

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

70 465

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12q, 32/01

Zgłoszono: 14.02.1970 (P. 138 802)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07c 91/06

Zgłoszenie ogłoszono: 15.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 03.06.1974

Twórcy wynalazku: Jerzy Wrotek, Janina Piechaczek

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania d,1-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanolu-1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania d,1-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanolu-1, produktu pośredniego w syntezie środków leczniczych.

d,1-2-Metylo-3-dwumetyloaminopropanol-1 może być otrzymany według V.J. Traynelisa i J.G. Dadury [J. Org. Chem., 26, 686 (1961)] przez przyłączenie dwumetyloaminy do metakrylanu metylu i następnie redukcję powstałego β -dwumetyloaminoizomaślanu metylu wodorkiem litowo-glinowym w roztworze eterowym. Przyłączenie dwumetyloaminy do metakrylanu metylu z wytworzeniem β -dwumetyloaminoizomaślanu metylu było wcześniej opisane przez I.N. Nazurova i L.Z. Kazaryana [Żurn. Obszcz. Chim., 27, 3302 (1957)].

Według C. Mannicha i współprac. [Ber., 65, 378 (1932)], kondensując aldehyd propionowy z formaliną i dwumetyloaminą otrzymuje się aldehyd 2-metylo-3-dwumetyloaminopropionowy, który zredukowany amalgamem sodu daje d,1-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanol-1.

J. Decombe [Ann. Chim., 18, 81 (1932)] opisuje przyłączanie dwumetyloaminy do estru etylowego kwasu 2-formylopropionowego, w wyniku czego otrzymuje się z wydajnością 67% β -dwumetyloaminometakrylan etylu, który zredukowany sodem w alkoholu daje z wydajnością 50% d,1-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanol-1. Wyjściowy ester etylowy kwasu 2-formylopropionowego można otrzymać według W. Wislicenusa [Ber., 20, 2930 (1887)] poprzez kondensację octanu etylu z mrówczanem etylu w obecności sodu i metylowanie jodkiem metylu produktu kondensacji.

S.W. Polletier i J.E. Franz [J. Org. Chem., 17, 855 (1952)] kondensując kwas malonowy z dwumetyloaminą i aldehydem mrówkowym i następnie rozdzielając produkty reakcji w postaci chlorowodorków na kolumnie amberlitowej IR-4B otrzymali z wydajnością 35% kwas α -dwumetyloaminometylo/-akrylowy. Następnie kwas ten był zredukowany za pomocą wodorku litowo-glinowego w roztworze eterowym, a produkty redukcji destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając trzy frakcje, przy czym druga, zbierana w temperaturze 53–56°C przy 0,2 mm Hg i wykazująca n_D^{20} 1,4397 odpowiada zdaniem autorów własnościami d,1-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanolu-1.

Zasadniczą wadą wszystkich opisanych w literaturze sposobów wytwarzania d,1-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanolu-1 jest kłopotliwy do przeprowadzenia w skali produkcyjnej etap redukcji oraz, w przypadku innych sposobów niż metoda V.J. Traynelisa i J.G. Dadury, również stosunkowo niskie wydajności. W tym ostatnim

jednak przypadku, ze względu na zastosowanie wodorku litowo-glinowego, metoda jest nieekonomiczna i nie nadaje się do zastosowania na skalę produkcyjną.

W związku z tym postanowiono zbadać przebieg reakcji zmydlania odmian optycznie czynnych 2-metylo-3-dwumetyloamino-1-chlorowcopropanu oraz możliwości wykorzystania tych związków do wytwarzania racemicznego 2-metylo-3-dwumetyloaminopropanolu-1. Zmydlanie prostych związków chlorowcopochodnych jest procesem wielokierunkowym, podczas którego powstają między innymi alkohole, etery i związki nienasycone. Wytworzone produkty w warunkach reakcji mogą wstępować we wtórne procesy chemiczne, na przykład w reakcji solwatacji. Sprawa jeszcze bardziej komplikuje się, gdy zmydlany związek zawiera obok chlorowca również inne grupy funkcyjne, na przykład grupę aminową. Główne ukierunkowanie procesu zmydlania zależy w dużym stopniu od budowy zmydlanego związku.

Optycznie czynne 2-metylo-3-dwumetyloaminopropanole-1 nie dają się bezpośrednio racemizować nawet przy kilkudziesięciogodzinnym ogrzewaniu z wodno-alkoholowym roztworem wodorotlenku sodowego w temperaturze wrzenia mieszaniny. Okazało się, że odmiana optycznie czynna 2-metylo-3-dwumetyloamino-1-chlorowcopropanu poddawana działaniu wodorotlenku metalu alkalicznego podlega nie tylko hydrolizie, ale i równoczesnej racemizacji, w wyniku czego otrzymuje się z dobrą wydajnością d,1-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanol-1. Metoda jest ekonomiczna i prosta technologicznie.

Według wynalazku odmianę optycznie czynną 2-metylo-3-dwumetyloamino-1-chlorowcopropanu, ewentualnie w postaci soli, poddaje się działaniu wodorotlenku metalu alkalicznego, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny, po czym produkt wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej w znany sposób np. przez ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi takim jak eter dwuetylowy, chlorek metylenu itp. Wyjściowe odmiany optycznie czynne 2-metylo-3-dwumetyloamino-1-chlorowcopropanu można otrzymać z optycznie czynnych 2-metylo-3-dwumetyloaminopropanoli-1 w reakcji np. z haloidkiem tionylu. Sposób ten odnosi się zwłaszcza do d-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanolu-1, który jest produktem ubocznym, otrzymywanym podczas rozdzielania racemicznego 2-metylo-3-dwumetyloaminopropanolu-1 na optycznie czynne składniki i nie znajduje zastosowania praktycznego.

P r z y k ł a d. Do roztworu 8,2 g (0,07 mola) d-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanolu-1 o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} + 21$ (c5, benzen) w 30 ml benzenu wkroplono roztwór 7 ml chlorku tionylu w 10 ml benzenu utrzymując temperaturę w granicach 20–30°C. Po zakończeniu wkręplania ogrzewano mieszaninę w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny, po czym ochłodzono do temperatury pokojowej, odsączono osad i wysuszono. Otrzymano 11,7 g (wydajność 90%) chlorowodorku d-2-metylo-3-dwumetyloamino-1-chloropropanu o temperaturze topnienia 173–174°C. 9,5 g (0,055 mola) otrzymanego chlorowodorku d-2-metylo-3-dwumetyloamino-1-chloropropanu ogrzewano z 50 ml 15% roztworu NaOH we wrzeniu w ciągu 30 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę ekstrahowano eterem dwuetylowym. Ekstrakt eterowy wysuszono i destylowano zbierając frakcję o temperaturze wrzenia około 70°C przy 22 mm Hg. Otrzymano 4,5 g (wydajność 70%) d,1-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanolu-1 o $n_D^{20} 1,4322$.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania d,1-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanolu-1, znamienny tym, że optycznie czynny 2-metylo-3-dwumetyloamino-1-chlorowcopropan, ewentualnie w postaci soli, poddaje się działaniu wodorotlenku metalu alkalicznego, po czym produkt reakcji wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej w znany sposób.