

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

51583

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 07.V.1965 (P 107 135)

Pierwszeństwo: _____

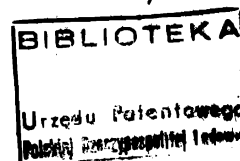
Opublikowano: 15.IX.1966

Kl. 12 o, 11

MKP C 07 c

93/20

UKD



Współtwórcy wynalazku: doc. dr Paweł Nantka-Namirski, mgr Jerzy
Gniłka, mgr Jerzy Pacholczyk, mgr Leszek
Ptaszyński, mgr inż. Witold Czerwiński

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania estrów oraz soli estrów dwualkiloaminoetylowych kwasów fenylooctowego, fenoksyoctowego i pochodnych tych kwasów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania estrów oraz soli i estrów dwualkiloaminoetylowych kwasów fenylooctowego, fenoksyoctowego i pochodnych tych kwasów o wzorze przedstawionym na rysunku, gdzie R oznacza rodnik fenyłowy, lub rodnik fenoksyłowy, które mogą być podstawione chlorowcem, alkilem lub grupą alkoksylową, X oznacza atom wodoru, rodnik fenyłowy, cykloheksylowy lub alkilowy, Y oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub alkoksylową, n oznacza liczbę porządkową 2 z tym, że łańcuch może być rozgałęziony, A₁ i A₂ oznaczają jednakowe lub różne rodniki alkilowe zwłaszcza metylowy, etylowy, izopropylowy.

Wśród związków o wzorze przedstawionym na rysunku znajduje się wiele znanych i stosowanych leków. Znane sposoby wytwarzania tych związków polegają na działaniu na dwualkiloaminoetanol chlorkami kwasów fenylooctowego, fenoksyoctowego lub ich pochodnych, albo na działaniu na te kwasy lub ich sole chlorkiem dwualkiloaminoetylu. Jedną i drugą drogą otrzymywania tych związków jest dość skomplikowana, wymaga posługiwania się nietrwałymi bądź trującymi chlorkami i nie zapewnia wysokiej wydajności.

Te drogi pośrednie wydawały się konieczne ze względu na to, że dwualkiloaminoetanol jest dość silną zasadą, która w bezpośrednim zetknięciu z kwasem fenylooctowym, fenoksyoctowym lub ich pochodnymi, tworzy sól. Zobojętnnienie ma tu pier-

2

wszeństwo przed estryfikacją, a substraty związane w trwałej soli nie są już w stanie wytworzyć estrów. Na przykład znany sposób wytwarzania estru dwumetyloaminoetylowego kwasu p-chlorofenoksyoctowego polega na działaniu kwasu p-chlorofenoksyoctowego na 2-chloro-2-dwumetyloaminoetan, przy czym otrzymuje się chlorowoderek wymienionego estru (G. Thulliers, R. Rumpf i J. Thulliers G. R. Ascad. Sc. 249, 281 — 283 (1959).

10 Zaś wytwarzanie estru dwuetyloaminoetylowego kwasu dwufenylooctowego polega na działaniu chlorku kwasu dwufenylooctowego na dwuetyloaminoetan (Wiescher, Hoffmann, Helv. Chim. Acta 24, 458, (1941) .

15 Istota wynalazku polega na znalezieniu sposobu bezpośredniej estryfikacji dwualkiloaminoetanolu wymienionymi kwasami. Stwierdzono, że można łatwo otrzymać ester, a następnie przeprowadzić go w dowolną wymaganą sól, np. w chlorowoderek, octan, z wydajnością znacznie wyższą niż osiągnięta sposobami znanymi przy zastosowaniu jako środowiska reakcji benzenu, toluenu, ksylenu, frakcji naftowej lub innego tym podobnego rozpuszczalnika organicznego niepolarnego. Okazało się, że niepolarnie środowisko reakcji powstrzymuje dysocjację elektrolityczną substratów i nie sprzyja ich łączeniu się z utworzeniem soli, dzięki czemu umożliwia przeprowadzenie estryfikacji. Niewątpliwie poważną rolę odgrywa przy tym stosunkowo mała rozpuszczalność kwasów fenylooctowego, fenoksy-

octowego i ich pochodnych w niepolarnych rozpuszczalnikach.

Otrzymane estry wykazują temperatury topnienia soli np. chlorowodorków takie same, a często-
kroć nawet wyższe niż podane w literaturze dla
związków otrzymanych w znany sposób drogą
okólną.

