



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209056

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 21 04 80
(21) (PV 2792-80)

(40) Zveřejněno 30 01 81

(45) Vydáno 01 07 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 47/02

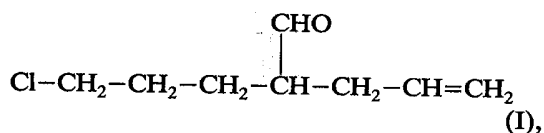
(75)

Autor vynálezu

HÁJÍČEK JOSEF ing. CSc., BORO VANY a
TROJÁNEK JAN dr. ing. CSc., PRAHA

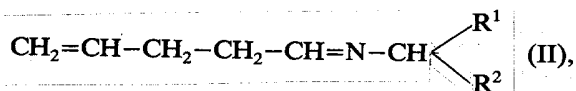
(54) Způsob výroby nové sloučeniny 2-(3-chlórpropyl)-4-pentalu

2-Allyl-5-chlorpentalanal vzorce I



je důležitým meziproduktem syntézy některých léčiv.

Připravuje se z iminů 4-pentalu obecného vzorce II,



ve kterém R^1 i R^2 značí alkyl s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nebo R^1 a R^2 značí dohromady tetramethylenový nebo pentamethylenový řetězec, alkylací 1-brom-3-chlorpropanem vzorce III

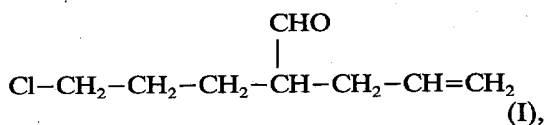


v tetrahydrofuranu za teplot nižších než -50°C v přítomnosti silných bází jako lithium-diethylamidu, lithium-diisopropylamidu, lithium-isopropyl-

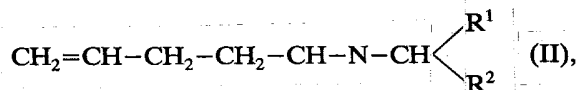
cyklohexylamidu nebo lithium-dicyklohexylamidu.

209056

Vynález se týká způsobu výroby nové sloučeniny 2-(3-chlórpropyl)-4-pentenalů vzorce I



Tato sloučenina představuje důležitý meziprodukt výroby některých léčiv. Vyrábí se způsobem podle vynálezu, jehož podstatou je, že se iminy 4-pentenalů obecného vzorce II



ve kterém R^1 a R^2 značí alkyl s 1-nebo 2 atomy uhlíku, nebo R^1 a R^2 dohromady značí tetramethylenový nebo pentamethylenový řetězec, alkylují 1-brom-3-chlorpropanem vzorce III



použitým ve stechiometrickém množství nebo ve hmotnostním přebytku 5 až 10 %, v přítomnosti silnýchází, zejména lithiumdialkylamidů, například lithiium-diethylamidu, lithiium-diisopropylamidu, lithiium-dicyklohexylamidu nebo lithiium-isopropylcyclohexylamidu, v bezvodém tetrahydrofuranu, za teplot pod -50°C , s výhodou při teplotě chladicí směsi acetonu nebo methanolu a pevného kyslíčnicku uhličitého, v atmosféře inertního plynu, například dusíku.

Aldehyd vzorce I je možno alternativně vyrábět tak, že se alkylace provádí v přítomnosti lithiium-diethylamidu ve směsi tris(dimethylamidu) kyseliny fosforečné (HMPA), benzenu a tetrahydrofuranu. Nevýhodou tohoto postupu je nutnost používat drahý HMPA.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení.

