



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 226457

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 27 10 82
(21) PV 7658-82

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 97/07

(40) Zveřejněno 29 07 83
(45) Vydáno 15 11 85

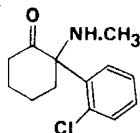
(75)
Autor vynálezu

RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc.,
MIKŠÍK FRANTIŠEK, PRAHA

(54) Způsob výroby 2-(2-chlorfenyl)-2-methylaminocyklohexanonu

1

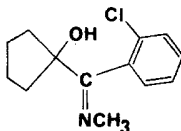
Vynález se týká způsobu výroby 2-(2-chlorfenyl)-2-methylaminocyklohexanonu vzorce I,



(I)

který je známý pod generickým názvem ketamin a jeho hydrochlorid se používá jako injekční celkové anestetikum při chirurgických zákrocích.

Příprava ketaminu byla popsána v patentové literatuře. Podle belgického patentového spisu č. 634208 nebo amerického patentového spisu č. 3254124 se ketamin připraví termickým přesmykem metyliminu 1-hydroxycyklopentyl-(2-chlorfenyl)ketonu vzorce II

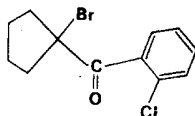


(II).

Přesmyk se provádí zahříváním roztoku metyliminu vzorce II v dekalinu 2,5 h k varu. Ketamin se izoluje odpařením dekalinu za sníženého tlaku, rozpuštěním odparku ve zředěné kyselině chlorovodíkové a alkalizací roztoku. Báze ketaminu se čistí krystalizací ze směsi pentanu a éteru a převádí se na hydrochlorid. V japonském patentovém spisu č. 72 22,816

(Chem. Abstr. 77, 114046 /1972/) je popsána příprava hydrochloridu ketaminu termickým přesmykem hydrochloridu metyliminu vzorce II, který se provádí zahříváním na teplotu 185 až 190 °C. Hydrochlorid ketaminu se získá ve výborném výtěžku krystalizací ochlazené taveniny z etanolu.

Příprava metyliminu vzorce II je popsána pouze ve výše citovaném belgickém nebo americkém patentovém spisu. Vychází z 1-bromcyklopentyl-(2-chlorfenyl)ketonu vzorce III



(III),

který se získá bromací cyklopentyl-(2-chlorfenyl)ketonu bromem v tetrachlormetanu. Reakcí bromketonu vzorce III s kapalným metylaminem, odpařením přebytečného metylaminu, rozpouštěním odparku v pentanu a oddestilováním rozpouštědla se získá metylimin vzorce II. Výtěžek přípravy není uveden. Při reprodukci popsaného postupu jsme zjistili, že reakce s metylaminem vede ke vzniku směsi produktů, ze které se dá krystalický metylimin vzorce II izolovat jen značně ztrátovou krystalizací z pentanu nebo petroléteru. Z matečných louhů se technicky použitelnými metodami nedá získat další podíl krystalického metyliminu. Navíc je tato látka při delším skladování nestálá.

Potíže spojené s uvedenou krystalizací a využití metyliminu vzorce II obsaženého v matečných loužích pro přípravu ketaminu řeší postup, který je podstatou tohoto vynálezu. Je založen na překvapivém zjištění, že pro přípravu ketaminu lze použít přímo surovou směs produktů získanou po provedené reakci bromketonu vzorce III s kapalným metylaminem a vedlejší produkty lze technologicky jednoduchým postupem oddělit až při závěrečné izolaci hydrochloridu ketaminu.

Technicky výhodný postup pro výrobu ketaminu podle vynálezu vychází ze surového bromketonu vzorce III, který se bez čištění použije k reakci s kapalným metylaminem. Ta se provádí přikapáním bromketonu vzorce III k přebytku kapalného metylaminu za míchání a chlazení na teplotu pod -10 °C. Směs se míchá asi hodinu za chlazení pod -10 °C a přebytečný metylamin se odpaří. Odparek se rozmíchá s benzenem nebo toluenem, nerozpouštěné soli se odsadí a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý odparek obsahující směs produktů se rozpustí ve vhodném organickém rozpouštědle, s výhodou v chloroformu a roztok se okyselí uváděním plynného chlorovodíku nebo roztokem chlorovodíku v éteru. Kyselý roztok se odpaří za sníženého tlaku a tmavý olejovitý odparek se zahřívá v lázni vyhřáté na 180 až 190 °C asi 30 minut.

Po ochlazení se reakční směs rozmíchá mezi vodu a organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou, například chloroform. Vodná vrstva se oddělí a po filtraci s aktivním uhlím se alkalizuje například hydroxidem sodným. Vyloučená směs bází se vytřepe do organického rozpouštědla, například chloroformu. Rozpouštědlo se odpaří a z odparku se ketamin izoluje rozpouštěním v etanolu a okyselením roztoku éterickým roztokem chlorovodíku. Vykřystaluje hydrochlorid ketaminu, který se případně překrystaluje ze směsi metanolu a éteru.

