

Warszawa, 30 listopada 1935 r.

URZĄD PATENTOWY

C 07c 91/26



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 22157.

Kl. 12 q, 32/01.

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft
(Frankfurt n. M., Niemcy).

Sposób wytwarzania zasadowo podstawionych związków enolowych.

Zgłoszono 13 grudnia 1934 r.

Udzielono 11 września 1935 r.

Pierwszeństwo: 20 grudnia 1933 r. (Niemcy).

Działaniem związków wodorotlenowych, jak alkoholi, fenoli i kwasów, na związki acetylenowe otrzymano już związki eterów enolowych i związki estrów enolowych. Wiadomo, że tego rodzaju reakcje udają się szczególnie dobrze, gdy związki acetylenowe są podstawione grupami nienasyconymi lub kwasowymi.

Wykryto, że również zasadowo podstawione związki acetylenowe, które mogą mieć także postać czwartorzędową, dają się kondensować ze związkami wodorotlenowymi, jak alkoholami, fenolami lub kwasami, albo z odnośniami tiozwiązkami, na zasadowo podstawione etery lub estry enolowe, jeśli użyte składniki poddaje się reakcji w obecności środka kondensującego, który (najkorzystniej) posiada odczyn alkaliczny.

Przy opracowywaniu tej dziedziny oka-

zało się ponadto, że zasadowo podstawione, ewentualnie czwartorzędowe etery lub estry enolowe względnie odnośne tiozwiązki otrzymuje się również, jeśli zasadowo podstawione, ewentualnie czwartorzędowe związki dwuchlorowcowe, które często stosuje się jako materiały wyjściowe do wytwarzania związków acetylenowych, doprowadzić bezpośrednio w obecności alkalicznego środka kondensującego do reakcji podwójnej wymiany ze wspomnianego rodzaju związkami wodorotlenowymi.

Zasadowo podstawione związki enolowe można ponadto otrzymać przez ogrzewanie zasadowo podstawionych eterów lub estrów, które oprócz grupy zasadowej zawierają związaną czwartorzędową wodorotlenową grupę amonową, np. wodorotlenową grupę trójmetyloamonową, w położeniu, sąsiadującym z grupą eterową lub

estrową, przyczem, tworząc ugrupowanie eteru enolowego lub estru enolowego, odszczepia się trzeciorzędową aminę i wodę. Również przy użyciu związków wymienionych o wolnej grupie wodorotlenowej lub siarkowodorowej tworzą się bezpośrednio zasadowo podstawione etery enolowe, wskutek alkylującego działania nadmiaru związku czwartorzędowego.

Nowe te zasadowo podstawione etery i estry enolowe można wytworzyć również, zastępując w związkach enoloeterowych lub enoloestrowych podstawniki, zdolne do wymiany, grupami zasadowymi. W przypadku użycia zasad trzeciorzędowych związek enolowy przy tej reakcji przyłącza się bezpośrednio do tych zasad, tworząc związek czwartorzędowy.

W sposób opisany powyżej otrzymuje się związki, zawierające enolową grupę eterową lub estrową jedno- lub wielokrotnie w wiązaniu otwartym lub cyklowym. Nowe te związki enolowe, podstawione zasadowo, mogą posiadać oprócz powyższych grup charakterystycznych inne podstawniki i mogą zawierać np. reszty aromatyczne lub heterocyklowe. Związki, otrzymane według wynalazku niniejszego, winny znaleźć zastosowanie przede wszystkim w farmacji. Przytem okazały się cennymi zwłaszcza czwartorzędowe zasadowe etery i estry enolowe szeregu alifatycznego.

