

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(10)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

246872
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 49/175

[22] Prihlášené 25 09 84

[21] [PV 7191-84]

[40] Zverejnené 17 04 86

[45] Vydané 15 01 88

[75]

Autor vynálezu

HESEK DUŠAN ing., TEGZA MARIÁN ing., MODRA,
RYBÁR ALFONZ ing. CSc., SZEMES FRIDRICH RNDr. CSc., BRATISLAVA,
JEŽEK LADISLAV RNDr., MODRA, ŠIMKO MARIAN ing., HLOHOVEC

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

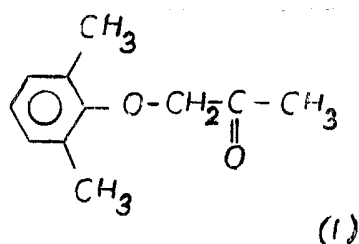
1

2

Riešenie sa týka spôsobu prípravy 1-(2,6-dimetylfenoxy)-2-propanónu, ktorý sa používa ako medziprodukt pri výrobe antiarytmika mexiletinu.

Zlúčenina pripravuje reakciou 2,6-dimetylfenolu a 1-chlór- alebo 1-brómacetónom a soľou slabej kyseliny a silnej zásady, alebo reakciou 2,6-dimetylfenolátom alkalickeho kovu s 1-chlór- alebo 1-brómacetónom, za katalytického pôsobenia jodidu alkalickeho kovu, zahrievaním vo vhodnom organickom rozpúšťadle, alebo za podmienok medzifázovej katalýzy.

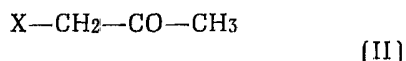
Vynález sa týka spôsobu prípravy 1-(2,6-dimetylfenoxy)-2-propanónu vzorca I,



ktorý sa používa ako medziprodukt pri výrobe antiarytmika mexiletinu.

Doposiaľ sa táto zlúčenina vyrábala z 2,6-dimetylfenolu a bromacetónu za prítomnosti bezvodého uhličitanu draselného v prostredí acetónu s výťažkami 27 — 37 % [D. S. Tarbell: J. Org. Chem. 7, 251, 1942], resp. oxidáciou 1-(2,6-dimetylfenoxy)-2-propanolu vhodnými oxidačnými činidlami D. Hesek a kol.: Čs. AO č. 223 436].

Podstata prípravy zlúčeniny I podľa vynálezu je založená na reakcii 1-halogénacetónu všeobecného vzorca II,



kde X = Cl, Br s 2,6-dimetylfenólom za prítomnosti soli slabšej kyseliny a silnej zásady alebo s 2,6-dimetylfenolátom alkalického kovu. Reakcia sa uskutočňuje za katalytického pôsobenia jodidu alkalického kovu.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa zahrieva 1,0 mol. dielu 2,6-dimetylfenolu s 0,8 až 1,3 mol. dielu 1-halogénacetónu za prítomnosti 0,7 až 1,5 mol. dielu soli slabšej kyseliny a silnej zásady, napr. uhličitanu sodného, hydrogénuhličitanu sodného, s výhodou uhličitanu draselného, alebo sa zahrieva 1,0 mol. diel 2,6-dimetylfenolátu alkalického kovu s 0,8 až 1,3 mol. dielu 1-halogénacetónu za katalytického pôsobenia 0,05 až 0,1 mol. dielu jodidu alkalického kovu, napr. jodidu sodného alebo jodidu draselného v prostredí vhodného organického rozpúšťadla vybraného zo skupiny zahrňujúcej N-metylpyrrolidón, dimetylacetamid, metyletylketón, dialkylétery, etylénglykoly, alebo ich zmesi, s výhodou dimetylformamid alebo acetón pri teplotách 30 °C až teplota varu použitého rozpúšťadla, alebo v uzavretej nádobe za tlaku, do 0,5 MPa pri teplote 60 až 130 °C. Potrebnú reakčnú dobu možno výhodne sledovať pomocou analytických metód, napr. plynovej chromatografie.

Pri izolácii zlúčeniny vzorca I sa oddeľia anorganické soli filtráciou, odsatím alebo odstredením, použité organické rozpúšťadlo sa odstráni destiláciou s výhodou za vákuu, destilačný zvyšok sa vytrepe vodou a surová zlúčenina vzorca I sa buď oddelí, alebo vyextrahuje do organického rozpúšťadla ne-

miešateľného s vodou a po zahustení sa preddestiluje za vhodného vákuu.

Ďalší postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa 2,6-dimetylfenol, 1-halogénacetón a soľ slabšej kyseliny a silnej zásady, alebo 2,6-dimetylfenolát alkalického kovu a 1-halogénacetón za prítomnosti jodidu alkalického kovu vo vyššie uvedených vzájomných molárnych pomeroch nechá reagovať za podmienok medzifázovej katalýzy s použitím bežných katalyzátorov fázového prenosu, napríklad kvartérnych amóniových solí s počtom atómov 4 až 35, s výhodou tetrabutylamóniumbromidu v chlorovaných uhľovodíkoch s počtom uhlíkových atómov 1 až 3, s výhodou v dichlórmetáne alebo v aromatických uhľovodíkoch s počtom uhlíkových atómov 6 až 9, s výhodou v toluéne za teploty 0 °C až teploty varu použitého rozpúšťadla. Potrebná reakčná doba sa sleduje analogicky ako v prvom postupe.

