

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

223436

(11)

(B1)

(22) Prihlášené 01 02 82
(21) (PV 664-82)

(40) Zverejnené 31 12 82

(45) Vydané 15 03 86

(51) Int. Cl.³
C 07 C 49/175

(75)

Autor vynálezu

HESEK DUŠAN ing., BRATISLAVA, TEGZA MARIAN ing., KOŠICE,
RYBÁR ALFONZ ing. CSc., SZEMES FRIDRICH RNDr. CSc., KOŠALKO
RUDOLF ing. CSc., MARTVOŇ AUGUSTÍN doc. ing. CSc., BRATISLAVA

(54) Spôsob prípravy 1-(2,6-dimetylfenoxy)-2-propanónu

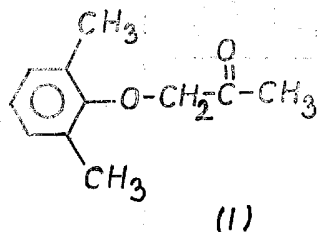
1

2

Vynález sa týka syntézy 1-(2,6-dimetylfenoxy)-2-propanónu, ktorý sa používa vo farmaceutickej chémii ako medziprodukt na prípravu antiarytmiká mexiletínu.

1-(2,6-dimetylfenoxy)-2-propanón sa pripravuje z 1-(2,6-dimetylfenoxy)-2-propanolu pôsobením rôznych oxidačných činidiel.

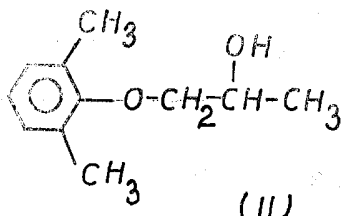
Vynález sa týka spôsobu prípravy 1-(2,6-dimetylphenoxy)-2-propanónu vzorca I



ktorý sa používa ako medziprodukt pri výrobe antiarytmika mexiletínu.

Doposiaľ sa táto zlúčenina vyrábala z 2,6-dimetylphenolu a brómacetónu za prítomnosti bezvodého uhličitanu draselného v prostredí acetónu (D. S. Tarbel: J. Org. Chem. 7, 251, 1942) s výťažkami 27 až 37 %.

Spôsob prípravy zlúčeniny I podľa vynálezu je založený na oxidácii 1-(2,6-dimetylphenoxy)-2-propanolu vzorca II



vhodnými oxidačnými činidlami, napríklad zmesou dvojchromanu alkalického kovu a kyseliny sírovej, zmesou dvojchromanu alkalického kovu a kyseliny octovej, kyselinou chromovou, chlórňanom alkalického kovu alebo alkyl-, prípadne aryloxidom hlinitým, draselným, resp. halogénmagnéziovým.

Postup podľa vynálezu sa skutočňuje tak, že sa k zlúčenine vzorca II v prostredí aromatických uhľovodíkov s počtom uhlíkov 6 až 9, s výhodou v toluéne, pridáva zmes dvojchromanu draselného alebo sodného a kyseliny sírovej pri teplotách -10 až 30°C , s výhodou pri -5 až 0°C . Ďalší postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa roztok zlúčeniny II v aromatických uhľovodíkoch s počtom uhlíkov 6 až 9, s výhodou v benzéne postupne pridáva k roztoku dvojchromanu draselného alebo sodného v nižších alifatických kyselinách s počtom uhlíkov 2 až 4, s výhodou v kyseline octovej, pri teplote 40 až bod varu reakčnej zmesi, s výhodou pri 55 až 65°C .

Ďalší postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa k roztoku zlúčeniny II v aromatických uhľovodíkoch s počtom uhlíkov 6 až 9, s výhodou v benzéne, pridáva roztok dvojchromanu draselného alebo sodného v kyseline octovej a zriedenej kyseline sírovej pri teplote -15 až 60°C , s výhodou pri 10 až 15°C .

Ďalší postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa nechá reagovať roztok zlú-

čeniny II v alifatických ketónoch s počtom uhlíkov 3 až 5, s výhodou v acetóne alebo metyletylketóne s vodným roztokom kyseliny chromovej pri teplote 0 až 80°C , s výhodou pri postupne sa zvyšujúcej teplote od 25 až na 55°C .

Ďalší postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa zlúčenina II v roztoku chlorovaných rozpúšťadiel s počtom uhlíkov 1 až 3, s výhodou v dichlórmetáne, nechá zreagovať s roztokom chlórňanu alkalického kovu, s výhodou sodného za podmienok medzifázovej katalýzy pri teplote 5 až 40°C , s výhodou pri 25 až 30°C . Ako katalyzátor sa použijú kvartérne amóniové soli s počtom uhlíkov 6 až 19 s aniónom bežných anorganických alebo organických kyselín, s výhodou tetrabutylamóniumbisulfátu.