Według wynalazku reakcję prowadzi się w niepo-
larnym rozpuszczalniku, w którym rozpuszcza się
dwualkilaminoetanol, a kwas, który ma służyć do
estryfikacji tego alkoholu wprowadza się zawieszony
w stanie sproszkowanym. Estryfikacja przebiega
w podwyższonej temperaturze. Korzystne jest sto-
sowanie znanych kwaśnych katalizatorów estryfi-
kacji, jak kwas p-toluenosulfonowy, kwas sulfosa-
licylowy, kationity itp. Jednakże dodatki te nie są
niezbędne. Podczas estryfikacji usuwa się ze środo-
wiska reakcji wytwarzającą się wodę, co jak wia-
domo wpływa korzystnie na estryfikację.

Wobec stosowania rozpuszczalnika jako środowi-
ska reakcji, najważniejszy znany sposób usuwania
powstającej wody polega na ogrzewaniu miesza-
ny reakcyjnej do wrzenia i odbieraniu azeotropu
rozpuszczalnika z wodą. W przypadkach, w których
powstały ester jest specjalnie skłonny do hydrolizy,
przeprowadzania otrzymanego estru w sól działa-
niem kwasu dokonuje się w środowisku możliwie
bezwodnym, zwłaszcza po całkowitym odpędzeniu
azeotropu oraz działając gazowym chlorowodorem,
kwasem octowym lodowatym itp.

Przykład I. Do estryfikatora o pojemności
250 litrów z płaszczem olejowym wiano 120 kg ksy-
lenu i 14,3 kg dwumetyloaminoetanolu, po czym
wsypano 24,9 kg kwasu p-chlorofenoksyoctowego
i 0,9 kg technicznego kwasu p-toluenosulfonowego
jednowodnego, do nasadki azeotropowej pojemno-
ści 60 litrów wiano 50 kg ksyleny. Zawartość apa-
ratu mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną
do zaprzestania oddzielania się wody w nasadce
(10 godzin). Oddestylowano z masy reakcyjnej
25 kg ksyleny, który użyto do następnej szarży, po
czym ochłodzono do temperatury 50°C i wymieszano
z 0,9 kg węgla aktywnego.

Po ochłodzeniu do temperatury 30°C przesączono
i roztwór ksylenowy przemyto najpierw roztwo-
rem 3 kg wodorowęglanu sodu w 50 litrach wody,
a następnie 60 litrami wody. Z połączonych warstw
wodnych zregenerowano 3 kg nie zmienionego
kwasu p-chlorofenoksyoctowego. Przemyty roz-
twór ksylenowy uzupełniono 45 kg czystego ksy-
lenu i osuszono przez oddestylowanie pod próżnią
12 kg wilgotnego ksyleny. Osuszony roztwór wy-
syciono przy mieszaniu suchym gazowym chlorowo-
dorem w temperaturze 20—25°C do pH 4—5.

Wytrącony osad odsączono i przemyto czystym
suchym ksylenem, po czym wysuszono pod próżnią
w temperaturze 45—60°C otrzymując 29—29,5 kg
surowego chlorowodorku p-chlorofenoksyoctanu
dwumetyloaminoetylu o temperaturze topnienia
138—140°C. Dla oczyszczenia przekrystalizowano
z bezwodnego alkoholu izopropylowego (7 kg na
1 kg surowej substancji) wobec węgla aktywnego,
otrzymując 25 kg czystego produktu o temperatu-
rze topnienia 140—142°C. Wydajność w stosunku do

zużytego kwasu p-chlorofenoksyoctowego stanowi
72,5% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Do estryfikatora pojemności 250
litrów z płaszczem olejowym wiano 120 kg ksy-
lenu i 11,9 kg dwuetyloaminoetanolu, po czym wsy-
pano 18 kg kwasu dwufenylooctowego i 0,8 kg tech-
nicznego jednowodnego kwasu p-toluenosulfono-
wego. Do nasadki azeotropowej pojemności 60 li-
trów wiano 50 kg ksyleny. Zawartość aparatu mie-
szano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do za-
przestania oddzielania się wody w nasadce (13
godzin), po czym schłodzono do temperatury 50°C
i wymieszano z 0,9 kg węgla aktywnego.