Pri izolácii sa oddelí organická vrstva od vodnej, premyje vodou na odstránenie solí a spracuje sa analogicky ako u prvého postupu.

2,6-dimetylfenolát alkalického kovu, napríklad 2,6-dimetylfenolát sodný alebo draselný možno pripraviť vopred z 2,6-dimetylfenolu pôsobením hydroxidov, alkoxidov alebo hydridov alkalických kovov v bežných organických rozpúšťadlách, s výhodou v aprotických. V prípade medzifázovej katalýzy možno 2,6-dimetylfenolát alkalického kovu pripraviť priamo v reakčnej zmesi z 2,6-dimetylfenolu a hydroxidu alkalického kovu.

Aj 1-bromacetón možno pripraviť priamo v reakčnej zmesi z acetónu a brómu v chlorovaných rozpúšťadlách, alebo iba v prebytku acetónu, za prítomnosti bromovodíka odnímajúcich činidiel, napríklad solí slabších kyselín a silných zásad, bez izolácie.

Výhodou postupu podľa vynálezu je, že z 1-chlór- alebo 1-bromacetónu vzniká pôsobením katalytického množstva jodidu alkalického kovu „in situ“ 1-jódacetón, ktorý je podstatne reaktívnejší ako východzie 1-halogénu acetónu, čo má za následok niekoľkonásobné zvýšenie výťažku zlúčeniny vzorca I ako u doposiaľ známeho postupu alkylácie 2,6-dimetylfenolu.

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

Príklad 1

K roztoku 12,2 g (0,1 mólu) xylenolu v 50 ml dimetylformamidu sa pridá 2 g jodidu draselného a v priebehu 1 hodiny sa pri 70 až 80 °C súbežne dávkuje 13,7 g (0,1 mólu) bromacetónu a 9,6 g (0,07 mólu) bezvodého uhličitanu draselného. Po pridaní všetkého množstva sa teplota udržiava ešte 3 hodiny. Anorganické soli sa odsajú, filtrát sa zahustí za vákuu a zbytok sa desti-

luje za zníženého tlaku. Získa sa 13,7 g (76 percent) látky vzorca I s teplotou varu 136 až 138 °C/2,4 kPa.

Príklad 2

Postupuje sa analogicky podľa bodu 1 s tým rozdielom, že sa dimetylformamid nahradí acetónom ako reakčné prostredie. Získa sa 11,7 až 12,6 g (65 až 70 %) látky vzorca I.

Príklad 3

Roztok 2,6-dimetylphenolátu sodného pripraveného z 12,2 g (0,1 mólu) 2,6-dimetylphenolu a 2,4 g hydridu sodného v 25 ml dimetylformamidu sa počas 1 hodiny pridáva k roztoku 9,3 g chlóracetónu v 25 ml dimetylformamidu a 1,5 g jodidu sodného pri 30 až 35 °C. Pridaním celého množstva sa udržiava teplota 90 až 95 °C ešte 4 hodiny. Spracovaním produktu podľa bodu 1 sa získa 9,6 g (53 %) látky vzorca I.

Príklad 4

Postupuje sa analogicky ako podľa bodu 3 s tým rozdielom, že 2,6-dimetylphenolát sa pripraví reakciou 2,6-dimetylphenolu s alkoholom v odpovedajúcom alkohole, ktorý sa vákuovo odparí.

Príklad 5

Do tlakovej nádoby sa predloží 12,2 g (0,1 mólu) 2,6-dimetylphenolu, 13,7 g (0,1 mólu) brómacetónu a 10,4 g (0,075 mólu) bezvodého uhličitanu sodného s 2 g jodidu sodného v 50 ml acetónu. Nádoba sa uzavrie a pri 90 až 95 °C sa obsah mieša 3 hodiny. Po skončení reakcie sa nádoba ochladí na teplotu 20 až 25 °C, uvoľnené plyny sa vypustia a ďalej sa produkt spracuje podľa príkladu 1. Získa sa tak 14,8 gramu (81 %) látky vzorca I.

Príklad 6

K miešanej zmesi 12,2 g (0,1 mólu) 2,6-dimetylphenolu v 100 ml dichlórmetánu sa pridá 25 ml 40 % roztoku hydroxidu sodného. Po pridaní 1,6 g (0,005 mólu) tetrabutylamóniumbromidu sa reakčná zmes vyhreje na 40 °C a k roztoku sa postupne pridáva 13,7 g (0,1 mólu) brómacetónu v 30 ml dichlórmetánu. Priebeh reakcie sa sleduje pomocou plynovej chromatografie. Po ukončení reakcie sa organická vrstva oddelí, premyje vodou a ďalej spracuje podľa príkladu 1. Získa sa tak 8,1 g látky vzorca I.