Posledný postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa zlúčenina II v roztoku alifatického, cyklického alebo alifatickoaromatického ketónu s počtom uhlíkov 3 až 8, napríklad metyletylketónu, cyklohexanonu, acetofenonu, benzochinonu, s výhodou acetónu, zahrieva s terc. butoxidom hlinitým alebo draselným, s fenolátom hlinitým, s etoxymagnéziumlahogenidom, s výhodou izopropoxidom hlinitým — samotným, resp. za prídavku ďalšieho vhodného rozpúšťadla, napr. benzénu, toluénu za teploty varu reakčnej zmesi s prípadným oddestilovaním alifatického ketónu vznikajúceho z príslušného alkoxidu.

Izolácia 1-(2,6-dimetylphenoxy)-2-propanonu sa uskutočňuje tak, že sa najčastejšia reakčná zmes zriedi vodou po prípadnom odsatí anorganických solí a potom sa 1-(2,6-dimetylphenoxy)-2-propanon vyextrahuje do vhodného rozpúšťadla nemiešateľného s vodou, napríklad chloroform, dichlórmetán, chlorid uhličitý, toluén, benzén, dietyléter. Premytím takto získaného extraktu s vhodnou bázou u reakčných zmesí obsahujúcich kyselinu, napríklad zriedeným roztokom hydroxidu sodného, draselného, alebo amónneho a nakoniec s vodou alebo redukčným činidlom, napríklad pri použití chlórňanu alkalického kovu, následným sušením premytého extraktu s bežnými sušidlami ľahko oddeliteľnými filtrovaním, odsatím alebo odstredením napríklad bezvodým síranom sodným, bezvodým síranom horečnatým, bezvodým chloridom vápenatým alebo molekulovými sitami.

Suchý extrakt sa zahusť za normálneho alebo zníženého tlaku a surový 1-(2,6-dimetylphenoxy)-2-propanón sa predestiluje za vhodného vákua za podmienok destilácie v bežnej destilačnej aparatúre, alebo filmovej odparke.

Hlavnou výhodou postupov podľa vynálezu je, že netreba pracovať s chlóracetónom alebo brómacetónom, ktoré sú mimoriadne silné lakrimátory. Táto výhoda sa prejaví obzvlášť pri práci s veľkými náradami v prevádzkovom merítku, ďalšou výhodou sú

podstatne lepšie výťažky finálneho produktu vzorca I ako u doposiaľ popísaného spôsobu jeho výroby.

V ďalšom je predmet vynálezu popísaný v príkladoch prevedenia bez toho, že by sa na tieto obmedzoval.

Príklad 1

K 18 g (0,1 mol) 1-(2,6-dimetylphenoxy)-2-propanolu v 25 ml toluénu sa za miešania pri -5 až 0°C v priebehu 1 hod. pridá chromsírová zmes, pripravená rozpustením 14,5 g dihydrátu dvojchromanu sodného v 45 ml vody a 16 ml konc. kyseliny sírovej. V miešaní sa pokračuje pri uvedenej teplote ešte 1 hod. Roztok sa zriedi 15 ml vody a organická vrstva sa oddelí. Zbytok sa ešte raz extrahuje 25 ml toluénu. Spojené extrakty sa pretrepú 10 % roztokom hydroxidu a po vysušení a zahustení toluénu sa zbytok predestiluje pri zníženom tlaku. Získa sa 14,7 g, t. j. 82%-ný výťažok látky vzorca s t. v. $83^{\circ}\text{C}/0,133\text{ kPa}$.

Príklad 2

K 20 g (0,066 mol) dvojchromanu sodného rozpusteného v 60 ml kyseliny octovej sa v priebehu 30 min. pri 55 až 65°C prikvapká roztok 18 g (0,1 mol) alkoholu vzorca II v 50 ml benzénu. Po 2 hod. miešania sa prileje 50 ml vody a oddelená vrstva sa po vysušení destiluje za vákua. Získa sa 8,3 g, t. j. 46%-ný výťažok látky vzorca I s t. v. $83^{\circ}\text{C}/0,133\text{ kPa}$.

Príklad 3

K 18 g (0,1 mol) alkoholu vzorca II v 25 ml benzénu sa pri 10 až 15°C prikvapká v priebehu 1 hod. oxidačná zmes pripravená rozpustením 15 g (0,05 mol) dvojchromanu v 45 ml 50%-nej kyseliny sírovej a 10 ml kyseliny octovej. Po 0,5 hod. miešania sa oddelená organická vrstva premyje

10%-ným hydroxidom sodným a po zahustení sa zbytok vákuovo destiluje. Získa sa 15,6 g, t. j. 86%-ný výťažok látky vzorca I s t. v. $83^{\circ}\text{C}/0,133\text{ kPa}$.