Po ochłodzeniu do temperatury 30°C przesączono
i roztwór ksylenowy przemyto najpierw roztwo-
rem 2,6 kg wodorowęglanu sodu w 500 litrach wody,
a następnie 60 litrami wody. Z połączonych
warstw wodnych zregenerowano 1 kg niezmienio-
nego kwasu dwufenylooctowego. Z przemytego roz-
tworu ksylenowego oddestylowano ksylen pod
próżnią, a pozostałość rozpuszczono w 180 kg su-
chego toluenu. Roztwór toluenowy przy mieszaniu
wysyciono w temperaturze 20—25°C suchym gazo-
wym chlorowodorem do pH 4—5. Wytrącony osad
odsączono, przemyto suchym toluenem i wysuszono
pod próżnią otrzymując 22,5 kg surowego chlo-
rowodorku dwufenylooctanu dwuetyloaminoetylu
o temperaturze topnienia 114—115°C.

Dla oczyszczania przekrystalizowano z octanu
etylu (wolnego od H_2O , C_2H_5OH i CH_3CO_2H) (4 kg
na 1 kg surowej substancji) wobec węgla aktywne-
go. Uwzględniając regenerację ługów pokrystalicz-
nych otrzymano 19,5 kg czystego produktu o tem-
peraturze topnienia 114—115°C. Wydajność w sto-
sunku do zużytego kwasu dwufenylooctowego sta-
nowi 70% wydajności teoretycznej.

Przykład III. 1 mol kwasu dwufenylohydro-
ksyoctowego czyli benzylowego wsypano do 800 ml
ksyleny, dodano 5 g kwasu p-toluenosulfonowego
oraz 1,3 mola dwuetyloaminoetanolu. Ogrzewano
do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z użyciem na-
sadki azeotropowej, aż do zaprzestania wydziela-
nia się wody powstającej w reakcji, co trwało oko-
ło 6 godzin. Następnie oddestylowano około 200 ml
ksyleny, a pozostałość ochłodzono i zadano pówo-
li 5% roztworem wodnym HCl do osiągnięcia
pH 4—5.

Warstwę wodną zawierającą chlorowodorek
estru oddzielono od warstwy ksylenowej. Dodano
około 4 g węgla aktywnego, zmieszano i przesączo-
no. Klarowny przesącz zalkalizowano 5% wodnym
roztworem węglanu jednosodowego do pH około
8,5, po czym wyekstrahowano około 1 litrem tolu-
enu. Wyciąg toluenowy wysuszono, oddestylowu-
jąc z niego około 200 ml toluenu wraz z azeotropem
wodno-toluenowym.

Tak osuszony wyciąg toluenowy w temperaturze
około 20°C wysyciono suchym gazowym chlorowodo-
rem do pH 3—4. Odstawiono na przeciąg 2 go-
dzin, po czym odsączono wydzielony osad chlo-
rowodorku estru, który przemyto dwukrotnie su-
chym toluenem stosując porcje po około 200 ml.
Dokładnie odsączony osad przekrystalizowano

z octanem etylu. Otrzymano chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego kwasu dwufenylohydroksyoctowego z wydajnością około 70% w przeliczeniu na kwas dwufenylohydroksyoctowy.

Przykład IV. Do estryfikatora pojemności 250 litrów z płaszczem olejowym wiano 120 kg ksylenu i 11,9 kg dwuetyloaminoetanolu, po czym wsypało 18,5 kg kwasu fenylocykloheksylooctowego i 0,8 kg technicznego jednowodnego kwasu p-toluenosulfonowego. Do nasadki azeotropowej pojemności 60 litrów wiano 50 kg ksylenu. Zawartość aparatu mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do zaprzestania wydzielania się wody w nasadce (13 godzin), po czym ochłodzono do temperatury 50°C i wymieszano z 0,9 kg węgla aktywnego.

Po ochłodzeniu do temperatury 30°C przesączono i roztwór ksylenowy przemyto najpierw roztworem 2,6 kg wodorowęglanu sodu w 50 litrach wody, a następnie 60 litrami wody. Z połączonych warstw wodnych zregenerowano 1 kg niezmienionego kwasu fenylocykloheksylooctowego. Z przemytego roztworu oddestylowano ksylen pod próżnią, a pozostałość rozpuszczono w 180 kg suchego toluenu.

