



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

196755

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 303/12

[21] {PV 4666-77}
[22] Přihlášeno 13 07 77

[40] Zveřejněno 31 07 79

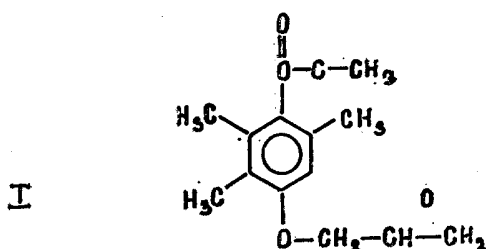
[45] Vydáno 05 03 82

[75]

AUTOR VYNÁLEZU VARGA IVAN ing., HLOHOVEC, KOVÁČ JAROSLAV prof. ing. DrSc.,
BRATISLAVA, BAŠNÁK IVAN ing., HLOHOVEC
a ŠTIBRÁNYI LADISLAV ing., BRATISLAVA

[54] Spůsob přípravy 1-(2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenoxi)-2, 3-epoxypropánu

Vynález řeší způsob přípravy 1-(2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenoxi)-2, 3-epoxypropánu vzorcu I.



1-(2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenoxi)-2, 3-epoxypropán je surovinou pro přípravu československého β -adrenolytika 1-(2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenoxi)-3-izopropylamino-2-propanolu (Trimepranol).

Doposílá se 1-(2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenoxi)-2, 3-epoxypropán připravuje kondenzací 2, 3, 5-trimetyl-4-acetofenolu s 5-molárním prebytkem epichlorhydrinu v acetone jako inertním rozpouštědlem (L. Bláha, J. Weichet, J. Hodrová, V. Trčka CS-patent 143 069). Jako báze se používá 1,5-molární prebytek bezvodého uhličitánu draselného. Podle uvedeného patentu se reakční směs refluxuje 8 hodin. Potom se aceton a prebytečný epichlorhydrin vákuově od-

destilují a produkt se získává extrakcí do benzenu a následnou krystalizací z etanolu.

Tento způsob přípravy je časově náročný, vyžaduje rozdělování směsi aceton-epichlorhydrin a regeneraci acetonu, epichlorhydrinu a benzenu, případně toluenu.

Tieto nedostatky v podstatnej miere odstraňuje nový spôsob prípravy 1-(2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenoxi)-2, 3-epoxypropánu, podľa vynálezu, ktorého podstata spočíva v tom, že kondenzácia 2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenolu s 3 až 5 molárnym prebytkom epichlorhydrinu v prítomnosti 0,5—2 molov bezvodého uhličitánu draselného je katalyzovaná buď prídavkom kvartérnej amóniovej bázy typu $R_1, R_2, R_3, R_4, N^+X^-$, kde R_1 a R_2 je metyl, R_3 a R_4 sú alkyly s počtom 1 až 16 atómov uhlíka alebo benzyl, prípadne fenyl a X^- je OH^- , Br^- , Cl^- , v množstve 0,5—15 % hmotnostných vzťahnuté na použitý fenol alebo prídavkom silnejších katalytických množstiev týchto látok zvyšuje reakčnú rýchlosť tvorby medziproduktu 1-(2, 3, 5-trimetyl-4-aceto-

xyfenoxy)-3-chlór-2-propanolu prenosom OH^- aniónov.

Výhody nového spôsobu podľa vynálezu spočívajú v tom, že sa dosahujú o 10–15 % vyššie výťažky 1-(2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenoxi)-2, 3-epoxypropánu oproti pôvodnému postupu, odpadá rozdeľovanie zmesi acetón-epichlórhydrín, regenerácia acetónu a použitie benzénu prípadne toluénu. Zmenšením molárneho pomeru uhličitanu draselného a vynechaním acetónu sa zvýši kapacita výrobného zariadenia na dvojnásobok, čo je spojené s úsporou energie, vody a času, atď., bez akejkoľvek jeho úpravy. Doba samotnej kondenzácie použitím nového spôsobu podľa vynálezu sa skráti z 8 na 5 hodín.

