



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

204996
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 24 09 76

(21) (PV 6203-76)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 26 09 75
(75 29658) Francie

(40) Zveřejněno 31 07 80

(45) Vydáno 15 12 83

(51) Int. Cl.³

~~C 07 C 13/465~~ opm!

~~C 07 C 41/01~~

C 07 C 13/465

(72)

Autor vynálezu

TEULON JEAN-MARIE ing., LA CELLE SAINT-CLOUD (Francie)

(73)

Majitel patentu

HEXACHIMIE, RUEIL-MALMAISON (Francie)

(54) Způsob výroby 2-alkylindanu

1

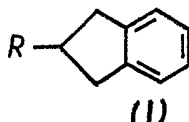
Předmětem vynálezu je způsob výroby 2-alkylindanu.

Z dosavadního stavu techniky jsou známy postupy podle US patentů 3 668 241 a 3 078 319, jakož i publikace od Bengt Wesslena. Žádná z těchto prací se však netýká způsobu přípravy sloučenin, jež lze vyrobit způsobem podle vynálezu. Rovněž žádná z těchto publikací sama o sobě nepopisuje souhrn jednotlivých stupňů, tvořících způsob podle vynálezu.

Způsob podle vynálezu je obzvláště výhodný v průmyslovém měřítku pro svou jednoduchost, nízký počet pracovních stupňů a vynikající výtěžky.

2-alkylindanů, připravených způsobem podle vynálezu, je možno použít zejména jako cenných meziproductů při výrobě protizánětlivých léčiv, jejichž výroba je předmětem čs. patentu č. 204 995.

Způsob podle vynálezu k výrobě 2-alkylindanů obecného vzorce I



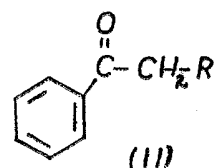
2

kde

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku,

se vyznačuje tím, že se

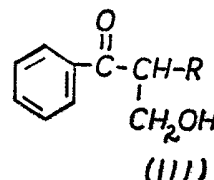
a) kondenzuje aromatický keton obecného vzorce II



kde

R má výše uvedený význam,

s formaldehydem nebo prekursorem formaldehydu v zásaditém prostředí v polárním organickém rozpouštědle za získání ketoalkoholu obecného vzorce III

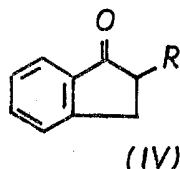


kde

R má výše uvedený význam,

načež se

b) uvedený ketoalkohol obecného vzorce III cyklizuje v prostředí kyseliny sírové nebo kyseliny polyfosforečné za získání indanonu obecného vzorce IV



kde

R má výše uvedený význam, a

c) tento indanon obecného vzorce IV se zredukuje Clemmensenovou nebo Wolff-Kižněrovou metodou nebo katalytickou hydrogenací za získání požadovaného 2-alkylindanu.

Použití polárního organického rozpouštědla, jako je například tetrahydrofuran, dimethylformamid, hexamethylfosfortriamid a dimethylsulfoxid, ve stupni a) kondenzace způsobu podle vynálezu umožňuje zejména zvýšit výtěžek a snížit — při ostatních nezměněných podmínkách — množství použitého výchozího ketonu.

Výhodným organickým polárním rozpouštědlem je dimethylsulfoxid.

Při provádění stupně a) je možno použít jak formaldehydu, tak i „trioxymethylen“, který je cyklickým trimerem formaldehydu.

Způsob podle vynálezu je obzvláště vhodný pro přípravu 2-alkylindanů, u nichž alkylovým zbytkem je ethylový nebo isopropyllový zbytek.

Silnou kyselinou, použitou ve stupni b), může být zejména kyselina sírová nebo kyselina polyfosforečná.

Redukce ve stupni c) se může provádět klasickou reakcí Clemmensenovou nebo Wolff-Kižněrovou nebo katalytickou hydrogenací indanonu obecného vzorce IV.

K vytvoření zásaditého prostředí ve stupni a) je možno použít například hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, alkoholátu, kvarterního hydroxidu amonného, uhličitanu atd.

Prekursorem formaldehydu se rozumí polykondenzovaná forma formaldehydu, která za podmínek ve stupni a) uvolňuje formaldehyd, jako je tomu například u již výše uvedeného trioxymethyleny.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn v dále uvedených příkladech provedení, které však jeho rozsah nijak neomezuji.

Příklad 1

2-isopropyl-1-fenylpropan-3-ol-1-on obecného vzorce III, kde R znamená isopropyllový zbytek

K roztoku 1800 g isovalerofenonu a 333 g trioxymethyleny v 550 ml dimethylsulfoxidu se přikape při teplotě 20 °C 184 ml normálního ethanolického roztoku hydroxidu draselného. Teplota reakčního prostředí se postupně zvýší ze 20 na 45 °C a roztok se vyčistí. Po skončení přidavku se reakční směs míchá po 3 hodiny, přičemž reakční teplota klesne na teplotu okolí. Směs se ponechá stát přes noc, načež se přidá směs vody a ledu a reakční směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se třikrát promyje vodou a pak se vysuší síranem sodným. Ether se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 2066 g 2-isopropyl-1-fenylpropan-3-ol-1-onu v podobě bílých krystalů o teplotě tání 46 až 48 °C. Tohoto ketoalkoholu se použije bez jakéhokoliv čištění v dalších stupních, je však nicméně možné ho popřípadě předestilovat. Teplota varu za tlaku 266 Pa je 145 až 150 °C. Výtěžek činí 97 % teorie.