Příklad 1

Roztok 0,644 mol lithiium-diisopropylamidu, připravený z 65,17 g (0,644 mol) diisopropylamidu, 276,6 ml 2,35 M roztoku n-butyllithia v hexanu a 600 ml absolutního tetrahydrofuranu z literatury známým způsobem, se ochladí pod dusíkem na teplotu -78°C . Za míchání se potom přikape roztok 104,0 g (0,629 mol) N-(4-pentenyliden)-

-cyclohexylaminu [II, $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$] ve 100 ml absolutního tetrahydrofuranu během 30 minut. Po 30 minutovém míchání se ke směsi přikape během 35 minut 107,06 g (0,680 mol) 1-brom-3-chlorpropanu (III) a směs se dále míchá 2,5 h při -78°C . Reakční směs se ponechá za stálého míchání ohřát během 4,5 h na laboratorní teplotu a míchá se ještě 3 h a potom se za míchání nalije během 10 minut do směsi 111 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 850 ml vody. Po 15 h míchání se organická fáze oddělí a vodná fáze se extrahuje 2×200 ml etheru. Spojené organické fáze se promyjí 250 ml 3 % roztoku kyseliny chlorovodíkové, 250 ml vody a 250 ml solanky a po vysušení bezvodým síranem sodným se odpaří na rotační vakuové odparce. Odparek se předestiluje ve vakuu olejové vývěvy. Získá se 78,8 g, tj. 78,0 % 2-(3-chlórpropyl)-4-pentenalů (I). Teplota varu leží v rozmezí 67 až $69^\circ\text{C}/130$ Pa.

Příklad 2

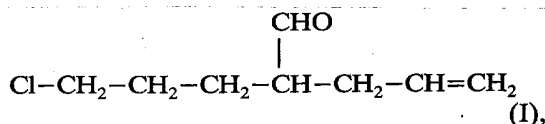
K roztoku 0,31 mol lithiium-isopropylcyclohexylamidu v 300 ml absolutního tetrahydrofuranu se při teplotě -75°C pod dusíkem přikape během 30 minut roztok 37,56 g (0,3 mol) N-(4-pentenyliden)-2-propylaminu (II, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$) v 35 ml absolutního tetrahydrofuranu. Po 45 minutovém míchání se přikape během 25 minut 51,95 g (0,33 mol) 1-brom-3-chlorpropanu (III). Reakční směs se míchá za chlazení 2 h, ponechá se ohřát na laboratorní teplotu během 3,5 h, míchá se dále 4 h a potom se nalije za míchání do 410 ml 5 % roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po 13 h míchání se organická fáze oddělí a vodná fáze se extrahuje 150 ml etheru. Spojené organické fáze se promyjí 150 ml 3 % kyseliny chlorovodíkové, 2×100 ml vody a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření ve vakuu vodní vývěvy se odparek destiluje za sníženého tlaku. Získá se 32,9 g (68,3 %) 2-(3-chlórpropyl)-4-pentenalů (I) s teplotou varu 63 až 64°C při tlaku 86 Pa.

Příklad 3

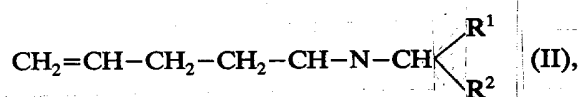
Způsobem uvedeným v příkladu 2 se z 0,5 mol lithiium-dicyklohexylamidu, 75,1 g (0,49 mol) N-(4-pentenyliden)-3-pentylaminu (II, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_2\text{CH}_3$) a 81,9 g (0,52 mol) 1-brom-3-chlorpropanu (III) získá 48,4 g (61,5 %) 2-(3-chlórpropyl)-4-pentenalů (I) s teplotou varu 64 až 65°C při 93 Pa.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nové sloučeniny 2-(3-chlórpropyl)-4-pentenalů vzorce I



vyznačující se tím, že se iminy 4-pentenalů obecného vzorce II



ve kterém R^1 a R^2 značí alkyl s 1 nebo 2 atomy uhlíku, nebo R^1 a R^2 dohromady značí tetramethylenový nebo pentamethylenový řetězec, alkylují 1-brom-3-chlorpropanem vzorce III



použitým ve stechiometrickém množství nebo ve hmotnostním přebytku 5 až 10 %, v přítomnosti

silnýchází, zejména lithiumdialkylamidů, například lithium-diethylamidu, lithium-diisopropylamidu, lithium-dicyklohexylamidu nebo lithium-isopropylcyklohexylamidu, v bezvodém tetrahydrofuranu, za teplot pod -50°C , s výhodou při teplotě chladicí směsi acetonu nebo methanolu a pevného kyslíčnicku uhličitého, v atmosféře inertního plynu, například dusíku.