



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

207180
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 41/24

(22) Přihlášeno 17 01 80
(21) (PV 341-80)

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 01 07 84

(75)

Autor vynálezu

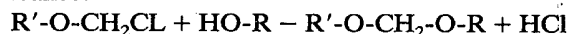
KALVODA LADISLAV RNDr. CSc. a VRKOČ JAN RNDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy alkoxy-methyletherů

Vynález se týká způsobu přípravy alkoxy-methyl-etherů použitelného pro chránění primárních a sekundárních hydroxylových skupin.

K chránění hydroxylové skupiny vůči alkáliím se obvykle používají nesymetrické acetaly vznikající kyselé katalyzovanou reakcí s dihydropyranem nebo alkylvinyletherem. (C. A. Henrick, Tetrahedron 33, 1845 (1977) a citace tam uvedené.) Obě chránicí skupiny však mají tu nevýhodu, že jak za podmínek při kterých dochází k chránění hydroxylové skupiny, tak za podmínek odštěpování, vznikají autokondenzační produkty, které komplikují buď izolaci produktů nebo jejich další využití. Takovým příkladem je ztížená příprava organokovových činidel.

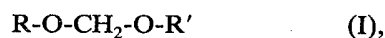
Tyto nevýhody odpadají u asymetrických acetalů formaldehydu, které lze připravit podle obecné reakce:



Vznikající chlorovodík se převážně váže tak, že pomocí hydridu sodného nebo butyllithia se nejprve vytvoří alkoholát, který se pak nechá reagovat s $R'-O-CH_2-Cl$. V práci E. J. Corey a spol. (Tetrahedron Lett. 809 (1976)) je dále popsáno použití diisopropylethylaminu, což je cenově nákladnější terciární base nevhodná pro práci ve velkém. Navíc i tato metoda je použitelná jen pro

alkoholy, které jsou stálé v alkalickém prostředí. Ve výše uvedené práci je kromě toho popsáno využití aduktu $R'OCH_2N^+(C_2H_5)Cl^-$, který vzniká z $R'OCH_2Cl$ a triethylaminu. Vlastní reakce aduktu s alkoholem se provádí zahříváním k varu. Při reprodukci tohoto postupu nebyly však získány uspokojivé výsledky.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy alkoxy-methyletherů obecného vzorce I



kde

R je alkyl, alkenyl nebo alkynyl obsahující do 18 atomů uhlíku, případně substituovaný atomem halogenu nebo zbytkem monosacharidu a

R' je alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, který se vyznačuje tím, že alkohol obecného vzorce II



kde R má význam uvedený výše, se nechá reagovat s chlormethylalkyletherem obecného vzorce III



kde R' má význam uvedený výše, v přítomnosti N,N-dialkylanilinu, kde každý z alkylů obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, v inertním

207180

organickém rozpouštědle, jako jsou například nepolární uhlovodíková rozpouštědla nebo chlorovaná rozpouštědla, s výhodou v benzenu nebo toluenu, při teplotě 0 až 50 °C, s výhodou při teplotě místnosti.

Reakce se obvykle provádí tak, že se k roztoku alkoholu v benzenu nebo chloroformu přidá mírný přebytek N,N-dimethylanilinu, načež se za chlazení přikape chlormethylmethylether a reakční směs se ponechá stát přes noc při teplotě místnosti. Běžným způsobem izolovaný produkt je dostatečně čistý pro další využití.

Postup podle vynálezu je využitelný i pro přípravu alkoxyethyletherů z alkoholů, které jsou nestálé za alkalických podmínek, jako jsou například halogenalkoholy. Rovněž tak lze postupu využít i pro chránění sekundárních alkoholů. Při postupu se využívá relativně levná báze, jako je například N,N-dimethylanilin, který navíc při výrobě ve velkém lze snadno recyklovat. Velkou výhodou postupu podle předloženého vynálezu je to, že se při něm získají velmi čisté produkty, které lze například přímo použít i pro přípravu Grignardových činidel při postupu podle čs. autorských osvědčení č. 207 178 a č. 207 179 (PV).

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech, které jej však žádným způsobem neomezuji.

Příklad 1**1-0-Methoxymethyl-4-chlorbutanol**

K roztoku 162,5 g (1,5 mol) 4-chlor-1-butanolu v benzenu (400 ml) se přidá N,N-dimethylanilin (193 g; 1,6 mol) a za chlazení na 30 °C se přikape chlormethylmethylether (129 g, 136 ml; 1,6 mol). Reakční směs se pak ponechá stát přes noc při teplotě místnosti. Přidá se voda (200 ml), organická fáze se oddělí, promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1:1; 100 ml), vodou (100 ml) a zředěným roztokem amoniaku (10 %; 100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zahustí při 40 °C ve vakuu vodní pumpy. Získaný produkt je dostatečně čistý pro přípravu organokovových činidel. Pro $C_6H_{13}O_2Cl$ (123,63) vypočteno: 28,67 % Cl; nalezeno: 28,18 % Cl.

