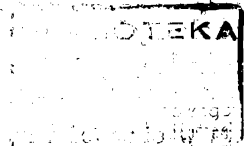


Warszawa, 21 stycznia 1937 r.

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 24136.

Kl. 12 q, 32/21.

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel
(Bazyleja, Szwajcaria).

Sposób wytwarzania amino - alkoholi hydro - aromatycznych względnie ich pochodnych.

Zgłoszono 27 kwietnia 1936 r.

Udzielono 6 listopada 1936 r.

Pierwszeństwo: 28 maja 1935 r. (Szwajcaria).

O wytwarzaniu amino-alkoholi hydro-aromatycznych względnie ich pochodnych mało wiadomo. Spośród sześciu możliwych teoretycznie amino - cyklo - heksanoli wytworzono w stanie czystym tylko jedną z dwóch stereoizomerycznych postaci *o* - amino - cyklo - heksanolu przez przyłączenie amoniaku do tlenku cyklo - heksenu (Brunel, Comptes Rendus, t. 137, 1903, str. 198) albo też z cyklo - heksenu i jodo - oksy - cyjanu *J.CNO* (Birckenbach und Linhard, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, tom 64, 1931, str. 1076). Senderens i Aboulenc (Comptes Rendus, t. 177, 1923, str. 158) przypuszczają, że otrzymali (przy katalitycznej redukcji *o* - względnie *p* - nitro-, jak również amino -

fenoli w alkoholowym roztworze) *o* - względnie *p* - amino - cyklo - heksanole; podane przez nich punkty topnienia tych zasad (47° względnie 64° — 65°C), jak również chlorowodorków (75° względnie 90°C) pozwalają jednak na przypuszczenie, że badacze ci mieli do czynienia prawdopodobnie ze związkami alkiłowanymi przy azocie. Sprawdzenie ich doświadczeń wykazało, że w istocie na tej drodze nie można otrzymać związków jednorodnych. Również Komatsu i Amatatsu (Memoirs of the College of Science, t. 13, 1930, str. 332) mogli podczas redukcji *p* - nitro - fenolu względnie *p* - amino - fenolu wodorem w obecności niklu i bez rozpuszczalników otrzymać jedynie mieszaninę zasad, z której

nie udało się wyosobnić *p* - amino - cyklo - heksanolu.

Obecnie wykryto niespodziewanie, że można otrzymywać jednorodne amino - alkohole hydro - aromatyczne względnie ich pochodne, jeżeli na acyloamino - fenole względnie ich pochodne działa się wodorem w obecności metali nieszlachetnych oraz rozpuszczalników organicznych i produkty reakcji, ewentualnie po uprzednim rozdzieleniu na stereoizomery, zmydla się. Azot aminowy acyloamino - fenoli może być podstawiony dowolnymi resztami acylowymi, jak np. resztą acetylową, propionylową albo benzoylową. Oprócz grupy aminowej może być zacylowana również grupa wodorotlenowa. Acyloamino - fenole mogą również zawierać ponadto inne podstawniki, jak np. grupę alkylową, aralkylową albo arylową bądź w rdzeniu, bądź też przy tlenie albo przy azocie. Oprócz amino - fenoli jednordzeniowych można również stosować amino - fenole wielordzeniowe. Jako katalizatory z metali nieszlachetnych odpowiednie są np.: nikiel, kobalt albo ich mieszaniny. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są alkohole, węglowodory hydro - aromatyczne, jak dekalina, cykloheksan, metylo - cyklo - heksan i t. d.

Acylo - amino - alkohole hydro - aromatyczne względnie ich pochodne, otrzymywane według wynalazku niniejszego z wydajnością ilościową, zwykle powstają w obydwóch odmianach stereoizomerycznych, które przeważnie tak się różnią swą rozpuszczalnością, iż można je łatwo oddzielić od siebie przez krystalizację cząstkową. Izomery wyżej topniejące i trudniej rozpuszczające się są prawdopodobnie odmianami *trans*, natomiast izomery o niższym punkcie topnienia i łatwiej rozpuszczające się są związkami *cis*.

