



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47622

Kl. 12 o, 23/01
Kl. internat. C 07 c

Instytut Farmaceutyczny*)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania p-toluenosulfonianu dwumetyloetylo-o-bromobenzylamoniowego

Patent trwa od dnia 20 grudnia 1961 r.

Wśród leków hipotensyjnych jest stosowany od niedawna p-toluenosulfonian dwumetyloetylo-o-bromobenzylamoniowy o wzorze podanym na rysunku. Otrzymali go po raz pierwszy Boura i współpracownicy (Nature 184, 70 BA, 1959), jednakże nie podali oni sposobu otrzymywania ani właściwości fizyko-chemicznych tego związku. Jediną publikacją dotyczącą syntezy tego związku jest artykuł Simona i Wwiedenskiego (Medycinska Prom. 7 str. 10, 1961). Najpierw przez kondensację bromku o-bromobenzylu z dwumetyloaminą w środowisku alkoholowo-acetonowo-wodnym otrzymuje się dwumetylo-o-bromobenzylaminę. Przebieg reakcji, a szczególnie wydzielanie aminy z mieszaniny poreakcyjnej, są dość kłopotliwe i czasochłonne. Otrzymaną aminę przeprowadza się w połączenie

czwartorzędowe działaniem kwasu p-toluenosulfonowego w ksilenie w wysokiej temperaturze pod ciśnieniem. I to stadium syntezy daje wydajność dość niską. Otrzymany związek amoniowy oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny alkoholu i eteru. Produkt wytrąca się w postaci oleju, który krystalizuje w niskiej temperaturze po wielu dniach. Bardzo niska wydajność syntezy, jako całości, niewygodne operacje wymagające długiego czasu, stosowanie aparatury ciśnieniowej czynią syntezę według wymienionych autorów mało opłacalną i zbyt kłopotliwą do stosowania w skali przemysłowej.

Według wynalazku reakcję kondensacji bromku o-bromobenzylu z dwumetyloaminą prowadzi się w środowisku wodnym w ciągu czterech godzin w temperaturze 65–68°C. Aminę wydziela się z mieszaniny poreakcyjnej przez ekstrakcję benzenem i destylację. Otrzymuje się dwumetylo-o-bromobenzylaminę dostatecznie czystą do dalszego zastosowania z wydaj-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są mgr Ilona Gruda i mgr Barbara Gogolimska.

nością około 75%. Reakcję czwartorzędowania otrzymanej aminy prowadzi się przez ogrzewanie w środowisku benzenu z niewielkim nadmiarem estru etylowego kwasu p-toluenosulfonowego w ciągu kilku godzin pod ciśnieniem atmosferycznym. Wydajność reakcji zależna jest od czasu jej trwania. Przy 9 godzinach uzyskuje się surowy produkt z wydajnością około 90%. W celu wyodrębnienia soli czwartorzędowej pozostawia się mieszaninę poreakcyjną w niskiej temperaturze na 10—12 godzin. Osad stanowiący surowy produkt oddziela się na lejku sitowym. Surowy produkt krystalizuje się w mieszaninie octanu etylu z acetonem w stosunku 2:1 i otrzymuje się p-toluenosulfonian dwumetylo-o-bromobenzyloamoniowy o wysokiej czystości.

Przykład. 250 g bromku o-bromobenzylu dodawano stopniowo do 1200 ml 30%-owego roztworu wodnego dwumetyloaminy w temperaturze 55—65°C. Po dodaniu całej ilości bromku, mieszaninę ogrzewano podczas mieszania do temperatury 65—68°C w ciągu czterech godzin. Po oziębieniu do temperatury pokojowej, mieszaninę poreakcyjną ekstrahowano 2,5 litrami benzenu. Roztwór benzenowy suszono siarczanem magnezowym, oddestylowano benzen i aminę destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 160 g dwumetylo-o-bromobenzyloaminy, co stanowi 74,8% wydajności teoretycznej. Otrzymaną aminę rozpuszczono w 525 ml benzenu, dodano 210 g p-toluenosulfonianu etylu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dziewięciu godzin. Po zakończeniu

reakcji, mieszaninę pozostawiono w niskiej temperaturze na 10—12 godzin i osad odsączono. Otrzymano surowy p-toluenosulfonian dwumetylo-o-bromobenzyloamoniowy w ilości 279 gram, co stanowi 90% wydajności teoretycznej. Surowy produkt przekrystalizowano z około 1700 ml mieszaniny octanu etylu z acetonem (2:1). Otrzymano 223 g czystego p-toluenosulfonianu dwumetylo-o-bromobenzyloamoniowego. Wydajność krystalizacji wyniosła 80%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania p-toluenosulfonianu dwumetylo-o-bromobenzyloamoniowego przez kondensację bromku o-bromobenzylu z dwumetyloaminą a następnie czwartorzędowanie przez przyłączenie estru etylowego kwasu p-toluenosulfonowego, znamienny tym, że kondensację bromku o-bromobenzylu dwumetyloaminą prowadzi się w środowisku wodnym w temperaturze 65—68°C, otrzymaną dwumetylo-o-bromobenzyloaminę ekstrahuje się benzenem, i destyluje, a przyłączenie estru kwasu p-toluenosulfonowego prowadzi się w środowisku benzenu przez ogrzewanie w ciągu kilku godzin pod ciśnieniem atmosferycznym, zaś osad wydzielony w niskiej temperaturze oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny octanu etylu z acetonem.

Instytut Farmaceutyczny

Zastępca: mgr inż. Witold Hennel
rzecznik patentowy