V ďalšom je predmet vynálezu objasnený na príkladoch, bez toho, že by sa na tieto výlučne vzťahoval:

Príklad 1

19,4 g (0,1 mólu) 2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenolu, 46,2 g (0,5 mólu) epichlórhydrínu, 14 g (0,1 mólu) bezvodého uhličitanu draselného, 0,5 g (2,5 % hm. na použitý fenol) dimetylbenzylamóniumbromidu sa refluxuje pri 112–115 °C päť hodín. Z reakčnej zmesi sa odfiltruje tuhá fáza a vakuove oddestiluje epichlórhydrín. Výťažok kondenzácie je 86 % 1-(2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenoxi)-2, 3-epoxypropánu.

Príklad 2

19,4 g (0,1 mólu) 2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenolu, 46,2 g (0,5 mólu) epichlórhydrínu, 14 g (0,1 mólu) uhličitanu draselného, 1 g (5 % hm. na použitý fenol) silne zásadického anexu (DOWEX, typ 1) sa refluxuje pri

112–116 °C päť hodín. Z reakčnej zmesi sa odfiltruje tuhá fáza, vakuove sa oddestiluje prebytočný epichlórhydrín. Výťažok 1-(2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenoxi)-2, 3-epoxypropánu je 91 %.

Príklad 3

19,4 g (0,1 mólu) 2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenolu, 46,2 g (0,5 mólu) epichlórhydrínu, 14 g (0,1 mólu) uhličitanu draselného, 0,5 % hm. (na použitý fenol) trimetylbenzylamóniumhydroxidu sa refluxuje pri 114–116 °C päť hodín. Z reakčnej zmesi sa odfiltruje tuhá fáza, vakuove sa oddestiluje prebytočný epichlórhydrín. Výťažok kondenzácie 1-(2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenoxi)-2, 3-epoxypropánu je 82 %.

Príklad 4

Zmes 582 g 2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenolu, 1386 g epichlórhydrínu, 420 g bezvodého uhličitanu draselného a 30 g silne zásadického anexu (napr. Wofatitu SBW) sa refluxuje pri 110 až 115 °C päť hodín. Potom sa reakčná zmes ochladí na 60 až 70 °C, pridá sa 980 g vody a mieša 15 minút. Po oddelení sa z organickej vrstvy vakuové pri 1333 až 2666 Pa a teplote kúpela 90–100 °C oddestiluje prebytočný epichlórhydrín. Vodná vrstva obsahujúca anex sa vytrepe dvakrát s 250 ml benzénu. Spojené benzénové výtrepky sa pridávajú do hlavného podielu po vakuovom oddestilovaní benzénu. Takto získaná zmes sa rozpustí v 1100 ml etanolu a nechá kryštalizovať pri 0 °C. Výťažok 660 g, čo je 88 % teórie 1-(2, 3, 5-trimetyl-4 acetoxifenoxi)-2, 3 epoxypropánu s bodom topenia 71–73 °C.

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob prípravy 1-(2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenoxi)-2, 3-epoxypropánu kondenzáciou 2, 3, 5-trimetyl-4-acetoxifenolu s epichlórhydrínom v prítomnosti bezvodého uhličitanu draselného vyznačený tým, že sa kondenzácia katalyzuje prídavkom kvartérnej amoniovej bázy typu $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4\text{N}^+\text{X}^-$, kde R_1 a R_2 je metyl a R_3 R_4 sú alkyls s poč-

tom 1 až 16 atómov uhlíka alebo benzyl, prípadne fenyl a X^- je OH^- , Br^- , Cl^- , v množstve 0,5–15 % hmotn. vzťahnuté na použitý fenol, alebo prídavkom silno zásadického anexu s kvartérnymi amóniovými funkčnými skupinami v množstve 2–10 % hmotn. vzťahnuté na použitý fenol.