Příklad 2**1-0-Methoxymethyl-6-bromhexanol**

Postupem podle příkladu 1, ale záměnou 4-chlor-1-butanolu za ekvivalentní množství 6-brom-1-hexanolu se připraví 1-0-methoxymethyl-6-bromhexanol. Pro $C_8H_{17}O_2Br$ (225,14) vypočteno: 35,49 % Br; nalezeno: 34,85 % Br.

Příklad 3**1-0-methoxymethyl-9-dodecenol.**

Postupem podle příkladu 1, ale záměnou 4-

chlor-1-butanolu za ekvivalentní množství 9-dodecenolu se připraví 1-0-methoxymethyl-9-dodecenol identický podle plynové chromatografie s vzorkem připraveným reakcí 1-chlor-5-oktinu s 1-0-methoxymethyl-4-chlorbutanolem a následující redukcí dvojných vazby.

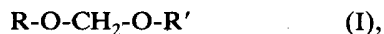
Příklad 4**1,2,5,6-Di-0-isopropyliden-3-0-methoxymethyl-D-glukofuranosa**

K roztoku 4,0 g (15 mmol) 1,2:5,6-di-0-isopropyliden-D-glukofuranosy v 20 ml absolutního chloroformu se přidá N,N-dimethylanilin (3,0 ml; 24 mmol), chlormethylmethylether (2,25 ml; 24 mmol), směs se nechá stát 24 hodin při teplotě místnosti, načež se zahustí. K odparku se přidá voda (20 ml), benzen (20 ml), organická fáze se oddělí, promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1:2, 20 ml), vodou (20 ml) a zředěným amoniakem (1:1, 20 ml), vysuší síranem hořečnatým a zahustí. Produkt tvoří chromatograficky jednotný sirup (TLC: R_f výchozího alkoholu 0,31; R_f produktu 0,62 na silikagelu v soustavě benzen-ethylacetát 8:2). Pro $C_{14}H_{24}O_7$ (304,3) vypočteno: 55,25 % C; 8,39 % H; nalezeno: 55,40 % C; 8,25 % H.

Příklad 5**9-dodecin-1-ol**

Roztok 1-0-methoxymethyl-4-chlorbutanolu (připraveného z 1,5 mol 4-chlorbutanolu postupem podle příkladu 1) v tetrahydrofuranu (350 ml) se přikapává k hořčíku (37,0 g; 1,5 mol) převrstvenému tetrahydrofuranem (50 ml) a aktivovanému jodem (200 mg) a methyljodidem (0,5 ml) takovou rychlostí, aby směs živě vřela. Po odeznění hlavní reakce se reakční směs zahřívá ještě 1 hodinu k varu. Po ochlazení se získaný roztok organohořečnaté sloučeniny odlije od nezreagovaného hořčíku, ochladí ve směsi suchý led-ethanol a k roztoku se přidá chlorid mědný (3 g; sušený při 130 °C/13,3 Pa) a 1-chlor-5-oktin (144,5 g; 1 mol). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a při této teplotě se ponechá stát až do vymizení 1-chlor-5-oktinu. Kontrola se provádí plynovou chromatografií a reakce trvá zpravidla 7 dní. Reakční směs se pak rozloží nasyceným roztokem síranu amonného (1,0 l), organická fáze se oddělí, vysuší a zahustí. Odparek se rozpustí v methanolu (1,0 l), k roztoku se přidá kyselina chlorovodíková (20 ml) a reakční směs se zahřívá 3 hodiny k varu. Po zahustění se k odparku přidá amoniak (150 ml), voda 500 ml a ether (150 ml). Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší a zahustí. Produkt se izoluje destilací a jímá se frakce vroucí v rozmezí 135 až 150 °C/1,21 Pa. Výtěžek 70 %.

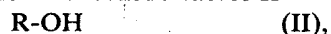
1. Způsob přípravy alkoxyethyletherů obecného vzorce I



kde

R je alkyl, alkenyl nebo alkynyl obsahující do 18 atomů uhlíku, případně substituovaný atomem halogenu nebo zbytek monosacharidu a

R' je alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, vyznačený tím, že alkohol obecného vzorce II



kde R má význam uvedený výše, se nechá reagovat s chlormethylalkyletherem obecného vzorce III



kde R' má význam uvedený výše,

v přítomnosti N,N-dialkylanilinu, kde každý z alkylů obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, v inertním organickém rozpouštědle, jako jsou například nepolární uhlovodíková rozpouštědla nebo chlorovaná rozpouštědla, s výhodou v benzenu nebo toluenu, při teplotě 0 až 50 °C, s výhodou při teplotě místnosti.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina obecného vzorce II použije halogenalkanol s 3 až 10 atomy uhlíku.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačený tím, že se alkohol obecného vzorce II nechá reagovat s chlormethylmethyletherem v přítomnosti N,N-dimethylanilinu.