



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

242 133

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 29 10 84
(21) PV 8182-84

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 43/205
C 07 C 43/205, 43/11
A 61 K 31/09

(40) Zveřejněno 22 08 85
(45) Vydáno 01 02 88

(75)

Autor vynálezu

TOMAN JAROMÍR ing. CSc., PARDUBICE;
PSCHEIDT JIŘÍ ing., BOHDANEČ

(54)

Způsob výroby bis- β -(4-acetamidofenoxy)-ethyl/etheru

Způsob výroby bis- β -(4-acetamidofenoxy)ethyl/etheru reakcí 2,2'-dichlor-diethyletheru se 4-acetamidofenolem. Podstatou způsobu je provádění reakce v prostředí n-butylalkoholu nebo isobutylalkoholu za přítomnosti butylalkoholátu nebo isobutylalkoholátu sodného nebo draselného. Látka se používá jako antihelmentikum zvláště při chovu ovcí.

Vynález se týká způsobu přípravy bis- β -(acetamidofenoxy)-ethyl/etheru reakcí 2,2'-dichlordiethyletheru se 4-acetamidofenolem v n-butylalkoholu nebo isobutylalkoholu a báze za případné přítomnosti jodidových iontů a přídavku aprotického rozpouštědla. Uvedená látka má významné biologické účinky a proto se používá jako anthelmintikum zvláště při chovu ovcí.

Je popsána obecná příprava těchto látek reakcí 4-acetamidofenolu s etherem obecného vzorce



kde X značí chlor, brom, jod, případně arylsulfonyloxyskupinu, v prostředí organického rozpouštědla, např. C_1 , C_2 alkoholu, polárního aprotického rozpouštědla za katalytického účinku jodidového iontu, při čemž jako báze se používá hydrid sodný, hydroxid sodný nebo draselný, methanolát sodný nebo draselný, případně uhličitan draselný, avšak za přítomnosti alifatického ketonu, např. acetonu.

Uvedené postupy podle jednotlivých variant mají řadu nevýhod, jako je náročná regenerace jednotlivých rozpouštědel z jejich směsi, nízký stupeň regenerace dimethylsulfoxidu s ohledem na jeho malou tepelnou stabilitu, náročná likvidace destilačních zbytků s ohledem na respektování ekologických požadavků atd. Společným rysem všech variant je poměrně nízká výtěžnost na klíčové suroviny, která nepřevyšuje 60 % teorie a kvalita produktu, kterou je nutno zajišťovat několikanásobnou krystalizací z rozpouštědla.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob přípravy bis- β -(4-acetamidofenoxy)ethyl/etheru reakcí 2,2'-dichlordiethyletheru se 4-acetamidofenolem v prostředí n-butylalkoholu nebo izobutylalkoholu a báze za případné přítomnosti jodidových iontů

a polárního rozpouštědla podle vynálezu. Podstata spočívá v tom, že se reakce provádí za přítomnosti butylalkoholátu nebo isobutylalkoholátu sodného nebo draselného. Způsobem dle vynálezu se získá produkt ve velmi dobré kvalitě a vysokém výtěžku. Je možno přidat jako katalyzátor malé množství jodiidu sodného nebo draselného a dimethylsulfoxidu. Potřebné butylalkoholáty je možno připravit např. reakcí alkoholu s hydroxidem sodným nebo draselným pomocí azeotropického odvodnění pomocí dostatečně účinné rektifikační kolony, případně je možno užít přímo hydroxidu, který s butylalkoholem vytváří v rovnováze butylalkoholát. Reakce se 4-acetamidofenolem se pak provede s 2,2'-dichlordiethyletherem několikahodinovým varem, s výhodou v ochranné atmosféře, bránící oxidaci produktu. Po skončení reakce se odstraní anorganické podíly buď filtrací reakční směsi za horka nebo extrakcí vodou při zvýšené teplotě, načež se filtrát s výhodou azeotropicky odvodní, čímž se sníží rozpustnost produktu. Po kleraci a následující filtraci se isoluje produkt, který je chromatograficky čistý. V případě potřeby je možno provést rekrystalisaci produktu z n-butylalkoholu nebo isobutylalkoholu obsahujícího 0 až 25 % vody nebo z 50 až 80% ethanolu, čímž se získá produkt farmaceutické kvality. Matečné louhy po rekrystalisaci a následném azeotropickém odvodnění je možno použít jako násadu pro další operaci ve fázi vlastní reakce. Dociluje se výtěžku kolem 70 % theorie. Používaný 4-acetoamidofenol nemusí být čistý, možno použít technický výrobek, který obsahuje například 4-chloracetanilid.

Pro bližší objasnění podstaty vynálezu jsou dále uvedeny příklady provedení.

P ř í k l a d 1

Do baňky bylo předloženo 800 ml isobutylalkoholu a 88 g hydroxidu sodného. Pomocí kolony bylo provedeno azeotropické odvodnění a ke vzniklému roztoku isobutylátu sodného bylo přidáno 119,0 g 2,2'-dichlordiethyletheru a 284 g 4-acetamidofenolu, obsahujícího 1 % 4-chloracetanilidu a 10 ml dimethylsulfoxidu. Po 3 h varu pod zpětným chladičem byly za horka odfiltrovány

anorganické soli, filtrát postupně ochlazen na 0°C , Vypadlý produkt izolován na nuči a promyt 200 ml 85% isobutylalkoholu a potom 200 ml destilované vody. Po vysušení při 80°C bylo získáno 220 g produktu t. t. $162,5$ až 163°C , což je 73 % theoretického výtěžku.

Stejného výsledku bylo dosaženo při použití isobutylalkoholátu draselného.

P ř í k l a d 2

Do baňky bylo předloženo 250 ml methanolu, ve kterém bylo rozpuštěno 24,6 g kovového sodíku. Potom bylo přidáno 700 ml n-butylalkoholu a přítomný methanol byl vydestilován pomocí kolony. K vzniklému roztoku butanolátu sodného bylo přidáno 158,7 g 4-acetamidofenolu a 71,5 g 2,2'-dichlordiethyletheru a 1,0 g jodidu draselného. Po 5 h varu pod zpětným chladičem bylo přidáno 150 ml dest. vody a při 80°C byla oddělena vodná fáze obsahující reakční chlorid sodný. Organická fáze byla azeotropicky odvodněna, zklerována^a filtrát postupně ochlazen na 5°C . Vypadlý produkt byl izolován a promyt 300 ml n-butanolu. Po vysušení při 80°C bylo získáno 122 g produktu, o teplotě tání 158 až $158,5^{\circ}\text{C}$, což je 65,5 % theorie.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

242 133

Způsob výroby bis β -(4-acetamidofenoxy)ethyl/etheru reakcí 4-acetamidofenolu s 2,2'-dichlordietyletherem v prostředí n-butylalkoholu nebo isobutylalkoholu a báze za případné přítomnosti jodidových iontů a polárního aprotického rozpouštědla, vyznačující se tím, že se reakce provádí za přítomnosti butylalkoholátu nebo isobutylalkoholátu sodného nebo draselného v množství 1,8 až 4 moly na 1 mol 2,2'-dichlordietyletheru.