



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57010

(13) C2

(51) 7 C07C17/278,22/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2,6-ДИМЕТИЛ-4-ТРЕТ-БУТИЛБЕНЗИЛХЛОРИДУ

1

2

(21) 98063151

(22) 17 06 1998

(24) 16 06 2003

(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.

(72) Борщевська Марина Іллівна, Жебровська Філя Іванівна, Шевцов Геннадій Миколайович

(73) Відкрите акціонерне товариство "Фармак"

(56) Журнал общей химии, М., 1953, том XXIII, с. 1806-1807

Бюллетень японского химического общества, 1986, № 1, с. 128-131

(57) 1 Спосіб одержання 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилхлориду, що включає хлорметилування 1,3-диметил-5-трет-бутилбензолу і виділення 2,6-диметил-4-трет-бутилбензолу, який відрізняється тим, що хлорметилування 1,3-диметил-5-трет-бутилбензолу проводять параформальдепдом та хлористим воднем в присут-

ності мурашиної (оцтової) кислоти при такому співвідношенні компонентів 1,3-диметил-5-трет-бутилбензол мурашина (оцтова) кислота параформальдегід хлористий водень = 1 (0,75 ÷ 1,5) (2,0 ÷ 2,5) (5,6 ÷ 6,6) та при температурі 85±2°C

2 Спосіб одержання 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилхлориду по п 1, який відрізняється тим, що солянокислий розчин, що залишився після реакції хлорметилування і відокремлення органічного шару, використовують ще 3-4 рази, поповнюючи компоненти, що затрачаються, в теоретично необхідній кількості або з надлишком в 1,0 ÷ 1,5 рази для параформальдегіду і в 1,0 ÷ 1,25 рази для хлористого водню (в формі соляної кислоти) від теоретичного

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до способів одержання 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилхлориду, який використовується як проміжна сполука в синтезі ксипометазоліну гідрохлориду, який використовується як лікарський засіб

2,6-диметил-4-трет-бутилбензилхлорид являє собою безбарвну маслянисту рідину з характерним запахом, температура кипіння 118-120°/4мм рт.ст., n_D^{20} = 1,5300, d_4^{20} = 1,0084, молекулярна маса 210,77, температура спалаху 132°C

Відомий спосіб одержання 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилхлориду, що здійснюється наступним шляхом до 81г 1,3-диметил-5-трет-бутилбензолу додають 285г концентрованої соляної кислоти і 57г 37%-го формаліну. Реакційну масу підігрівають до температури 60-70°C, і при цій температурі і перемішуванні пропускають газоподібний хлористий

водень на протязі 6-7 годин. Реакційну масу нейтралізують, сушать, переганяють в вакуумі і одержують 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилхлорид з виходом 40% (1)

Відомий спосіб одержання 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилхлориду, що здійснюється наступним шляхом до суміші 100г 38,7%-го формаліну і 79г

35%-ної соляної кислоти додають при 50°C на протязі 1,5 години 200г концентрованої сірчаної кислоти і перемішують 6 годин при 60°C. Реакційну масу виливають на лід і ділять на дилільний воронці. Органічний шар сушать над хлористим кальцієм і переганяють під вакуумом. Вихід 2,6-диметил-4-трет-бутил бензилхлориду 36,3% (2)

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб одержання 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилхлориду, що здійснюється наступним шляхом змішують 180г 1,3-диметил-5-трет-бутилбензолу, 180г 37%-го формаліну і 500мл концентрованої соляної кислоти і при перемішуванні нагрівають до 65-70°C, витримують реакційну масу при цій температурі понад 7 годин, одночасно пропускаючи крізь неї газоподібний хлористий водень. Реакційну масу витримують на протязі ночі і верхню органічну фазу екстрагують

ефіром, промивають розчином гідроксиду натрію, сушать над хлористим кальцієм і фракціонують під вакуумом. Вихід 2,6-диметил-4-трет-бутилбензилхлориду 82% (3)

До недостатків прототипу і аналогів слід віднести низький вихід кінцевого продукту, багатостадійність технологічного процесу

(13) C2

(11) 57010

(19) UA

Окрім того, в виробництві використовується газоподібний хлористий водень, що являє собою летючу, отруйну речовину і вимагає додаткових заходів для його знешкодження.