Przykład I. 1 mol bromku trójmetylopropinoamonowego (porówn. Annalen 268, str. 161) rozpuszcza się w 500 cm³ absolutnego alkoholu metylowego i do roztworu dodaje 4 gramoatomy sodu w 500 cm³ absolutnego alkoholu metylowego. Mieszaninę gotuje się w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną i po upływie tego czasu zobojętnia kwasem bromowodorowym. W próżni usuwa się wszystkie rozpuszczalniki i suchą pozostałość wyciąga dokładnie na łaźni wodnej alkoholem amylovym. Pozostałość, otrzymaną po oddestylowaniu alkoholu amylovego, przekrystalizowuje się z mie-

szaniny alkoholu i acetonu, a następnie z mieszaniny alkoholu i eteru. Otrzymany w ten sposób związek, bromek *N*-trójmetylo-(-2-metoksy-2,3-propenylo)-amonowy, krystalizuje w pięknych igłach o punkcie topnienia 169°C; jest on łatworozpuszczalny w wodzie, alkoholach, trudnorozpuszczalny w zimnym acetonie, nierozpuszczalny w benzenie, eterze i eterze naftowym. Rozkłada się on łatwo zapomocą kwasów, natomiast w obojętnym i alkalicznym roztworze jest bardzo trwały.

Taki sam produkt otrzymuje się, jeśli zamiast bromku trójmetylopropinoamonowego stosuje się, jako materiał wyjściowy, bromek trójmetylo-(2,3-dwubromoalylo)-amonowy (porówn. Annalen 268 str. 155). Roztwór 170 części wagowych tego związku w 500 cm³ alkoholu metylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z roztworem 69 części wagowych sodu w 500 cm³ absolutnego alkoholu metylowego. Przeróbkę prowadzi się, jak opisano powyżej.

Odpowiednio otrzymuje się bromek trójmetylo-(2-etoksypropenylo)-amonowy w postaci kryształów o punkcie topnienia 115°C; bromek trójmetylo-(2-butyloksypropenylo)-amonowy o punkcie topnienia 110°C oraz bromek trójmetylo-(2-allyloksypropenylo)-amonowy.

Przykład II. 1 mol bromku trójmetylopropinoamonowego ogrzewa się w ciągu jednej godziny z roztworem 2 moli sodu w eterze etyleno-glikolo-jednometylowym. Po ochłodzeniu w mieszaninie oziębiającej mieszaninę reakcyjną zobojętnia się dokładnie kwasem bromowodorowym i suszy w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w alkoholu i osadza, frakcjonując, eterem. Przez kilkakrotne rozpuszczanie i osadzanie otrzymuje się bromek *N*-trójmetylo-(2-metoksy-etoksy-2,3-propenylo)-amonowy, jako higroskopijny olej.

W odpowiedni sposób otrzymuje się, stosując jako związek wodorotlenowy dwumetylo-amino-etanol, bromek *N*-trójmety-

lo-(2-dwumetylo-aminoetoksy - 2,3 - propenylo)-amonowy.

Przykład III. 15 g bromku trójmetylopropino-amonowego ogrzewa się w ciągu 8 godzin do wrzenia z 38 g etylomerkaptanu sodowego i 250 g etylomerkaptanu. Po usunięciu merkaptanu mieszaninę reakcyjną zobojętnia się kwasem bromowodorowym i suszy w próżni do sucha. Pozostałość wyciąga się wyczerpująco alkoholem amylowym i osadza eterem. Przez kilkakrotne rozpuszczanie i osadzanie otrzymuje się bromek *N*-trójmetylo-(2-etylotio-2,3-propenylo)-amonowy w postaci nadzwyczaj hygroskopijnej.

Przykład IV. 2 g bromku trójmetylopropino-amonowego ogrzewa się w naczyniu zamkniętym w ciągu 10 godzin w temperaturze 180°C z 20 cm³ lodowatego kwasu octowego i 0,7 g tlenku cynkowego. Po ochłodzeniu ciemno-brunatną zawartość rury zadaje się eterem, aż osad przestanie się wydzielać. Wydzielony osad rozpuszcza się następnie w wodzie i traktuje siarkowodorem w celu usunięcia cynku. Przesącz, po osadzeniu, odparowuje się do sucha i pozostałość przekształca kilkakrotnie z alkoholu. Otrzymuje się w ten sposób bromek *N*-trójmetylo-(2-acetoksy-2,3-propenylo)-amonowy w postaci białych tabliczek o punkcie topnienia 141°C (nieostro występującym).

