



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217196

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 23 09 60
(21) (PV 5757-60)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 49/78

(40)

(45) Vydáno 15 02 85

(75)

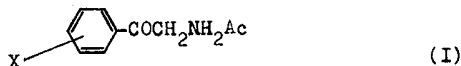
Autor vynálezu

HACH VLADIMÍR dr. ing., PRAHA, HEŘT MIROSLAV, UHŘINĚVES

(54) Způsob výroby substituovaných omega-aminoacetofenonů a jejich solí

1

Vynález se týká způsobu výroby substituovaných omega-aminoacetofenonů a jejich solí obecného vzorce I

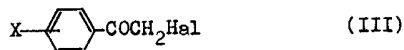


v němž substituent X v libovolné poloze na aromatickém jádře značí vodík, brom nebo nitro-skupinu a Ac silnou anorganickou kyselinu, jako chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou nebo fosforečnou. Tyto sloučeniny jsou důležitými meziprodukty při výrobě různých léčiv, zejména antibiotika chloramfenikolu a jeho analogů.

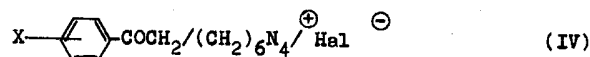
Substituované omega-aminoacetofenony obecného vzorce I lze získat různými cestami. Jeden z možných způsobů výroby těchto aminoketonů spočívá v tom, že se na příslušně substituovaný acetofenon obecného vzorce II



(X značí totéž co ve vzorci I) působí ekvivalentem bromu nebo chloru, čímž se získá omega-halogenacetofenon obecného vzorce III



(X značí totéž co ve vzorci I a Hal je atom chloru nebo bromu). Tento omega-halogenacetofenon, izolovaný v krystalickém stavu, se nechá reagovat v prostředí netečného organického rozpouštědla s ekvivalentem hexamethylentetraminu, čímž se získá příslušná sůl obecného vzorce IV



(X a Hal značí totéž co ve vzorci III), která je nerozpustná v použitém prostředí a izoluje se filtrací. Hexamethylentetraminová sůl se potom rozkládá silnou anorganickou kyselinou, např. chlorovodíkovou, ve směsi s nižším alkanolem, čímž vznikne ω -aminoacetofenon obecného vzorce I, resp. jeho sůl s použitou anorganickou kyselinou.

Při všech dosud popsaných a použitých obměnách tohoto způsobu (Mannich se sp.: Ber. 44, 1 542, 1911; Jacobs se sp.: J. Biol. Chem. 21, 455, 1915, Long se sp.: J. Am. Chem. Soc. 71, 2 473, 1949; Olinda se sp.: Ann. fac. farm. 2, 561, 1954, Chem. abstr. 51, 3 496, 1957; americké pat. spisy č. 2 515 241, 2 546 762, 2 798 871; francouzský pat. spis číslo 1 013 275; Nagawa se sp.: Tak. Ken. Nempo 8, 22, 1956, Chem. Abstr. 52, 308, 1958) postupuje se vesměs tak, že se jednak izoluje halogenketon obecného vzorce III v krystalickém stavu, jednak hexamethylenová sůl vzorce IV z něj připravená. Teprve tato sůl se ve zvláštním reakčním stupni převede v žádaný substituovaný ω -aminoacetofenon obecného vzorce I.

Tento postup má z hlediska výroby ve velkém měřítku řadu nevýhod, zejména tyto: dvě pracné filtrace krystalických meziproduktů, použití nového rozpouštědla při přípravě hexamethylentetraminové soli vzorce IV, nepříjemná manipulace s halogenketonem vzorce III (vysoce dráždivé a žloutvorné látky), složitá výrobní zařízení a značné nároky na pracovní síly a dobu.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob výroby substituovaných ω -aminoacetofenonů a jejich solí obecného vzorce I



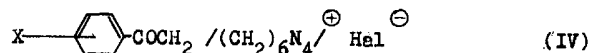
v němž substituent X v libovolné poloze na aromatickém jádře značí vodík, brom nebo nitroskupinu a Ac silnou anorganickou kyselinu, jako chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou nebo fosforečnou, reakcí příslušně substituovaného acetofenonu obecného vzorce II



v němž X značí totéž co ve vzorci I, s bromem nebo chlorem, v prostředí netečného organického rozpouštědla, převedením vzniklého halogenacetofenonu obecného vzorce III



v němž X značí totéž co ve vzorci I a Hal je atom chloru nebo bromu, reakcí s hexamethylentetraminem v příslušnou sůl obecného vzorce IV



a rozkladem této soli silnou minerální kyselinou, zejména kyselinou chlorovodíkovou ve směsi s nižším alkanolem, v ω -aminoacetofenon obecného vzorce I, resp. jeho sůl, podle předloženého vynálezu.