Використання в якості каталізатора сірчаної кислоти приводить до утворення значної кількості побічних продуктів. Використання ефіру для виділення кінцевого продукту також веде до додаткових перешкод.

В зв'язку з тим, що в приведених методиках ступінь перетворення 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолу не повна, утворюється багато побічних сполук і виникає необхідність очистки 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду шляхом фракційної перегонки органічної фази під вакуумом.

В основу винаходу поставлене завдання розробки способу одержання 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду шляхом добору технологічних операцій в такій послідовності і взаємозв'язку і з такими режимами і параметрами, які б забезпечували високий вихід 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду, спростили технологію і скоротили час проведення процесу, виключили необхідність використання шкідливих речовин і можливість утворення небажаних побічних продуктів.

Поставлене завдання вирішується тим, що в спосіб одержання 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду, що включає хлорметилування 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолу і виділення 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду, згідно винаходу, хлорметилування 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолу проводять в присутності мурашиної (оцтової) кислоти при співвідношенні 1,3-діметил-5-трет-бутилбензол : мурашина (оцтова) кислота = 1 (0,75÷1,5). Приєднання хлорметильного радикалу здійснюється шляхом введення в реакційну масу параформальдегіду в мольному співвідношенні 1,3-діметил-5-трет-бутилбензол : параформальдегід = 1 (2,0÷2,5) і концентрованої соляної кислоти в мольному співвідношенні 1,3-діметил-5-трет-бутилбензол : хлористий водень = 1 (5,6÷6,6). Процес проводять при температурі $85\pm 2^\circ\text{C}$ на протязі 3-4 годин. Органічний шар відокремлюють. Солянокислий розчин використовують в послідовних операціях хлорметилування ще 3-4 рази, доповнюючи компоненти, що затрачаються, згідно теоретично затраченої кількості або з надлишком в 1,0÷1,5 рази для параформальдегіду і 1,0÷1,25 рази для хлористого водню (в стані соляної кислоти) від теоретичного. Виділення кінцевого продукту здійснюється шляхом розділення реакційної маси на органічну і солянокислу фази, з послідовною промивкою і обробкою органічної фази активованим вугіллям.

Технічний результат, одержуваний при здійсненні винаходу, полягає в збільшенні виходу 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду, спрощенні технології, скороченні часу проведення процесу, значному скороченні сировинних витрат.

Спосіб одержання 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду, що заявляється, здійснюється по спільному

В реактор місткістю 250 мл, оснащений термометром, оборотним холодильником і мішалкою загрузають 32,46г 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолу, 110-130г 37% соляної кислоти, 25-

48г мурашиної (оцтової) кислоти і 12-15г параформальдегіду. Реакційну масу нагрівають при перемішуванні до $85\pm 2^\circ\text{C}$ і витримують при цій температурі і перемішуванні 3-4 години. Реакційну масу охолоджують до кімнатної температури, відстоюють до повного розділення шарів на ділительній воронці. Нижній солянокислий шар відділяють і зберігають для послідовних операцій хлорметилування, верхній органічний шар промивають 100мл 15% розчину хлористого натрію в воді, відстоюють до розділення шарів і ділять на ділительній воронці. До відділеного органічного шару додають 0,5г активованого вугілля, перемішують 20 хвилин і фільтрують. В фільтраті знаходиться 98-99% 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду (аналіз методом ГЖХ).

Вихід 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду - 95,5-97,5% від теоретичного в перерахунку на 1,3-діметил-5-трет-бутилбензол.

До збереженого після першої операції хлорметилування солянокислого розчину додають 32,46г 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолу, 6-9г параформальдегіду і 20-25г 37% соляної кислоти. Реакційну масу нагрівають до $85\pm 2^\circ\text{C}$ і витримують при цій температурі і перемішуванні 3-4 години. Реакційну масу охолоджують до кімнатної температури, відстоюють до повного розділення шарів на ділительній воронці. Нижній солянокислий шар відділяють і зберігають для послідовних операцій хлорметилування, верхній органічний шар промивають 100мл 15% розчину хлористого натрію в воді, відстоюють до розділення шарів і ділять на ділительній воронці. До відділеного органічного шару додають 0,5г активованого вугілля, перемішують 20 хвилин і фільтрують.