W sposób podobny otrzymuje się, stosując kwas propionowy, bromek *N*-trójmetylo-(2-propionyloksy - 2,3 - propenylo)-amonowy w postaci bardzo hygroskopijnych igieł.

Stosując kwas dwuetylo-octowy, otrzymuje się bromek *N*-trójmetylo-(2-dwuetyloacetoksy-2,3-propenylo) - amonowy jako hygroskopijny syrop.

Przykład V. 45 części wagowych 2-metoksy-3-chloropropenu-1,2 ogrzewa się w ciągu 10 godzin w temperaturze 125°C w zamkniętym naczyniu z 200 częściami wagowymi 28%-owego roztworu dwumetylo-

aminy w benzenie. Chlorowodorek dwumetylo-aminy odsacza się i z przesączu odfrakcjonuje główną ilość benzenu. Zaraz po nim destyluje 3-dwumetyloamino-2-metoksypropen-1,2, zmieszany z materiałem wyjściowym i rozpuszczalnikiem. Nie oddzielając, dodaje się 50 części wagowych bromku metylowego. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 8 godzin w zamkniętym naczyniu w temperaturze 40°C, poczem następuje obfita krystalizacja soli czwartorzędowej. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i acetonu otrzymuje się bromek *N*-trójmetylo-(2-metoksy 2,3-propenylo)-amonowy, opisany w przykładzie I, o punkcie topnienia 169°C.

Eter enolowy, użyty jako materiał wyjściowy, otrzymuje się w sposób następujący.

20 g acetalu jednochloroacetonodwumetylowego, wrzącego w temperaturze 132° — 134°C, otrzymanego z eteru formino-metylowego, metanolu i chloro-acetonu, ogrzewa się z 0,6 g fosforanu chinoliny pod długą rurą pionową, zaopatrzoną w chłodnicę zwrotną. Podnosząc powoli temperaturę kąpieli ogrzewającej od 200° — 270°C, oddestylowuje się przede wszystkim alkohol metylowy, a następnie utworzony 2-metoksy-3-chloropropen-1,2. Temperatura na końcu rury pionowej nie powinna przekraczać 113°C. Proces odszczepiania trwa 3 godziny. Następnie destylat wstrząsa się, po dodaniu eteru, z dwuwęglanem sodowym i wodą, w celu usunięcia śladów kwasu i alkoholu. Po wysuszeniu siarczanem sodowym 2-metoksy-3-chloropropen-1,2 wrze w temperaturze 110° — 112°C.

Odpowiedni etoksyzwiązek otrzymuje się przez ogrzewanie 6 g 2-etoksy-3-chloropropenu-1,2 z 4 g trójmetyloaminy i 4 g alkoholu w ciągu 8 godz w temperaturze 100°C, a następnie przez osadzenie eterem brunatnego oleju, który po kilkakrotnym rozpuszczeniu w alkoholu i osadzeniu ete-

rem gotuje się przez czas dłuższy z wodą i węglem zwierzęcym. Z wodnego roztworu otrzymuje się, po odparowaniu w próżni, piękne bezbarwne nadzwyczaj higroskopijne kryształy chlorku *N*-trójmetylo-(2-etoksy-2,3-propenylo)-amonowego.

2-etoksy-3-chloropropen-1,2, użyty jako materiał wyjściowy, otrzymuje się przez ogrzewanie 25 g jednochloroacetonodwuetyloacetanu (porówn. Berichte der Deutsch. Chem. Ges. 40, str. 3304) jak wyżej (ustęp II) w ciągu 2 — 3 godz w temperaturze 200° — 270°C, przyczem temperatura na końcu rury pionowej nie powinna przekroczyć 125°C. 2-etoksy-3-chloro-propen-1,2 wrze w temperaturze 130° — 132°C.

