

Wydano 27 czerwca 1940 r.

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 28840.

Kl. 12 g. 17/01.

604c 125/06

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Bazyleja.

Sposób wytwarzania dwupodstawionych estrów kwasu karbaminowego.

Patent dodatkowy do patentu nr 18456.

Zgłoszono 30 marca 1938 r.

Udzielono 10 lipca 1939 r.

Pierwszeństwo: 24 kwietnia 1937 r. (Niemcy).

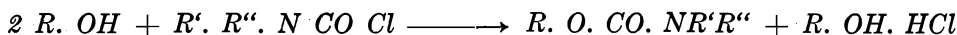
Najdłuższy czas trwania patentu do 23 maja 1948 r.

Według patentu nr 18456 wytwarza się dwupodstawione estry kwasu karbaminowego przez działanie haloidkami kwasów dwualkyl-, aryloalkyl- lub dwuaryl-okarbaminowych na sole potasowcowe fenoli podstawionych grupą zasadową.

Obecnie wykryto, że zamiast soli potasowcowych fenoli podstawionych grupą zasadową można stosować wolne fenole.

Wytwarzanie soli potasowcowych fenoli podstawionych grupą zasadową, które zazwyczaj ulegają łatwo działaniu tle-

nu z powietrza i chciwie chłoną wodę, jest często związane wskutek tego z pewnymi trudnościami. Przy zastosowaniu wolnych fenoli trudności te mogą być ominięte. Działanie chlorków dwupodstawionych kwasów karbaminowych na fenole podstawione grupą zasadową można przeprowadzać w obecności rozpuszczalnika lub też w jego nieobecności. Zwykle stosuje się jeden mol chlorku kwasu karbaminowego na dwa mole fenolu podstawionego grupą zasadową. Reakcja przebiega według następującego schematu



W schemacie tym litera *R* oznacza resztę fenolową, podstawioną grupą zasadową, litery *R'* i *R''* — każda z osobna — grupę aryłową, alkyłową lub aryloalkyłową, a obie razem oznaczają łańcuch węglowy pierścienia piperydynowego. Jednak nie jest konieczne zachowanie wspomnianych ilości. Można stosować też i inne stosunki ilościowe związków wyjściowych, np. ilości równocząsteczkowe, co jest szczególnie korzystne w przypadku, gdy działa się chlorkami kwasów aryloalkylokarbaminowych na fenole, które zawierają czwartorzędową grupę zasadową. W tym przypadku uwolniony kwas chlorowcowodorowy służy do zobojętnienia czwartorzędowego wodorotlenku amonu i tworzy się bezpośrednio sól chlorowcowa dwupodstawionego estru kwasu karbaminowego czwartorzędowego związku fenolowego. Warunki reakcji, jak np. temperatura, mogą być zmieniane w szerokich granicach.

Przykład I. Roztwór 42 części wagowych dwumetyloaminofenolu i 25 części wagowych chlorku kwasu α -metylopipe rydino-*N*-karbonowego (oleju wrzącego w temperaturze 120° C pod ciśnieniem 15 mm, otrzymywanego przez dodanie α -pipekoliny do benzenowego roztworu fosgenu, oddzielenie od chlorowodoru pipekoliny i następnie przedestylowanie w 60 częściach wagowych benzenu) ogrzewa się na kąpeli parowej w ciągu 6 godzin. Mieszaninę reakcyjną studzi się, następnie przemywa 30 częściami wagowymi wody w celu rozpuszczenia utworzonego chlorowodoru dwumetyloaminofenolu, po czym warstwę benzenową wstrząsa się z 10 częściami wagowymi 10%-owego zimnego ługu sodowego, oddziela ją i po ponownym przemyciu wodą suszy potażem. Z połączonych warstw wodnych można odzyskać z powrotem jeszcze około połowy użytego dwumetyloaminofenolu.