Príklad 7

Zmes 12,2 g 2,6-dimetylphenolu, 10 g chlór-

acetónu, 1,5 g jodidu sodného a 8,4 g bezvodého uhličitanu draselného v 100 ml acetónu sa zahrieva na teplotu varu 3 až 5 hodín. Po skončení reakcie sa reakčná zmes zahustí, pridá sa 50 ml vodného amoniaku a 50 ml toluénu. Organická vrstva sa oddelí a po premytí s vodou sa vákuovo destiluje. Získa sa 10,8 až 12,6 g (60 až 70 %) látky vzorca I.

Príklad 8

Do zmesi 15 ml acetónu a 70 ml dichlórmetánu s kvapkou 50 % kyseliny bromovodíkovej sa za refluxu v malých dávkach pridáva 8 g brómu. Ďalšie množstvo sa pridá vždy po odfarbení zmesi. Po doreagovaní sa roztok neutralizuje hydrouhličitanom sodným, anorganické soli sa oddelia a k surovému medziproduktu po predchádzajúcom zahustení sa pridá 10 g 2,6-dimetylphenolu v 40 ml acetónu, 6,7 g bezvodého uhličitanu draselného a 1 g jodidu draselného. Reakčná zmes sa zahrieva k varu 4 až 5 hodín. Izoláciou produktu podľa bodu 1 sa získa 6,5 g (45 %) látky vzorca I.

Príklad 9

Do acetónu vyhriateho na 50 °C sa pomaly prikvapáva 8 g brómu tak, aby sa udržiaval mierny reflux reakčnej zmesi. Súčasne sa do reakčnej zmesi pridáva bezvodý uhličitan draselný na vychytávanie v reakcii vznikajúceho bromovodíka. Po skončení reakcie sa anorganické soli oddelia a ďalej sa postupuje ako v príklade 8. Takýmto spôsobom sa získa 7,3 g (49 %) látky vzorca I.

Príklad 10

Zmes 12,2 g (0,1 mólu) xyleneolu, 11,5 g (0,125 mólu) chlóracetónu a 9,6 g (0,07 mólu) bezvodého uhličitanu draselného sa zahrieva s 1,5 g jodidu draselného v 150 ml acetónu k varu počas 20 hodín. Anorganické soli sa odsajú a filtrát sa po zahustení destiluje za zníženého tlaku. Získa sa 16,5 až 17,1 g (92 až 95 %) látky vzorca I s teplotou varu 136 až 138 °C/2,4 kPa.

Príklad 11

Zmes 12,2 g (0,1 mólu) xyleneolu, 11,5 g (0,125 mólu) chlóracetónu, 10,3 g (0,075 mólu) bezvodého uhličitanu draselného sa zahrieva k varu s 1,5 g jodidu sodného v 150 ml acetónu a 20 ml dimetylformamidu počas 12 až 14 hodín. Priebeh reakcie sa sleduje pomocou plynovej chromatografie. Spracovaním podľa bodu 1 sa získa 16,2 až 17 g (90 až 94 %) látky vzorca I.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Spôsob prípravy 1-(2,6-dimetylphenoxy)-2-propanónu z 1,0 mol. dielu 2,6-dimetylphenolu a 0,8 až 1,3 mol. dielu 1-halogénacetónu za prítomnosti 0,7 až 1,5 mol. dielu soli slabých kyselín a silných zásad, alebo z 1,0 mol. dielu 2,6-dimetylphenolátu alkalického kovu a 0,8 až 1,3 mol. dielu 1-halogénacetónu vyznačený tým, že sa reakcia uskutočňuje za katalytického pôsobenia 0,05 až 0,1 mbl. dielu jodidu alkalického kovu v prostredí vhodného organického rozpúšťadla pri teplotách 30 °C až teplota varu použitého rozpúšťadla, alebo za tlaku do 0,5 MPa pri teplote 60 až 130 °C, alebo za podmienok medzifázovej katalýzy pri teplote 0 °C až teplota varu použitého rozpúšťadla, pričom ako rozpúšťadlo pri medzifázovej katalýze sa použije buď chlórovaný uhlovodík s počtom uhlíkových atómov 1 až 3, alebo aromatický uhlovodík s počtom uhlíkových atómov 6 až 9 a ako katalyzá-

tor fázového prenosu sa použijú bežné kvartérne amóniové soli s počtom uhlíkov 4 až 35.

2. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako katalyzátor použije jodid sodný alebo jodid draselný.

3. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako rozpúšťadlo použijú zlúčeniny vybrané zo skupiny zahrňujúce N-metylpyrrolidón, dimetylacetamid, metyletylketón, dialkylétery etylénglykolu alebo ich zmesi, s výhodou dimetylformamid alebo acetón.

4. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako rozpúšťadlo pri medzifázovej katalýze použije s výhodou dichlórmetán alebo toluén.

5. Spôsob podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa ako katalyzátor medzifázového prenosu použije s výhodou tetrabutylamóniumbromid.