Podrobnosti postupu podle vynálezu jsou uvedeny v následujícím příkladu provedení, který ilustruje avšak nevyčerpává všechny možnosti vynálezu.

Hydrochlorid 2-(2-chlorfenyl)-2-methylaminocyklohexanonu (ketamin hydrochlorid)

K roztoku 184 g cyklopentyl(2-chlorfenyl)ketonu ve 160 ml tetrachlormetanu se za míchání přidá asi 20 ml roztoku 140,8 g bromu ve 380 ml tetrachlormetanu. Vyčká se nastartování reakce, při kterém zmizí červené zbarvení, a přikape se za míchání zbytek bromu během asi 35 minut.

Směs se pak míchá při teplotě místnosti 30 minut a nalije se za míchání do 300 ml vody. Nezreagovaný brom se odstraní přidávkou malého množství (1 až 2 g) pyrosiřičitanu sodného a tetrachlormetanový roztok se oddělí, vysuší bezvodým síranem sodným a tetrachlormetan se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek (272 g) představující surový 1-bromcyklopentyl-(2-chlorfenyl)keton se za míchání přikape k 400 ml kapalného metylaminu, vychlazeného v lázni s etanolem a pevným kysličníkem uhličitým na -20 až -30 °C. Během přikapávání se teplota reakční směsi udržuje vnějším chlazením mezi -10 až -20 °C.

Tato operace trvá asi 30 minut. Směs se pak míchá při teplotě mezi -10 až -15 °C hodinu. Odstraní se chladicí lázeň a přebytečný metylamin se za míchání odpaří, nakonec za sníženého tlaku.

Hustý odparek se důkladně rozmíchá s 600 ml benzenu, přidá se 15 g aktivního uhlí a směs se zfiltruje odsátím. Odsáté pevné látky se promyjí dvakrát 100 ml benzenu a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se rozpustí v 350 ml chloroformu a roztok se okyslí za míchání a chlazení vodou éterickým roztokem chlorovodíku do silně kyselé reakce. Kyselý roztok se odpaří za sníženého tlaku, nakonec z vroucí vodní lázně.

Odparek v otevřené baňce se ponoří do olejové lázně vyhřáté na 180 až 190 °C a na teplotu v uvedeném rozmezí se zahřívá 30 minut. Po vychladnutí pod 100 °C se obsah baňky rozmíchá s 800 ml vody a 200 ml chloroformu. Vodný roztok se oddělí a chloroformový roztok se vytřepe 300 ml vody. Spojené vodné roztoky se zfiltrují s asi 15 g aktivního uhlí a světle zbarvený filtrát se alkalizuje 20% roztokem hydroxidu sodného do silně alkalické reakce.

Vyloučené olejovité báze se vytřepou do 400 ml chloroformu a oddělená vodná vrstva se vytřepe dvakrát 100 ml chloroformu. Spojené chloroformové roztoky se rozmíchají s asi 5 g aktivního uhlí, vysuší bezvodým uhlíčitým draselným a po filtraci se chloroform oddestiluje, nakonec za sníženého tlaku z vroucí vodní lázně. Odparek se rozpustí ve 300 ml etanolu a roztok se okyslí přidáním éterického roztoku chlorovodíku do silně kyselé reakce.

Po stání několik hodin nebo přes noc v chladničce se vyloučený hydrochlorid ketaminu odsaje a promyje důkladně dvakrát 80 ml etanolu. Výtěžek 110 g (45,5 % teorie). Takto připravený hydrochlorid ketaminu se může překrystalovat rozpuštěním v 300 ml vroucího metanolu a přidáním 480 ml éteru k ochlazenému roztoku. Výtěžek krystalizace je 100 g (91 %).

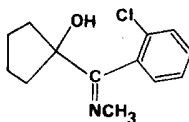
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 2-(2-chlorfenyl)-2-methylaminocyklohexanonu vzorce I



(I)

termickým přesmykem hydrochloridu metyliminu 1-hydroxycyklopentyl-(2-chlorfenyl)ketonu vzorce II



(II)

vyznačující se tím, že se chloroformový roztok surové směsi produktů, získané reakcí 1-bromcyklopentyl-(2-chlorfenyl)ketonu s kapalným metylaminem a obsahující metylimin vzorce II, okyslí éterickým roztokem chlorovodíku, směs po odpaření chloroformu se zahřívá na teplotu 180 až 190 °C 10 až 30 minut, ze získané směsi produktů se izolují báze látky a jejich roztok v etanolu se okyslí chlorovodíkem, přičemž vykřystaluje čistý hydrochlorid látky vzorce I.