Użyty benzen oddestylowuje się, a pozostały ester *m*-dwumetyloaminofenolowy kwasu *N*-pipekolylokarbonowego destyluje się w temperaturze 230° C pod ciśnieniem 12 mm. Przez działanie bromkiem metylu w acetonie tworzy się czwartorzędowy bromek, a mianowicie bromek *m*-oksyfenylotrójmetyloamonowy estru kwasu *N*-pipekolylokarbonowego o punkcie topnienia 186° C. Czwartorzędowa sól ta jest łatwo rozpuszczalna w wodzie.

Przykład II. Mieszaninę, składającą się z 165 części wagowych *m*-dwumetyloaminofenolu i 110 części wagowych chlorku kwasu dwumetylokarbaminowego, ogrzewa się powoli na kąpeli grafitowej. W temperaturze około 110° C następuje energiczna reakcja i mieszanina reakcyjna wkrótce rozpoczyna wrzeć. Po dwugodzinnym ogrzewaniu studzi się ją, wstrząsa z 300 częściami wagowymi eteru i 200 częściami wagowymi wody, oddziela warstwę eterową, przemywa ją 50 częściami wagowymi 10%-owego ługu sodowego, następnie znowu przemywa wodą, suszy nad potażem i destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytworzony ester *m*-dwumetyloaminofenolowy kwasu dwumetylokarbaminowego wrze w temperaturze 210° C pod ciśnieniem 15 mm i tworzy rozpuszczalny w wodzie jodek metylowy o punkcie topnienia 139° C, który przewyższa w skuteczności fizostygminę.

Przykład III. Do alkoholowego roztworu wodorotlenku *m*-oksyfenylotrójmetyloamonowego, otrzymywanego przez działanie 12,5 części wagowych wodorotlenku srebra lub 5,6 części wagowych wodorotlenku potasu na 28 części wagowych bromku *m*-oksyfenylotrójmetyloamonowego w 150 częściach wagowych alkoholu i po usunięciu jodku srebra względnie jodku potasu przez przesączenie, dodaje się 17 części wagowych chlorku kwasu metylofenylokarbaminowego. Reakcja przebiega przy samorzutnym

ogrzewaniu się mieszaniny i kończy się po dwugodzinnym gotowaniu na kąpeli parowej, przy czym początkowo zasadowa mieszanina, poddawana reakcji, staje się obojętną. Utworzony chlorek czwartorzędowy, a mianowicie chlorek *m*-oksyfenylotrójmetyloamonowy estru kwasu metylofenylokarbaminowego, bardzo łatwo rozpuszcza się w alkoholu i najlepiej jest przemienić go w bromek. W tym celu oddestylowuje się alkohol pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zadaje się roztworem 11 części wagowych bromku sodu w 100 częściach wagowych alkoholu metylowego. Przy tym wydziela się chlorek sodu; oddziela się go, a przesącz odparowuje do sucha, po czym pozostałość rozpuszcza się w 50 częściach wagowych gorącego alkoholu absolutnego, oddziela przez przesączenie od niewielkich ilości chlorku sodu oraz bromku sodu i ochładza. Wydziela się bromek *m* - oksyfenylotrójmetyloamonowy estru kwasu metylofenylokarbaminowego.

Przykład IV. Mieszaninę, składającą się z 28 części wagowych *m*-dwumetyloaminofenolu i 18,5 części wagowych chlor-

ku kwasu metylobenzylkarbaminowego, otrzymywanego w podobny sposób jak chlorek w przykładzie I, ogrzewa się w ciągu 6 godzin na kąpeli parowej i po dodaniu benzenu przerabia jak w przykładzie I. Ester *m*-dwumetyloaminofenolowy kwasu metylobenzylkarbaminowego wrze w temperaturze 270° C pod ciśnieniem 14 mm. Tworzy on po dwudniowym staniu z bromkiem metylu bromek czwartorzędowy, topniejący w temperaturze 154° C.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania dwupodstawionych estrów kwasu karbaminowego według patentu nr 18456, znamieny tym, że na fenole, podstawione grupą zasadową, działa się haloidkami kwasu dwualkyl-, aryloalkyl- lub dwuarylokarbaminowego.

F. Hoffmann-La Roche & Co.
Aktiengesellschaft.
Zastępca: inż. Cz. Raczyński,
rzecznik patentowy.