W sposób podobny otrzymuje się eter enolowy cykloheksanu, jak następuje:

4,5 g chlorku 2-etoksy-2,3-cykloheksenyloowego ogrzewa się w ciągu 15 godzin w temperaturze 100°C z 3,3 g trójmetyloaminy i 5 g alkoholu. Po dodaniu eteru wydzielą się olej, który po zarobieniu acetonem staje się krystaliczny. Po wielokrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i acetonu otrzymuje się chlorek *N*-trójmetylo-(2-etoksy-2,3-cykloheksenylo) - amonowy o punkcie topnienia 97°C.

Materiał wyjściowy otrzymuje się, jeśli 20 g chlorocykloheksanonodwuetyloacetanu o punkcie wrzenia 100° — 104°C (pod ciśnieniem 16 mm), otrzymanego działaniem chlorocykloheksanonu na ester kwasu o-mrówkowego, ogrzewa się z 0,6 g fosforanu chinoliny pod krótką rurą pionową i pod ciśnieniem 200 — 90 mm (stopniowo obniżającym się). Temperaturę kąpieli ogrzewającej utrzymuje się na poziomie 170° — 190°C. Destylat wprowadza się do roztworu dwuwęglanu, umieszczonego w odbieralniku, i przerabia jak zwykle. Otrzymuje się chlorek 2-etoksy-2,3-cykloheksenyloowy o punkcie wrzenia 92° — 96°C pod ciśnieniem 15 mm.

Związek piperydyniowy otrzymuje się, ogrzewając 18 g powyżej wspomnianego

2-etoksy-3-chloro-propenu-1,2 z 15 g *N*-metylopiperydiny i 9 cm³ suchego benzenu w ciągu 12 godz w temperaturze 100°C. Wydzielają się przytem kryształy. Po przemyciu ich benzenem przekrystalizowuje się je z acetonu, dodając węgla zwierzęcego. Otrzymuje się bardzo higroskopijne kryształy chlorku *N*-metylo-(2-etoksypropenylo)-piperydyniowego.

W sposób podobny otrzymuje się bromek *N*-trójmetylo-(2-etoksy-1,2-pentenylo-5)-amonowy z 5- bromku 2-etoksy-1,2-pentenyloowego i trójmetyloaminy. Tworzy on higroskopijne kryształy o punkcie topnienia 136°C.

Przykład VI. 3,7 g 2-metoksy-3-chloro-propenu-1,2 gotuje się z 2 g czterometylo-etylenodwuaminy i 3 cm³ benzenu w ciągu 5 godz. Następnie benzen odlewa się, pozostały ciemny syrop oczyszcza w wodzie zapomocą węgla zwierzęcego i odparowuje do sucha w próżni. Z alkoholu po dodaniu eteru wydzielą się bezbarwny olej bardzo higroskopijny. Jest to dwuchlorek *N,N'*-czterometylo - *N,N'*-dwo-(2-metoksy-2,3-propenylo)-etylenodwuamonowy.

Przykład VII. Zawiesinę 83 części wagowych 1,3-czterometylodwuamino-2-propanolu-dwuchlorometylanu w roztworze 20 części wagowych ługu żrącego (95%-owego) w 100 częściach wagowych 50%-owego alkoholu ogrzewa się w ciągu 10 godzin w temperaturze 100 — 110°C pod ciśnieniem bardzo zmniejszonym. Jednocześnie z odszczepieniem trójmetyloaminy następuje odszczepienie wody i międzycząsteczkowe zeterowanie dotychczas wolnej grupy wodorotlenowej. Po wysuszeniu całkowitem mieszaniny w próżni pozostałość krystaliczną wyciąga się dokładnie alkoholem amylowym i składnik, rozpuszczalny w alkoholu amylowym, po odparowaniu wyciąga acetonem. Pozostałość, otrzymaną z roztworu acetonowego, rozpuszcza się w wodzie. Po dodaniu kwasu pikrolonowego wykrywalizowuje żółta sól kwasu z utworzoną

zasadą *N*-trójmetylo-(2-metoksy-2,3-propenylo) - amonową o punkcie topnienia 162°C.

