

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12q, 32/01

Zgłoszono: 09.10.1970 (P. 143 836)

Pierwszeństwo:

MKP C07c 91/12

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 05.10.1974

Twórcy wynalazku: Barbara Staronkova, Stanisława Dziób, Sylwia Chromik

Uprawniony z patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Kraków (Polska)**Sposób wytwarzania dwuchlorowodoru
L/+/bis-2-2'-etylenodwuamino/-butanolu-1**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania dwuchlorowodoru L/+/bis-2,2/etylenodwuamino/-butanolu-1 o budowie przedstawionej wzorem 1.

Znany jest sposób wytwarzania związku o wzorze 1 przez kondensację L/+/2-aminobutanolu 1 z chlorkiem etylenu (J. Am. Chem. Soc. 83,2212-13, 1961, J. of The Medical and Pharmaceutical Chemisiry 5, 835-45, 1962), przy czym uzyskuje się niskie wydajności (do 42%). Znany jest także (opis patentowy angielski 961.317) sposób wytwarzania związku o wzorze 1 przez kondensację racematu-2-aminobutanolu-1 z chlorkiem etylenu w stosunkach molarnych 2,5:1.

Reakcja prowadzona jest w całej masie reagentów w temperaturze 100—120°C, przy czym uzyskuje się niskie wydajności (około 22%), a produkt końcowy jest zanieczyszczony bliżej niezidentyfikowanymi produktami reakcji, co powoduje obniżenie temperatury topnienia końcowego produktu, podwyższenie skręcalności oraz konieczność dodatkowych operacji przy regeneracji związku o wzorze 1 z drugich rzutów krystalizacji. Wiadomo, że przy preparatach stosowanych w lecznictwie, do których należy także związek o wzorze 1, nawet minimalne zanieczyszczenia wpływają na toksyczność preparatu; w związku z tym uzyskanie preparatu o wysokiej czystości jest bardzo ważne.

Celem wynalazku jest opracowanie metody, w

2

której parametry procesu są tak ustalone, że gwarantują wysoką wydajność oraz czystość preparatu końcowego, umożliwiają stosowanie go w lecznictwie bez konieczności dodatkowych, żmudnych operacji oczyszczania.

Sposobem według wynalazku, L/+/2-aminobutanolu-1, na przykład uzyskany według opisu patentowego nr 66668, kondensuje się z chlorkiem etylenu, przez wkraplanie go do bezwodnego L/+/2-aminobutanolu-1 z szybkością pozwalającą utrzymać temperaturę reakcji w granicach 145—170°C, w stosunku molarnym chlorku etylenu do L/+/2-aminobutanolu-1 1:5. Następnie użyty nadmiar L/+/2-aminobutanolu-1 w mieszaninie reakcyjnej, odwadnia się azeotropowo benzenem, po czym bezwodny L/+/2-aminobutanol oddestylowuje i bezpośrednio z procesu zawraca do syntezy, a z pozostałości w znany sposób wydziela związek o wzorze 1.

Przykład. Do 10 kg L/+/2-aminobutanolu-1 (uzyskanego sposobem według opisu patentowego nr 66668), po ogrzaniu do temperatury 130°C, dodaje się 2,3 kg chlorku etylenu z taką szybkością, aby osiągnąć skok temperatury do 170°C, dopuszczając jedynie do intensywnego refleksu. Po dodaniu całkowitej ilości chlorku etylenu utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w temperaturze 145—150° w czasie 40 minut. Po upływie tego czasu mieszaninę ochładza się do 40° i dodaje metanol celem rozcieńczenia i dalej ochładza się do tem-

peratury pokojowej, po czym zadaje metanolem roztworem KOH w temperaturze do 30°C i miesza przez 12 godzin. Następnie sący się celem oddzielenia chlorku potasu i oddestylowuje metanol.

Do mieszaniny, po oddzieleniu metanolu, dodaje się 22 kg benzenu, ogrzewając ją uprzednio do 50°C i poddaje destylacji azeotropowej, ciąglej w czasie 16 godzin, aż do całkowitego usunięcia wody. Następnie oddestylowuje się benzen pod ciśnieniem atmosferycznym, a nadmiar L/+/-2-aminobutanolu-1 — w próżni 30 mm Hg, zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 91°—100°C. Oddestylowany L/+/-2-aminobutanol-1 można bezpośrednio zwracać do reakcji.

Brązową, oleistą pozostałość po destylacji L/+/-2-aminobutanolu-1 ochładza się do temperatury 75°C i rozpuszcza w 5 kg izopropanolu, a następnie odsącza się od resztek chlorku potasu i przesącza oziębia do temperatury 10°C, po czym wkrapla się 5 kg izopropanolowego roztworu HCl o stężeniu 31%, utrzymując temperaturę w zakresie 10°—30°C.

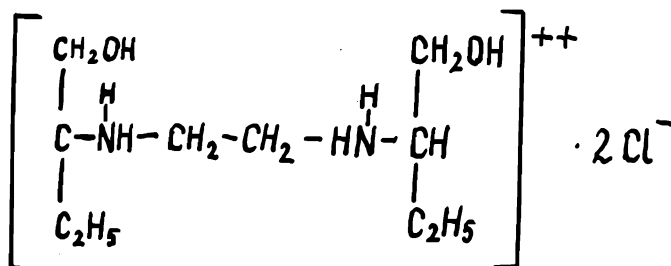
Po wkropleniu całej ilości, mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 0°—1°C w czasie 10 godzin, ciągle mieszając. Otrzymany związek o wzorze 1 odsącza się, przemycia izopropanolem i suszy. Uzyskuje się 4,25 kg dwuchlorowodoru L/+/-

-bis-2,2'-etylenodwuamino/-butanolu-1, co stanowi 70% wydajności teoretycznej w stosunku do L/+/-2-aminobutanolu-1.

W razie potrzeby otrzymany związek o wzorze 1 krystalizuje się przez rozpuszczenie w metanolu i wydzielenie pierwszego i drugiego rzutu. Użyty sposób według wynalazku związek o wzorze 1 ma temperaturę topnienia 199—203°C, skręcalność $[\alpha]_D^{20} = +6/c = 5 \cdot H_2O$. Wydajność z krystalizacji —82,5%.

Zastrzeżenie patentowe

1. Sposób wytwarzania dwuchlorowodoru L/+/-bis-2,2'-etylenodwuamino/-butanolu-1 o wzorze 1 przez kondensację L/+/-2-aminobutanolu-1 z chlorem etylenu, **znamienny tym**, że chlorek etylenu wkrapla się do bezwodnego L/+/-2-aminobutanolu-1 z szybkością pozwalającą utrzymać temperaturę reakcji w granicach 145°—170°C, w stosunku molarnym chlorku etylenu do L/+/-2-aminobutanolu-1 równym 1:5, a następnie użyty nadmiar L/+/-2-aminobutanolu-1 w mieszaninie reakcyjnej odwadnia się azeotropowo benzenem, po czym bezwodny L/+/-2-aminobutanol oddestylowuje się i bezpośrednio z procesu zwraca do syntezy, a z pozostałości w znany sposób wydziela związek o wzorze 1.



wzór 1

ERRATA

Łam 1, wiersz 13

jest: -2-aminobutanolu-1

powinno być: -2-aminobutanolu-1

Łam I, wiersz 14

jest: molarnych

powinno być: molarnych

Cena 10 zł

W.D.Kart. C/760/74, A4, 110