Фільтрат містить 98-99% 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду (аналіз методом ГЖХ).

Вихід 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду - 95,5-97% від теоретичного в перерахунку на 1,3-діметил-5-трет-бутилбензол.

Наводимо приклади конкретного здійснення винаходу.

Приклад 1. В реактор місткістю 250 мл, оснащений термометром, оборотним холодильником і мішалкою загрузають 32,46г 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолу, 130г 37% соляної кислоти, 48г мурашиної кислоти і 15г параформальдегіду. Реакційну масу нагрівають при перемішуванні до $85\pm 2^\circ\text{C}$ і витримують при цій температурі і перемішуванні 4 години. Реакційну масу охолоджують до кімнатної температури, відстоюють до повного розділення шарів на ділительній воронці. Нижній солянокислий шар відділяють і зберігають для послідовних операцій хлорметилування, верхній органічний шар промивають 100мл 15% розчину хлористого натрію в воді, відстоюють до розділення шарів і ділять на ділительній воронці. До відділеного органічного шару додають 0,5г активованого вугілля, перемішують 20 хвилин і фільтрують. Фільтрат містить 99% 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду.

Вихід 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду складає 97,5% від теорії в перерахунку на 1,3-діметил-5-трет-бутилбензол.

До збереженого солянокислого розчину додають 32,46г 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолу, 9г

До збереженого солянокислого розчину додають 32,46г 1,3-диметил-5-трет-бутилбензолу, 6г параформальдепду і 20г 37% соляної кислоти. Реакційну масу нагрівають до $85 \pm 2^\circ\text{C}$ і витримують при цій температурі і перемішуванні 3 години. Реакційну масу охолоджують до кімнатної температури, відстоюють до повного розділення шарів на дилільній воронці. Нижній солянокислий шар відділяють і зберігають для послідовних операцій хлорметилування, верхній органічний шар промивають 100мл 15% розчину хлориду натрію, відстоюють до розділення шарів і ділять на дилільній воронці. До відділеного органічного шару додають 0,5г активованого вугілля, перемішують 20 хвилин.

До збереженого солянокислого розчину дода-

До збереженого солянокислого розчину додають 32,46г 1,3-диметил-5-трет-бутилбензолу, 7,5г параформальдепду і 22,5г 37% соляної кислоти. Реакційну масу нагрівають до $85 \pm 2^\circ\text{C}$ і витримують при цій температурі і перемішуванні 3,5 години. Реакційну масу охолоджують до кімнатної температури, відстоюють до повного розділення шарів на ділінійній воронці. Нижній солянокислий шар відділяють і зберігають для наступних операцій.

хлорметилування, верхній органічний шар промивають 100мл 15% розчину хлориду натрію, відстоюють до розділення шарів і ділять на діпильний воронці. До відділеного органічного шару додають 0,5г активованого вугілля, перемішують 20 хвилин і фільтрують. Фільтрат містить 98% 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду.

Вихід 2,6-діметил-4-трет-бутилбензшготориду складає 95,5% від теорії в перерахунку на 1,3-діметил-5-трет-бутилбензол.

В таблиці 1 приводиться порівнювальна характеристика стадій способу, що заявляється, і способу-прототипу.

Поспiдовнiсть i взаємозв'язок технологiчних операцiй способу, що заявляється, добiр режимiв i параметрiв повнiстю виконують поставлене в вiнходi завдання.

Так, використання мурашиної (оцтової) кислоти в якості каталізатора в процесі хлорметилування 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолу забезпечує прискорення реакції і збільшує вихід 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолу до 97,5%.

Спiввiдношення, що завляється, мiж 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолом i мурашиною (оцтовою) кислотою=1 (0,75÷1,5) необхіднi i достатнi для здiйснення реакцiї хлорметилування 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолу. При значеннях, менших вiд тих, що заявляються, реакцiя уповiльнюється i не доходить до кiнця через недостатню кiлькiсть каталiзатора - мурашиної (оцтової) кислоти.