Takie same ciało otrzymuje się, jeśli 1,3-czterometylo - dwuamino - 2 - propanolo-dwuchlorometylan zastąpić odpowiednią ilością 1,3-czterometylodwuamino-2-metoksypropano-dwuchlorometylanu.

Przykład VIII. 14 g węgla chlorku β -oksypropylo- α,γ - heksametylodwuamonoowego w 40 cm³ absolutnego alkoholu metylowego zadaje się roztworem alkoholowym ługu potasowego (odpowiadającym 3 g wodorotlenku potasowego). Wydzielony chlorek potasowy odsącza się i przesącz odparowuje w próżni do sucha. Pozostały syrop ogrzewa się w próżni, przy podniesieniu temperatury do 100° — 135°C. Utworzona trójmetyloaminę wprowadza się do miareczkowanego kwasu siarkowego, umieszczonego w odbieralniku, i w ten sposób kontroluje przebieg odszczepiania. Po upływie mniej więcej 5 godzin zostają zużyte 2 równoważniki kwasu. Pozostałość wygotowuje się w alkoholu absolutnym z dodatkiem węgla zwierzęcego. Po odparowaniu roztworu w próżni otrzymuje się węglan chlorku *N*-trójmetylo-(β -oksypropenylo)-amonowego w postaci oleju.

Czwartorzędową sól, użytą jako materiał wyjściowy, otrzymuje się w sposób znany z 1,3-czterometylodwuamino-2-propanolu, sodu i fosgenu oraz przez działanie chlorku metylowego na utworzoną w ten sposób zasadę, posiadającą punkt wrzenia 147 — 149°C (pod ciśnieniem 5 mm).

Przykład IX. 31,8 g dwumetylomocznika 1,3-czterometylodwuamino-2-propanolo-dwuchlorometylanu w 60 cm³ alkoholu absolutnego zadaje się roztworem alkoholowym ługu potasowego (odpowiadającym 5,6 g wodorotlenku potasowego). Po odsączeniu wydzielonego chlorku potasowego pozostała ciecz zagęszcza się w próżni na syrop, który ogrzewa się następnie w ciągu mniej więcej 3 godz. w próżni w tem-

peraturze 90 — 110°C, przyczem odszczepia się obrachowana ilość trójmetyloaminy. Brunatną pozostałość wygotowuje się w alkoholu z węglem zwierzęcym. Po zagęszczeniu roztworu w próżni otrzymuje się dwumetyloaminomocznik chlorku *N*-trójmetylo-(β -oksypropenylo)-amonowego jako bezbarwny olej. Związek, użyty jako materiał wyjściowy, otrzymuje się z dwuchlorohydryny przez działanie kolejno fosgenem, dwumetyloaminą i chlorkiem metylowym.

Przykład X. 12 g 2-etoksy-3-chloro-1,2-propenu gotuje się w ciągu 12 godz pod chłodnicą zwrotną z 20 g 6-metoksy-8-aminochinoliny i 20 g alkoholu. Następnie po dodaniu wody i substancji zasadowej, np. mocnej zasady, produkt reakcji wyciąga się eterem. Pozostałość, otrzymana z roztworu eterowego, wrze pod ciśnieniem 1,5 mm w temperaturze 162 — 182°C. Otrzymuje się 2-etoksy-3-(6'-metoksy-8'-chinolinoamino)-propen-1,2 jako jasnożółty olej.

Przykład XI. W zamkniętym naczyniu ogrzewa się na łaźni wodnej 30 g 2-etoksy-3-chloro-1,2-propenu z 50 g dwumetyloaminy i 150 g toluenu. Po zubożeniu mieszaniny reakcyjnej kwasem bromowodorowym usuwa się w próżni toluen, pozostałość rozpuszcza w nieznacznej ilości wody, wysala węglanem potasowym i kilkakrotnie wyciąga eterem. Przy frakcjonowaniu pozostałości, otrzymanej z roztworu eterowego, otrzymuje się 2-etoksy-3-dwumetyloaminopropen-1,2, jako ciecz bezbarwną o punkcie wrzenia 63 — 66°C pod ciśnieniem 35 mm.