Príklad 4

K roztoku 22 g (0,22 mol) oxidu chromového v 30 ml vody sa pridá 18 g (0,1 mol) alkoholu vzorca II v 100 ml metyletylketónu a zmes sa postupne, v priebehu 2 hod. ohrieva z 25 na 55°C . Po ochladení sa oxid chromitý odsaje, rozpúšťadlo sa zahustí a organická látka sa extrahuje do toluénu. Extrakt sa po vysušení síranom sodným zahustí a zbytok sa vákuovo destiluje.

Získa sa 10,3 g, t. j. 58%-ný výťažok látky vzorca I s t. v. $83^{\circ}\text{C}/0,133\text{ kPa}$.

Príklad 5

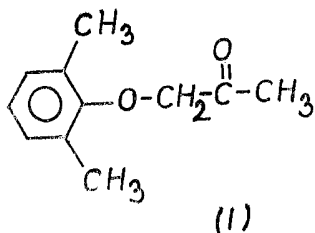
18 g (0,1 mol) alkoholu vzorca II s 1 g tetrabutylamóniumbisulfátom sa rozpustí v 300 ml dichlórmetánu a k tomuto roztoku sa naraz prileje 200 ml 13%-ného chlorňanu sodného. Vzniknutá dvojfázová zmes sa mieša pri 25°C 8 hod. Organická vrstva sa po premytí roztokom siričitanu sodného a vysušení síranom sodným destiluje za vákua. Získa sa 12 g, t. j. 67%-ný výťažok látky vzorca I s t. v. $83^{\circ}\text{C}/0,133\text{ kPa}$.

Príklad 6

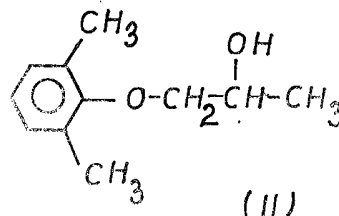
K 500 ml acetonu (destilovaného z manganistanu draselného a sušeného hydroxidom draselným a oxidom fosforečným) sa pridá 18 g (0,1 mol) alkoholu vzorca II so 45 g i-propoxidu hlinitého v 150 ml benzénu. Zmes sa po 10 hod. varu zahustí, okyslí 5 % kyselinou chlorovodíkovou a organická látka sa extrahuje do benzénu. Z benzénového extraktu sa po vysušení a destilácii získa 12,8 g látky vzorca I s t. v. $83^{\circ}\text{C}/0,133\text{ kPa}$.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Spôsob prípravy 1-(2,6-dimetylphenoxy)-2-propanolu vzorca I



vyznačený tým, že sa 1-(2,6-dimetylphenoxy)-2-propanol vzorca II



nechá reagovať s oxidačným činidlom.

2. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako oxidačné činidlo použije zmes dvojchromanu alkalického kovu a kyseliny

sírovej v prostredí aromatických uhľovodíkov a počtom uhlíkov 6 až 9, s výhodou v toluéne pri teplotách -10 až 30°C , s výhodou pri -5 až 0°C .

3. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako oxidačné činidlo použije roztok dvojchromanu alkalického kovu v nižších alifatických kyselinách s počtom uhlíkov 2 až 4, s výhodou v kyseline octovej, v prostredí aromatických uhľovodíkov s počtom uhlíkov 6 až 9, s výhodou v benzéne pri teplotách 40°C až bod varu reakčnej zmesi, s výhodou pri 55 až 65°C .

4. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako oxidačné činidlo použije roztok dvojchromanu alkalického kovu v kyseline octovej a zriedenej kyseline sírovej v prostredí aromatických uhľovodíkov s počtom uhlíkov 6 až 9, s výhodou v benzéne pri teplote -15 až 60°C , s výhodou pri 10 až 15°C .

5. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako oxidačné činidlo použije vodný roztok kyseliny chromovej v prostredí alifatických ketónov s počtom uhlíkov 3 až 5,

s výhodou v acetóne, alebo metyletylketóne pri teplote 0 až 85°C , s výhodou pri postupne sa zvyšujúcej teplote od 25 až na 55°C .

6. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako oxidačné činidlo použije roztok chlorňanu alkalického kovu, s výhodou chlorňanu sodného za podmienok medzifázovej katalýzy v chlorovaných rozpúšťadlách s počtom uhlíkov 1 až 3, s výhodou v dichlórmetáne ako organickom rozpúšťadle pri teplote 5 až 40°C , s výhodou pri 25 až 30°C za prítomnosti kvartérnych amóniových solí s počtom uhlíkov 6 až 19 s aniónov z bežných anorganických alebo organických kyselín, s výhodou tetrabutylamónium bisulfátu ako katalyzátora.

7. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako oxidačné činidlo použije alkoxid, prípadne aryloxid hlinitý, draselný alebo halogénmagnéziový, s výhodou izopropoxid hlinitý, v prostredí alifatického ketónu s počtom uhlíkov 3 až 8, s výhodou acetónu, prípadne za prítomnosti ďalšieho rozpúšťadla, s výhodou benzénu alebo toluénu za teploty varu reakčnej zmesi.