

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

62467

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 q, 5

Zgłoszono: 18.III.1967 (P 119 549)

Pierwszeństwo:

MKP C 07 c, 87/30

Opublikowano: 30.IV.1971

UKD

Współtwórcy wynalazku: Henryk Starski, Anna Chrzęszczewska, Witold Hahn,
Rościław Kadłubowski, Alicja Kurnatowska

Właściciel patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przedsiębiorstwo
Państwowe, Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania nowych czwartorzędowych związków amoniowych estrów N-beta-morfolinoetylowych kwasów alifatycznych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych czwartorzędowych związków amoniowych estrów N-beta-morfolinoetylowych kwasów alifatycznych o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, a X oznacza atom chloru, bromu lub jodu.

Związki te wykazują u zwierząt działanie przeciwbacze, pierwotniakobójcze, bakteriostatyczne i spazmolytyczne, dzięki czemu mogą znaleźć szerokie zastosowanie w lecznictwie.

Stwierdzono, że te nowe związki otrzymuje się, jeżeli chlorowodorek N-beta-morfolino-etanolu w rozpuszczalniku organicznym, jak na przykład toluen lub ksylen, w temperaturze około 100°C podda się reakcji z kwasem alifatycznym o wzorze R-COOH, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo z chlorkiem tego kwasu w ciągu 15—24 godzin, przy czym ze środowiska reakcji usuwa się wydzielającą się w czasie procesu wodę w postaci azeotropu z rozpuszczalnikiem.

Reakcję według wynalazku prowadzi się w ten sposób, że początkowo N-beta-morfolino-etanol rozpuszcza się na gorąco w rozpuszczalniku, a następnie dodaje kwas alifatyczny małymi porcjami i utrzymuje masę reakcyjną w temperaturze około 100°C przy ciągłym mieszaniu, przy czym odprowadza się azeotropowo wodę ze środowiska reakcji. Podobnie do gorącego roztworu chlorowodoru N-beta-morfolino-etanolu w rozpuszczalniku wprowadza się małymi porcjami chlorek kwasu alifatycznego i w temperaturze około 100°C przy ciągłym mieszaniu prowadzi się proces w ciągu 15—24 godzin.

2

Niskowrzące kwasy lub ich chlorki wprowadza się do reakcji w nadmiarze. Po zakończeniu reakcji wytworzony produkt krzepnie, rozpuszczalnik dekantuje się, a jego resztki oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem lub przesącza. Otrzymany produkt poddaje się oczyszczeniu na drodze krystalizacji z rozpuszczalników organicznych lub ich mieszanin.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

10 **Przykład I.** 16,7 g chlorowodoru N-beta-morfolino-etanolu w 100 ml toluenu ogrzewa się do temperatury około 100°C i miesza do rozpuszczenia się osadu, po czym w tej temperaturze dodaje 15 g 100-procentowego kwasu mrówkowego w trzech porcjach po 5 g i prowadzi 15 proces w ciągu 24 godzin, odprowadzając ze środowiska reakcji azeotropowe opary wody i toluenu. Po ukończeniu reakcji usuwa się rozpuszczalnik, a pozostały osad odsącza się i suszy, a następnie przekrystalizowuje z 70 g izopropanolu. Uzyskuje się 10 g krystalicznego chlorowodoru estru N-beta-morfolino-etylowego kwasu mrówkowego w postaci igieł o temperaturze topnienia 154—156°C.

25 **Przykład II.** 8,4 g chlorowodoru N-beta-morfolino-etanolu w 100 ml toluenu ogrzewa się do temperatury około 100°C do rozpuszczenia osadu, a następnie w tej temperaturze dodaje się 8 g chlorku acetylu w dwóch porcjach po 4 g i miesza przez 24 godziny. Po 30 zakończeniu procesu powstały osad odsącza się i przekrystalizowuje z 40 g izopropanolu. Uzyskuje się 6 g

estru N-beta-morfolino-etylowego kwasu octowego w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 144—146°C.