Przykład XII. 17,8 g bromku trójmetylopropinoamonowego ogrzewa się z 100 cm³ ługu *n*-sodowego i 11,6 g fenolanu sodu w ciągu 20 minut w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu do 0°C mieszaninę reakcyjną zubożają dokładnie kwasem bromowodorowym i niezmienny fenol usuwa przez wstrząsanie z eterem. Roztwór wodny odparowuje się do sucha i pozosta-

łość wyciąga alkoholem absolutnym. Otrzymany przezroczysty roztwór alkoholowy strąca się eterem i powstały osad kilkakrotnie przekryształizowuje z alkoholu. Otrzymane igły bromku *N*-trójmetylo-(2-fenoksy-2,3-propenylo)-amonowego zabarwiają się, przy określaniu punktu topnienia, w temperaturze 170°C brunatno, topnieją zaś, rozkładając się i pieniąc, w temperaturze 240°C.

Przykład XIII. Do roztworu 20 g sodu w 700 g alkoholu alylowego wprowadza się 50 g bromku trójmetylo-2,3-dwubromo-alylo-amonowego i, mieszając, ogrzewa w ciągu 6 godzin w temperaturze 80°C. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zobojętnia się alkoholowym roztworem kwasu bromowodorowego i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Suchą pozostałość kilkakrotnie miesza się z alkoholem w temperaturze 70°C i nierozpuszczony bromek sodowy odsącza. Połączone roztwory alkoholowe zagęszcza się. Pozostałość strąca się kilkakrotnie z alkoholowego roztworu zapomocą eteru i zagęszcza. Otrzymany syrop stanowi bromek *N*-trójmetylo-(2-alylooksy-2,3-propenylo)-amonowy.

Przykład XIV. 35,4 g bromku *N*-trójmetylo-2,3-dwubromobutylo - amonowego rozpuszcza się w 200 cm³ metanolu i wraz z roztworem 25 g wodorotlenku potasowego w 200 cm³ metanolu gotuje w ciągu 2 godzin na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się i zobojętnia alkoholowym roztworem kwasu bromowodorowego. Wydzielony bromek potasowy oddziela się i alkoholowy roztwór osadza, frakcjonując, eterem. Otrzymuje się w ten sposób piękne kryształy o punkcie topnienia 93°C. Jest to bromek *N*-trójmetylo-2-metoksy-2,3-butenyloamonowy.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania zasadowo podstawionych związków enolowych, znamieny tem, że alkoholami, fenolami lub kwasami albo odpowiedniami tiozwiązkami działa się w obecności środka kondensującego na zasadowo podstawione związki acetylenowe ewentualnie będące w postaci czwartorzędowej.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tem, że ewentualnie czwartorzędowe zasadowo podstawione związki dwuchlorowcowe, nadające się do wytwarzania związków acetylenowych, zadaje się w obecności alkalicznego środka kondensującego alkoholami, fenolami lub kwasami albo odpowiedniami tiozwiązkami.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tem, że zasadowo podstawione etery lub estry, alkohole lub merkaptany, zawierające oprócz grupy zasadowej czwartorzędową wodorotlenową grupę amonową w położeniu, sąsiadującym z grupą eterową lub estrową, wodorotlenową lub siarkowodorową, ogrzewa się w temperaturze podwyższonej.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tem, że zawarte w związkach eterów lub estrów enolowych podstawniki wymienne, np. atomy chlorowca, działaniem amonjaku, pierwszorzędowych lub drugorzędowych zasad aminowych zastępuje się grupami zasadowymi, albo także związki o wymiennalnych podstawnikach przyłącza się do zasad trzeciorzędowych.

I. G. Farbenindustrie
Aktiengesellschaft.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.