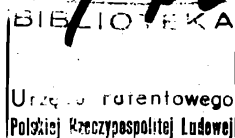




COYC 101/42



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47912

Kl. 12 q, 32/01
Kl. internat. C 07 c

Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa“*)

Łódź, Polska

Sposób wytwarzania estrów dwualkiloaminoetylowych kwasów α -alkiloksy- α , α -dwufenylooctowych oraz ich soli

Patent trwa od dnia 19 listopada 1962 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania estrów dwualkiloaminoetylowych kwasów α -alkiloksy- α , α -dwufenylooctowych oraz ich soli, o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R_1 — oznacza rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, n-butyłowy, izo-butyłowy, amylowy, izo-amylowy itp. $R_2 = R_3$ — rodnik metylowy lub etylowy, R_4 — wodór, rodnik metylowy, etylowy, propylowy, alilowy a X — chlor, brom, jod. Związki tego rodzaju stosowane są jako środki przeciwbólowe, przeciwskurczowe i przeciwhistaminowe.

Znane są liczne sposoby wytwarzania tego typu związków. Np. według opisu patentowego NRF nr 894896 estryfikuje się kwas α -etoksy- α , α -dwufenylooctowy za pomocą dwumetyloaminoetanolu, przy czym otrzymuje się odpo-

wiedni ester dwumetyloaminoetylowy; według innego znanego sposobu otrzymuje się ester dwuetyloaminoetylowy kwasu α -n-propoksy- α , α -dwufenylooctowego przez ogrzewanie wspomnianego kwasu z roztworem etoksylanu sodu i chlorku dwuetyloaminoetylu. Po skończonej reakcji oddestylowuje się alkohol a pozostałość zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym, oczyszcza przesącz węglem, wytrąca ester amoniakiem, ekstrahuje eterem i destyluje w temperaturze 175–180°C przy 0,2 mm Hg. Opisany w Helvetica Chimica Acta 1951 str. 373 sposób otrzymywania estru dwuetyloaminoetylowego kwasu α -etoksy- lub α -propoksy- α , α -dwufenylooctowego polega na ogrzewaniu mieszaniny etoksylanu sodu, odpowiedniego α -alkiloksykwasu i chlorku dwuetyloaminoetylu w ciągu 3 godzin. Dalsza przeróbka i wydzielenie czystego estru jest analogiczna do wyżej opisanej.

Wszystkie te znane sposoby wykazują szereg wad (duża ilość operacji, stosowanie eteru oraz destylacja pod bardzo niskim ciśnieniem), któ-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są prof. dr Anna Chrzyszczewska, mgr Nikodem Iciek i dr Anna Szadowska.

re utrudniają prowadzenie procesu na skalę przemysłową.

Wynalazek usuwa wspomniane trudności dzięki prowadzeniu reakcji między odpowiednim kwasem alkiloksy- α,α -dwufenylooctowym a chlorkiem dwualkiloaminoetylu w środowisku octanu etylu w obecności bezwodnego węglanu potasowego w temperaturze wrzenia mieszanin. Po zakończeniu reakcji produkt w postaci odpowiedniego estru kwasu wydziela się z masy poreakcyjnej w postaci przesączu i w przypadku wytwarzania soli przesącz ten traktuje odpowiednim chlorowcowodorem w celu otrzymania soli estru.

Niżej podane przykłady wykonania wynalazku wyjaśniają bliżej istotę wynalazku, nie ograniczając jej.

Przykład I. Do kolby trójszyjnej umieszczonej na łaźni wodnej, zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną, zabezpieczoną przed wilgocią, wprowadza się: 36,3 g kwasu α -metoksy- α,α -dwufenylo-octowego.

20,6 g czystego chlorku dwuetyloaminoetylu,
30 g wyprażonego węglanu potasu i
150 ml octanu etylu oczyszczonego.

Po uruchomieniu mieszadła łaźnię ogrzewa się i utrzymuje temperaturę masy reakcyjnej od 70-76°C w ciągu 23 godzin.

Po przeprowadzonej kondensacji produkt poreakcyjny wystudza się, a następnie przesącza przez lejek sitowy i osad dobrze przemywa. W przesączu znajduje się ester dwuetyloaminoetylowy kwasu α -metoksy- α,α -dwufenylooctowego.

Do wyżej otrzymanego przesączu wprowadza się 6 g suchego chlorowodoru. Z roztworu wydziela się krystaliczny, biały produkt. Na drugi dzień osad odsącza się i przemywa octanem etylu. Po wysuszeniu uzyskuje się 45 g surowego produktu. W celu otrzymania czystego produktu w kolbie okrągłodennej z chłodnicą zwrotną rozpuszcza się 45 g surowego produktu w 600 ml octanu etylu, dodaje węgla i ogrzewa do wrzenia, a następnie przesącza się na gorąco przez fałdowany sączek. Na drugi dzień wykrystalizowuje produkt w postaci igieł. Osad odsącza się i przemywa octanem etylu. Uzyskuje się 35 g czystego związku o temperaturze topnienia 137-138°C.

Przykład II. Do kolby 3-szyjnej z mieszadłem i chłodnicą zwrotną wprowadza się:

51 g kwasu α -etoksy- α,α -dwufenylooctowego
27,2 g czystego chlorku dwuetyloaminoetylu,
40 g bezwodnego węglanu potasu i
200 ml czystego octanu etylu.

Zawartość kolby miesza się i ogrzewa w temperaturze około 75°C w ciągu 25-ciu godzin. Po ostudzeniu przesącza się masę poreakcyjną przez lejek sitowy i osad dobrze przemywa, a połączone przesącze używa do dalszego procesu.

Do połączonych przesączów wprowadza się 8 g suchego chlorowodoru. W czasie chlorowodowania wydziela się z roztworu krystaliczny, biały produkt. Na drugi dzień uzyskany krystaliczny produkt odsącza się i przemywa octanem etylu. Uzyskuje się 68 g surowego chlorowodoru.

11 g surowego chlorowodoru rozpuszcza się w 700 ml octanu etylu, ogrzewa z węglem i na gorąco sączono. Z przesączu krystalizuje substancja w postaci igiełek. Na drugi dzień osad odsącza się i przemywa octanem etylu. Uzyskuje się 10 g czystego produktu o temperaturze topnienia = 155-156°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania estrów dwualkiloaminoetylowych kwasów α -alkiloksy- α,α -dwufenylooctowych oraz ich soli, przez reakcję odpowiedniego kwasu z chlorkiem dwualkiloaminoetylu w środowisku bezwodnym i przeprowadzenie otrzymanego estru w sól, znamienny tym, że proces prowadzi się w środowisku octanu etylu w obecności bezwodnego węglanu potasowego w temperaturze wrzenia mieszaniny, przy czym otrzymany odpowiedni ester wydziela się z masy poreakcyjnej w postaci przesączu i traktuje chlorowcowodorem w celu otrzymania soli estru.

Lódzkie Zakłady Farmaceutyczne
„Polfa“

Zastępca: mgr inż. Antoni Sentek
rzecznik patentowy

