přidáno 40 g aluminium-tris-2-propanolátu a po 1 hod. zahřívání k varu byla na náplňové koloně oddestilována směs aceton-2-propanol. Obsah 1-/4-isobutylfenyl/-1-ethanolu byl v reakční směsi sledován pomocí plynové chromatografie, při konversi 99 % byl z reakční směsi oddestilován zbývající 2-propanol za sníženého tlaku, destilační zbytek byl rozpuštěn v 500 ml hexanu, hexanový roztok byl promyt 3x 100 ml 5% vodného roztoku hydroxidu sodného a potom 2 hodiny míchán při teplotě 25 až 30 °C s 400 ml konc. kyseliny chlorovodíkové. Po oddělení vodné fáze byla organická vrstva promyta 2x250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, 250 ml vody a rozpouštědla byla odpařena. Bylo získáno 124 g produktu, který podle plynové chromatografické analýsy obsahoval 91,3 % hmot. látky obecného vzorce I, kde Ar značí 4-isobutylfenyl, X značí chlor.

Příklad 2

K roztoku 100 g sloučeniny obecného vzorce II, Ar značí 4-isobutylfenyl, v 1 350 ml 2-propanolu bylo přidáno 25 g aluminium-tris-2-propanolátu. Po analogickém zpracování reakční směsi jako v příkladu 1 bylo získáno 118 g produktu, který podle plynové chromatografické analýsy obsahoval 89,3 % hmot. látky obecného vzorce I, kde Ar značí 4-isobutylfenyl a X značí chlor.

Příklad 3

K 35 g hliníkové folie bylo přidáno 100 ml 0,05 M roztoku aluminium-tris-2-propanolátu v 2-propanolu a po zahřátí k varu bylo postupně přidáno v průběhu 6 hodin 2 500 ml bezvodého 2-propanolu. Z takto připraveného roztoku byl odebrán 100 ml vzorek pro další operaci. Potom bylo k roztoku aluminium-tris-2-propanolátu přidáno po částech 240 g sloučeniny II, kde Ar

značí 4-isobutylfenyl-, a reakční směs byla zpracována jako v příkladu 1. Destilační zbytek po odpaření rozpouštědel byl rozpuštěn ve 2 400 ml toluenu a promyt 2 400 ml 5% kyseliny chlorovodíkové. K oddělené toluenové vrstvě bylo potom přidáno 250 ml konc. kyseliny chlorovodíkové a postupováno jako v příkladu 1, to je promyto 500 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, 500 ml vody a rozpouštědla odpařena na rotační odparce. Bylo získáno 269 g produktu, který podle plynové chromatografické analýsy obsahova 90,7 % hmot. žádané látky obecného vzorce I, kde Ar značí 4-isobutylfenyl.

Příklad 4

K roztoku 145 g sloučeniny obecného vzorce II, kde Ar značí 6-methoxy-2-naftyl, v 1 450 ml bezvodého 2-propanolu bylo přidáno 42 g aluminium-tris-2-propanolátu a po zahřátí k varu byla na náplňové koloně oddestilována postupně směs vznikajícího acetonu s rozpouštědlem. Po analogickém zpracování reakční směsi jako v příkladu 1 bylo získáno 122,6 g produktu, který podle plynové chromatografické analýsy obsahoval 99,2 % hmot. látky obecného vzorce I, kde Ar má shora uvedený význam, teploty tání 79 až 82 °C/toluen.

1. Způsob výroby 1-aryl-1-chlorethanů obecného vzorce I



kde Ar značí 4-isobutylfenyl-, 6-methoxy-2-naftyl-, 5-brom-
-6-methoxy-2-naftyl- skupinu

vyznačený tím, že se na methylarylketon obecného vzorce II



působí 2-propanolem s maximálním obsahem vody 0,1 % za přítomnosti aluminium-tris-2-propanolátu za varu reakční směsi a současného oddestilovávání vznikajícího acetonu s 2-propanolem, načež se po ukončené redukci zbývající rozpouštědla oddestilují za sníženého tlaku a po rozpuštění destilačního zbytku v organickém rozpouštědle se extrakcí vodným roztokem s obsahem 10 až 30 % hmot. hydroxidu sodného nebo zředěnou kyselinou chlorovodíkovou odstraní hlinité soli, načež se organická fáze obsahující surový hydroxyderivát míchá při teplotě 20 až 60 °C s přebytkem konc. kyseliny chlorovodíkové po dobu 0,2 až 4 hodin, organická fáze se oddělí, promyje nasyceným roztokem chloridu sodného nebo draselného a po odpaření rozpouštědel se získá produkt obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že 2-propanol obsahuje pod 0,05 % vody.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako organické rozpouštědlo použije uhlovodíku obsahujícího 6 až 10 atomů uhlíku s výhodou benzen, toluen, xylen, hexan, cyklohexan, popřípadě jejich směsi.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se použije in situ připravený aluminium-tris-2-propanolát.