Podstatou tohoto způsobu je provedení všech reakčních stupňů v jednom sledu, v jediné reakční nádobě a v prostředí jednoho rozpouštědla, bez izolace jednotlivých meziproduktů.

Při provedení způsobu podle vynálezu se postupuje tak, že se příslušně substituovaný acetofenon obecného vzorce II chloruje nebo bromuje za použití močoviny, jako iniciátoru reakce, v prostředí netečného organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, jako chloroformu, benzínu, benzenu, tetrachlormethanu, cyklohexanu, dichlorethanu apod. Z roztoku

vzniklého halogenacetofenonu obecného vzorce III, se odstraní přebytečný halogenvodík proudem vzduchu, odehnaním za sníženého tlaku, krátkým záhřevem nebo promytím vodou. V případě potřeby se reakční prostředí vysuší netečným vysoušecím činidlem, např. bezvodým síranem sodným nebo chloridem vápenatým. Až by se vysoušecí činidlo odstranilo, přidá se k roztoku halogenacetofenonu III 10% nadbytek ekvivalentního množství hexamethylentetraminu a za míchání se nechá proběhnout reakce při teplotě 20 až 40 °C po dobu 1 až 3 hodiny. Vyloučí se hexamethylentetraminová sůl vzorce IV, která se vůbec neizoluje, nýbrž se ihned převede v substituovaný ω -aminoacetofenon vzorce I resp. jeho sůl, a to tak, že se za stálého míchání ke kašovitě reakční směsi přidá najednou nebo po částech vodný roztok silné anorganické kyseliny, výhodně chlorovodíkové, ve směsi s nižším alkanolem, mísitelným s vodou, zejména methanolem nebo ethanolem. Reakční směs se míchá 2 až 4 hodiny, ochladí se na 0 °C a vyloučená sůl ω -aminoacetofenonu vzorce I se oddělí filtrací.

Technické výhody způsobu podle vynálezu jsou značné, a to nejen z hlediska úspory zařízení a materiálu, nýbrž i pracovní doby a pracovních sil. Odpadají dvě pracné filtrace (halogenacetofenonu vzorce III a jeho hexamethylentetraminové soli vzorce IV), což představuje úsporu aparatur, práce, času i materiálu (promývací rozpouštědla), odpadá jakákoliv manipulace s těmito meziprodukty, z nichž zejména halogenacetofenon vzorce III je látka vysoce dráždivá, která i v krystalickém stavu zamořuje své okolí a proti které je ochrana pracovníků velmi nesnadná.

Celý popsaný postup lze provést souvisle v jednom sledu, v jediné reakční nádobě (aparatuře), což umožňuje snadnou kontrolu v jednotlivých stupních a jednoduché provedení. Tím, že odpadají dvě izolace zmenšuje se i možnost ztrát a výtěžky jsou podstatně vyšší.

V celku představuje způsob podle vynálezu významné technologické zlepšení, vyznačující se ve srovnání s dosavadním stavem vyšším technickým účinkem.

Příklady provedení

1. 31 g o-chloracetofenonu se rozpustí ve 200 ml směsi dichlorethan-benzin (1:1) a při 20 °C se během 1 hodiny nabromuje 32 g bromu. Reakční směs se míchá ještě 1 hodinu a potom se protřepe 3krát po 300 ml studené vody. Vodná vrstva se oddělí, k organické vrstvě se přidá 5 g bezvodého síranu sodného a po 10 minutách 30 g hexamethylentetraminu. Při 30 °C se reakční směs míchá 2 hodiny. Po této době se při stejné teplotě najednou přidá směs 150 ml ethanolu a 75 ml 35% kyseliny bromovodíkové, načež se míchá 4 hodiny, ochladí se na 0 °C a vyloučený hydrobromid o-chloreminoacetofenonu se odsaje a promyje ledovou vodou. Výtěžek 28 g, tj. 70 %.