Příklad 2

2-Ethyl-1-fenylpropan-3-ol-1-on obecného vzorce III, kde R znamená ethylový zbytek

Postupem podle příkladu 1, avšak za použití 200 g butyrofenonu se získá 232 g 2-ethyl-1-fenylpropan-3-ol-1-onu o teplotě varu v rozmezí 135 až 140 °C za tlaku 266 Pa. Výtěžek činí 96 % teorie.

Příklad 3

2-Isopropylindan-1-on obecného vzorce IV, kde R znamená isopropyllový zbytek

100 g 2-isopropyl-1-fenylpropan-3-ol-1-onu se přikape během 15 minut za intenzivního míchání, přičemž teplota se udržuje pod 60 °C, ke 220 ml koncentrované kyseliny sírové o hustotě 1,84. Po skončení přidavku se směs ochladí na teplotu pod 50 °C a v míchání se pokračuje, přičemž se teplota reakční směsi postupně snižuje na teplotu okolí. Pak se reakční směs vlije na rozdrčený led a extrahuje etherem.

Vytvoří se zbytek, který zůstane suspendován v etheru. Tento zbytek se odstraní dekantací a etherová fáze se promyje postupně nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, 5% roztokem hydroxidu sodného, a opět nasyceným vodným roztokem chloridu sodného.

Pak se etherová fáze vysuší a zahustí za sníženého tlaku. Tím se získá zbytek v množství 83,8 g (výtěžek 92 % teorie), který se podrobí destilaci za sníženého tlaku. Po destilaci zbývá 79 g (výtěžek 87 % teorie) čistého 2-isopropylindan-1-onu o teplotě varu 135 °C za tlaku 1596 Pa.

Příklad 4

2-Ethylindan-1-on obecného vzorce IV, kde R znamená ethylový zbytek

Postupem podle příkladu 3, avšak za použití 100 g 2-ethyl-1-fenylpropan-3-ol-1-onu jako výchozí látky se získá 84,5 g 2-ethylindan-1-onu o teplotě varu 144 °C za tlaku 2394 Pa. Výtěžek odpovídá 94 % teorie.

Příklad 5

2-Isopropylindan obecného vzorce I, kde R znamená isopropylový zbytek

Směs 520 g Zn, 52 g HgCl₂, 520 ml destilované vody a 26 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se míchá 5 minut. Po skončení míchání se směs dekantuje. Ke slitině se pak za intenzivního míchání přidá 330 ml destilované vody a 520 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, načež se zahřívá pod zpětným chladičem.

Za důkladného míchání se pak k reakční směsi přikape roztok 468 g 2-isopropylindan-1-onu v 520 ml ethanolu. Reakce se nechá probíhat 3 hodiny pod zpětným chladičem. Poté se v malých dávkách přidá 520 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a v

zahřívání pod zpětným chladičem se pokračuje po další 3 hodiny.

Ke konci těchto 3 hodin se znovu v malých dávkách přidá 520 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se zahřívá pod zpětným chladičem znovu po 3 hodiny. Pak se reakční směs ochladí, zředí směsí vody a ledu a produkt se vyextrahuje etherem, který se promyje vodou, 5% roztokem hydroxidu sodného a znovu vodou. Po vysušení síranem sodným a odpaření etheru se získá 463 g zbytku, který se podrobí frakcionované destilaci za sníženého tlaku. Tím se získá 381,1 g 2-isopropylindanu, který krystaluje v podobě bílých jehliček o teplotě tání 42 °C. Teplota varu za tlaku 1330 Pa je v rozmezí 118 až 120 °C.

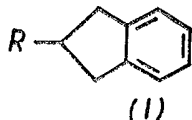
Příklad 6

2-Ethylindan obecného vzorce I, kde R znamená ethylový zbytek

Postupem podle bodu 5, avšak za použití 119,2 g 2-ethylindan-1-onu jako výchozí látky se po destilaci za sníženého tlaku získá 98,5 g 2-ethylindanu o teplotě varu 97 až 100 °C za tlaku 1729 Pa.

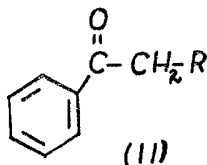
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2-alkylindanu obecného vzorce I



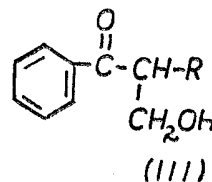
kde

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se kondenzuje aromatický keton obecného vzorce II



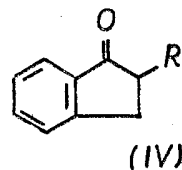
kde

R má výše uvedený význam, s formaldehydem nebo trioxymethylenem v zásaditém prostředí v polárním organickém rozpouštědle, získaný ketoalkohol obecného vzorce III



kde

R má výše uvedený význam se cyklizuje v prostředí kyseliny sírové nebo kyseliny polyfosforečné, načež se získaný indanon obecného vzorce IV



kde

R má výše uvedený význam, zredukuje Clemmensenovou nebo Wolff-Kižněrovou reakcí nebo katalytickou hydrogenací za vzniku 2-alkylindanu obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako polárního organického rozpouštědla se při kondenzaci ketonu obecného vzorce II použije pyridinu, tetrahydrofuranu, dimethylformamidu, hexamethylfosfortriamidu nebo dimethylsulfoxidu.