Використання його в кiлькостi, бiльшiй вiд тiєї, що заявляється-недоцiльно в зв'язку з збiльшенням сировинних витрат на виробництво 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду.

Використання параформальдегду є бiльш доцiльним в порiвнянні з використанням формаліну, так як в реакцiйну масу не заноситься вода, що мiститься в формаліні, що, в свою чергу, не призводить до зниження концентрацiї взаємодiючих речовин i реакцiя протiкає бiльш активно.

Спiввiдношення соляної кислоти до 1,3-5-трет-бутилбензолу, що заявляються, пiдбрані експери-

ментальне.

При спiввiдношеннях, нижчих вказаних норм, швидкiсть реакцiї зменшується i вихiд 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду знижується. При спiввiдношеннях вищих, збiльшується кiлькiсть 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду, розчиненого в солянокислiй фазі, що веде до зниження виходу кiнцевого продукту i приводить до значного збiльшення витрачання соляної кислоти.

Спiввiдношення мiж 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолом i параформальдегдом також пiдбрано експериментальне. Зменшення кiлькості параформальдегду нижче нижньої межі приводить до уповiльнення реакцiї.

Збiльшення кiлькості параформальдегду вище верхньої межі викликає збiльшення вмісту дошiшок в кiнцевому продукті.

Час реакцiї хлорметилування визначений експериментальне. При тривалості менш ніж 3 години реакцiя не доходить до кiнця. При тривалості видержки реакцiйної маси бiльш ніж 4 години в кiнцевому продукті збiльшується кiлькiсть дошiшок.

3-, 4-кратне використання солянокислiй фазі після операцiй хлорметилування цiлком обгрунтоване, так як при цьому зменшується затрата сировини для виробництва 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду в 1,5-4 рази не знижуючи якості i виходiв кiнцевого продукту. Використання солянокислiй фазі вище чотирьох разiв приводить до зменшення виходiв i якості 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду.

Таким чином, спiсiб одержання 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду, що заявляється, дозволяє одержувати цiльовий продукт з виходом, бiльшим, ніж в прототипі i аналогах. При цьому в значній мiрi спрощується i скорочується в часі технологія його одержання, що значно зменшує праце- i енерговитрати, зменшує до мiнiмуму витрати сировини, приводить до значного зменшення кiлькості вiдходiв виробництва i, в кiнцевому рахунку, значно здешевлює технологію одержання 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду.

Таблиця 1

Порівнювальна характеристика стадії способу, що заявляється, і способу - прототипу

Спосіб - прототип 1	Спосіб, що заявляється 2
1 Змішування 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолу, соляної кислоти і формаліну 2 Пропускання газоподібного хлористого водню при перемішуванні і температурі 65-70°C на протязі 7 годин 3 Витримка реакційної маси на протязі ночі 4 Екстракція органічного шару ефіром 5 Відстоювання і розділення шарів 6 Промивання ефірної витяжки розчином бікарбонату натрію 7 Відстоювання і розділення шарів 8 Висушування ефірного розчину хлоридом кальцію 9 Декантація ефірного розчину з хлористого кальцію 10 Відгонка ефіру 11 Фракціонування залишку під вакуумом Вихід 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду 82% Загальний час процесу 50 годин	1 Змішування 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолу, соляної кислоти, параформальдепду і мурашиної (оцтової) кислоти 2 Витримка реакційної маси при перемішуванні і температурі 85+2°C на протязі 3-4 годин 3 Відстоювання і розділення шарів 4 Промивання органічної фази 15% розчином хлориду натрію 5 Відстоювання і розділення шарів* 6 Обробка органічної фази активованим вугіллям і фільтрація Вихід 2,6-діметил-4-трет-бутилбензилхлориду 95+97,5% * - Солянокислу фазу доповнюють теоретично витраченою (або з невеликим надлишком) кількістю 1,3-діметил-5-трет-бутилбензолу, соляної кислоти і параформальдепду і використовують ще 3-4 рази способом, описаним вище Загальний час процесу 7 годин