Roztwór toluenowy przy mieszaniu wysycono w temperaturze 20–25°C suchym, gazowym chlorowodem do pH 4–5. Wytrącony osad odsączono, przemyto suchym toluenem i wysuszono pod próżnią w temperaturze 50°C otrzymując 23 kg surowego chlorowodoru fenylocykloheksylooctanu dwuetyloaminoetylu o temperaturze topnienia 145–147°C.

Dla oczyszczenia przekrystalizowano z octanu etylu (wolnego od H_2O , C_2H_5OH i CH_3CO_2H) (6 kg na 1 kg surowej substancji) wobec węgla aktywnego. Uwzględniając regenerację ługów pokrystalicznych otrzymano 19,85 kg czystego produktu o temperaturze topnienia 147–148°C. Wydajność w stosunku do zużytego kwasu fenylocykloheksylooctowego stanowi 70% wydajności teoretycznej.

Przykład V. Do estryfikatora pojemności 250 litrów z płaszczem olejowym wiano 120 kg ksylenu i 11,9 kg dwuetyloaminoetanolu po czym wsypało 19,9 kg kwasu fenylocykloheksyloglikolowego i 0,8 kg technicznego jednowodnego kwasu p-toluenosulfonowego. Do nasadki azeotropowej pojemności 60 litrów wiano 50 kg ksylenu. Zawartość aparatu mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do zaprzestania wydzielania się wody w nasadce (14 godzin), po czym schłodzono do temperatury 50°C i wymieszano z 0,9 kg węgla aktywnego.

Po ochłodzeniu do temperatury 30°C przesączono i roztwór ksylenowy przemyto najpierw roztworem 2,6 kg wodorowęglanu sodu w 50 litrach wody, a następnie 60 litrami wody. Z połączonych warstw wodnych zregenerowano 1 kg kwasu fenylocykloheksyloglikolowego. Z przemytego roztworu oddestylowano ksylen pod próżnią, a pozostałość rozpuszczono w 180 kg suchego toluenu i powstały roztwór ochłodzono do temperatury 0–2°C. Z kolei dolano do aparatu 11,4 kg ochłodzonego do temperatury 0°C bromku metylu (w innych szarżach z równym powodzeniem stosowano wysycanie gazowym bromkiem metylu w temperaturze 3–7°C).

Całość pozostawiono w szczelnie zamkniętym aparacie na 4 dni. Po tym czasie wytrącony osad odsączono, przemyto suchym toluenem i wysuszono w próżni otrzymując 23,7 kg metylobromku fenylocykloheksyloglikolanu dwuetyloaminoetylu o temperaturze topnienia 187–189°C. Dla oczyszczenia przekrystalizowano z mieszaniny bezwodnego etanolu i octanu etylu wobec węgla aktywnego. Uwzględniając regenerację ługów pokrystalicznych otrzymano 20,75 kg czystego produktu o temperaturze topnienia 189–191°C. Wydajność w stosunku do zużytego kwasu fenylocykloheksyloglikolowego stanowi 60% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania estrów oraz soli estrów oraz soli estrów dwualkilaminoetylowych kwasów fenolooctowego, fenoksyoctowego i pochodnych tych kwasów o wzorze przedstawionym na rysunku, gdzie R oznacza rodnik fenyłowy lub rodnik fenoksyłowy, które mogą być podstawione chlorowcem, alkilem lub grupą alkoksy, X oznacza atom wodoru, rodnik fenyłowy, cykloheksyłowy lub alkilowy, Y oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub alkoksylową, n oznacza liczbę porządkową 2 z tym, że łańcuch może być rozgałęziony, A_1 i A_2 oznaczają jednakowe lub różne rodniki alkilowe zwłaszcza metylowy, etylowy, izopropylowy, **znamienny tym**, że do roztworu dwualkilaminoetanolu w niepolarnym rozpuszczalniku organicznym jak benzen, toluen, ksylen, frakcje naftowe, wprowadza się stały kwas fenolooctowy, fenoksyoctowy lub ich pochodne, ogrzewa do wrzenia rozpuszczalnika na przeciąg czasu, w którym zachodzi wydzielanie się wody powstałej w wyniku estryfikacji i wodę tę usuwa azeotropowo wraz z parą rozpuszczalnika, po czym z otrzymanego roztworu estru wydziela się ester w postaci soli jak chlorowodorek, octan, cytrynian itp. działaniem dowolnego kwasu.

