

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

238933

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 93/14

/22/ Přihlášeno 31 01 84

/21/ PV 700-84

(40) Zveřejněno 16 04 85

(45) Vydáno 16 03 87

(75)
Autor vynálezu

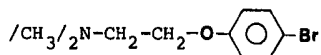
HRUŠKOVÁ VĚRA RNDr., BRNO, BĚLUŠA JINDŘICH ing., DOLNÍ LOUČKY,
KAMINSKÁ ZDENA, BRNO

(54) Způsob výroby 4-/2-dimethylaminoethoxy/brombenzenu

Způsob výroby 4-/2-dimethylaminoethoxy/-brombenzenu reakcí 4-bromfenolu s 2-dimethylaminoethylchloridem v inertním nepolárním rozpouštědle, při němž se reakce provádí v přítomnosti 50% vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu, za azeotropického oddestilování vody.

4-/2-Dimethylaminoethoxy/brombenzen slouží k výrobě tamoxifenu, který se používá k léčení zejména tumoru prsu.

Vynález se týká způsobu výroby 4-/2-dimethylaminoethoxy/brombenzenu vzorce



4-/2-Dimethylaminoethoxy/brombenzen se používá k výrobě tamoxifenu, který působí jako nehormonální antiestrogen a používá se k léčení některých zhoubných onemocnění, zejména tumoru prsu.

Podle známého postupu se 4-/2-dimethylaminoethoxy/brombenzen připravuje reakcí 4-brom-fenolu s 2-dimethylaminoethylchloridem v prostředí např. toluenu, za přítomnosti methanolátu sodného a methanolu.

Tento způsob přípravy má nevýhodu v tom, že používá alkoholát sodný. Příprava alkoholátu sodného vyžaduje zvláštní technologická opatření pro práci s kovovým sodíkem, včetně vysokých nároků na bezvodovost prostředí.

Methanolát sodný se do reakce přidává v methanolovém roztoku. Zpracování reakční směsi vyžaduje oddestilování rozpouštědel, což v daném případě je azeotropní směs toluen-methanol. K oddělení methanolu je třeba jej extrahovat do vody.

Vznikne tak vodný roztok methanolu jakožto odpad, což z hlediska likvidace, v průmyslovém měřítku, činí potíže.

Výše uvedené nevýhody odstraňuje způsob výroby 4-/2-dimethylaminoethoxy/brombenzenu reakcí 4-bromfenolu s 2-dimethylaminoethylchloridem v inertním nepolárním rozpouštědle podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že reakce se provádí v přítomnosti 50% vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu za azeotropického oddestilování vody.

Výhodou nového způsobu přípravy 4-/2-dimethylaminoethoxy/brombenzenu je, že místo methanolátu sodného se používá vodný roztok hydroxidu sodného a dále to, že technologie je bezodpadová.

Způsob podle vynálezu ilustruje dále uvedený příklad:

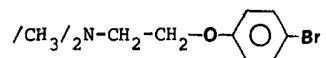
Do skleněného kotlíku na 20 l se předloží 5,6 l toluenu a 1,68 kg 4-bromfenolu. Ke vzniklému roztoku se přidá roztok 0,4 kg hydroxidu sodného v 0,4 l vody. Směs se za intenzivního míchání vyhřeje k mírnému varu a plynule se přidává roztok 1,37 kg 2-dimethylaminoethylchloridu v 2,1 l toluenu tak, aby reakční směs stále refluxovala za azeotropického oddestilování vody.

Pak se směs ochladí na 30 °C a přidá se k ní 2,6 l vody za míchání. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 0,5 l toluenu. Toluenový extrakt se spojí s oddělenou organickou fází.

Toluen se oddestiluje a destilační zbytek se vakuově destiluje. Jímá se frakce o teplotě varu 110 až 112 °C při 133 Pa. Výtěžek 4-/2-dimethylaminoethoxy/brombenzenu je 1,8 kg /76 %/.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby 4-(2-dimethylaminoethoxy)brombenzenu vzorce



reakcí 4-bromfenolu s 2-dimethylaminoethylchloridem v inertním nepolárním rozpouštědle, vyznačený tím, že reakce se provádí v přítomnosti 50% vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu, za azeotropického oddestilování vody.