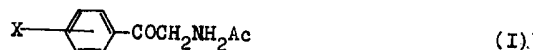
2. 6,3 kg p-nitroacetofenonu se rozpustí v 25 l benzenu a při 30 °C se během 1 hodiny nabromuje 6,0 kg bromu. Po skončené bromaci se míchá ještě 1 hodinu. K reakční směsi se přidá 60 l benzenu a roztok se promíchá třikrát po 25 l vody. K benzenovému roztoku se přidá po dokonalém oddělení vody 1 kg bezvodého síranu sodného, míchá se 5 minut a potom se při 25 °C přidá 4,75 kg hexamethylentetraminu. Při stejné teplotě se nechá reagovat 3 hodiny. Do husté reakční směsi se potom najednou za míchání při teplotě 25 °C vlije směs 13 l kyseliny chlorovodíkové a 27 l methanolu. Míchá se ještě 3 hodiny, ochladí se na 0 °C a vyloučený hydrochlorid p-nitro- ω -aminoacetofenonu se odsaje. Výtěžek 6,1 kg, tj. 75 %.

3. 165 g p-nitroacetofenonu se rozpustí v 1,2 l benzenu a při 25 °C se do roztoku uvede 71 g suchého plynného chloru. Benzenový roztok se promyje dvakrát po 400 ml vody, načež se přidá 20 g bezvodého chloridu vápenatého a po 10 minutách za stálého míchání 150 g hexamethylentetraminu. Při 40 °C se míchá 4 hodiny. K husté reakční směsi se najednou přidá směs 150 ml 30% kyseliny sírové a 500 ml isopropanolu, pak se míchá ještě 3 hodiny, ochladí se na 0 °C a vyloučený sulfát p-nitro- ω -aminoacetofenonu se odsaje, promyje ledovou vodou a usuší. Výtěžek 150 až 170 g, tj. 75 až 80 %.

4. 180 g p-bromacetofenonu se rozpustí v 1,3 l směsi chloroformcyklohexan (2:1) a za míchání se přidá při 20 °C během 1 hodiny 160 g bromu. Míchá se ještě 1 hodinu při stejné teplotě. Potom se po zahřátí na 30 až 40 °C odežene proudem vzduchu za mírně sníženého tlaku přebytečný volný bromovodík a při teplotě 30 °C se přidá 150 g hexamethylentetraminu, míchá se 2,5 hodiny, načež se najednou přidá směs 500 ml ethanolu a 250 ml 35% kyseliny fosforečné. Míchá se 4 hodiny při 20 až 30 °C, ochladí se na 0 až 4 °C a vyloučený fosfát p-brom- ω -aminoacetofenonu se odsaje a promyje ledovou vodou. Výtěžek suchého produktu je 250 až 270 g, tj. kolem 80 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby substituovaných ω -aminoacetofenonů a jejich solí obecného vzorce I



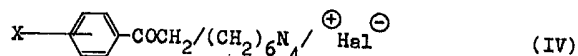
v němž substituent X v libovolné poloze na aromatickém jádře značí vodík, brom nebo nitro-skupinu a Ac silnou anorganickou kyselinu, jako chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou nebo fosforečnou, reakcí příslušně substituovaného acetofenonu obecného vzorce II



v němž X značí totéž co ve vzorci I, s bromem nebo chlorem v prostředí netečného organického rozpouštědla, převedením vzniklého halogenacetofenonu obecného vzorce III



v němž značí X totéž co ve vzorci I a Hal je atom chloru nebo bromu, reakcí s hexamethylentetraminem v příslušnou sůl obecného vzorce IV



a rozkladem této soli silnou minerální kyselinou, zejména kyselinou chlorovodíkovou, ve směsi s nižším alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methanolem nebo ethanollem, v ω -aminoacetofenon obecného vzorce I, popříp. jeho sůl, vyznačující se tím, že se všechny reakční stupně provádějí v jednom sledu, v jediné reakční nádobě a v prostředí jednoho rozpouštědla, bez izolace jednotlivých meziproduktů.