Przykład III. 16,7 g chlorowodoru N-beta-morfolino-etanolu w 100 ml toluenu ogrzewa się do temperatury około 100°C, a następnie wprowadza 10 g chlorku propionylu w dwóch porcjach po 5 g i utrzymuje masę reakcyjną przy ciągłym mieszaniu w temperaturze około 100°C przez 24 godziny. Powstały osad odsącza się, a następnie przekrystalizowuje ze 100 g izopropanolu. Uzyskuje się 20 g czystego chlorowodoru estru N-beta-morfolinoetylowego kwasu propionowego o temperaturze topnienia 161—163°C.

Przykład IV. 16,7 g chlorowodoru N-beta-morfolino-etanolu rozpuszcza się w 100 ml toluenu w temperaturze około 100°C i dodaje 12 g chlorku n-butyrylu w trzech porcjach po 4 g i utrzymuje w tej temperaturze przez 24 godziny. Surowy produkt reakcji przekrystalizowuje się z 80 g benzenu. Uzyskuje się 14 g czystego chlorowodoru estru N-beta-morfolinoetylowego kwasu n-masłowego o temperaturze topnienia 96—98°C.

Przykład V. Do 16,7 g chlorowodoru N-beta-morfolino-etanolu w 100 ml toluenu w temperaturze około 100°C dodaje się 12 g chlorku izo-butyrylu w trzech porcjach po 4 g i przy mieszaniu prowadzi proces przez 24 godziny. Surowy produkt reakcji przekrystalizowuje się z mieszaniny, składającej się z 80 g benzenu i 9 g dwumetyloformamidu, i uzyskuje 14 g chlorowodoru estru N-beta-morfolino-etylowego kwasu izo-masłowego o temperaturze topnienia 89—91°C.

Przykład VI. Do 16,7 g chlorowodoru N-beta-morfolino-etanolu w 100 ml toluenu o temperaturze około 100°C wprowadza się 12 g chlorku n-walerylu w trzech porcjach po 4 g i utrzymuje w tej temperaturze przy ciągłym mieszaniu w ciągu 24 godzin. Otrzymany produkt odsącza się i przekrystalizowuje z 70 g tetrahydrofuranu. Uzyskuje się 13 g chlorowodoru estru N-beta-

morfolinoetylowego kwasu n-walerianowego o temperaturze topnienia 109—111°C.

Przykład VII. Do 8,35 g chlorowodoru N-beta-morfolino-etanolu w 100 ml toluenu o temperaturze 100°C dodaje się 6 g chlorku kwasu izo-walerianowego w dwóch porcjach po 3 g i ogrzewa przy mieszaniu przez 24 godziny. Otrzymany surowy produkt przekrystalizowuje się z 40 g izo-propanolu i uzyskuje 7 g chlorowodoru estru N-beta-morfolinoetylowego kwasu izo-walerianowego o temperaturze topnienia 106—108°C.

Przykład VIII. Do 33,5 g chlorowodoru N-beta-morfolino-etanolu w 100 ml toluenu o temperaturze 100°C wprowadza się w ciągu 24 godzin 5 porcji chlorku n-kaproilu po 5,35 g. Z masy poreakcyjnej wydziela się surowy produkt, który przekrystalizowuje się z 200 g tetrahydrofuranu i uzyskuje 38 g chlorowodoru estru N-beta-morfolinoetylowego kwasu n-kapronowego o temperaturze topnienia 114—116°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych czwartorzędowych związków amoniowych estrów N-beta-morfolinoetylowych kwasów alifatycznych o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, a X oznacza atom chloru, bromu lub jodu **znamienny tym**, że chlorowodorek N-beta-morfolino-etanolu rozpuszcza się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, na przykład toluenie lub ksylenie i w temperaturze około 100°C poddaje reakcji z kwasem alifatycznym o wzorze R-COOH, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo z chlorkiem tego kwasu w ciągu 15—24 godzin przy równoczesnym usuwaniu ze środowiska reakcji wydzielającej się wody w postaci azeotropu z rozpuszczalnikiem, po czym stały produkt reakcji oddziela się w znany sposób i poddaje oczyszczaniu na drodze krystalizacji z rozpuszczalników organicznych lub ich mieszanin.