Przez zmydlenie acyloamino - alkoholi hydro - aromatycznych względnie ich pochodnych w sposób zwykły, jak np. za pomocą kwasów, jak solnego lub siarkowe-

go, albo również za pomocą środków zasadowych, otrzymuje się odpowiednie amino - alkohole hydro - aromatyczne względnie ich pochodne będące naogół związkami bardzo trwałymi i dobrze krystalizującymi o charakterze mocno zasadowym. Powinny one znaleźć zastosowanie, jako cenne produkty pośrednie do wytwarzania środków leczniczych, materiałów pomocniczych w przemyśle włókienniczym i przemyśle barwników, albo też powinny znaleźć zastosowanie jako takie np. w farmaceutyce.

Przykład I. 60,4 części wagowych *p* - acetoamino - fenolu zadaje się 140 częściami wagowymi alkoholu absolutnego i w obecności katalizatora niklowego redukuje wodorem w temperaturze 180°C. Roztwór reakcyjny odparowuje się, a pozostałość złożoną z ilościowo powstałej mieszaniny obydwóch stereoizomerycznych *p* - acetoamino - cykloheksanoli poddaje się krystalizacji cząstkowej z 240 częściami wagowych acetonu. Otrzymuje się najpierw *trans* - *p* - acetoamino - cyklo - heksanol w pięknie ukształtowanych kryształach o punkcie topnienia 164°C, podczas gdy z ługu macierzystego po powtórным przekrystalizowaniu można otrzymać postać *cis* o punkcie topnienia 135°C. Oba związki acetylowe zmydla się przez kilkogodzinne gotowanie z kwasem solnym (1 : 2) i oziębione roztwory po dodaniu ługu sodowego wyciąga się chloroformem. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się *p* - amino - cyklo - heksanole dające się łatwo przekrystalizować z chloroformu i eteru. Są one bardzo łatwo rozpuszczalne w wodzie. Ich odmiana *trans* topnieje w temperaturze 110 — 111°C, ich zaś odmiana *cis* — w temperaturze 78 — 80°C. Punkt topnienia mieszaniny wynosi 60°C. Odpowiednie chlorowodorki topnieją w temperaturze 223 — 225°C względnie 195°C; punkt topnienia ich mieszaniny wynosi 180°C.

Jeżeli zamiast *p* - acetoamino - fenolu zastosuje się *p* - stearylo - amino - fenol, to

otrzymuje się w sposób analogiczny *p* - stearylo - amino - cyklo - heksanol, z którego przez zmydlenie można otrzymać wyżej opisany amino - cyklo - heksanol.

Przykład II. 100 części wagowych *o* - acetoamino - fenolu redukuje się w obecności 300 części wagowych dekaliny w temperaturze 180°C wodorem w obecności niklu. Otrzymana mieszanina *cis* i *trans* *o* - acetoamino - cyklo - heksanolu jest na zimno bardzo trudno rozpuszczalna w dekalinie. Przekrystalizowuje się ją z acetonu lub octanu etylowego. Postać *trans* o punkcie topnienia 146°C wydziela się najpierw. Łatwiej rozpuszczalna odmiana *cis* wykazuje punkt topnienia 124 — 125°C. Przez zmydlenie kwasem solnym (1 : 2) otrzymuje się odpowiednie zasady. Odmiana *trans*, przekrystalizowana z chloroformu i eteru, topnieje w 72 — 73°C, odmiana zaś *cis*, przekrystalizowana z ligroiny, topnieje w 65°C; temperatura topnienia ich mieszaniny wynosi 51°C. Punkt topnienia chlorowodoru odmiany *trans* wynosi 185°C, odmiany zaś *cis* — 175°C, podczas gdy ich mieszanina topnieje w 145 — 150°C. Można obie te odmiany przekrystalizować z alkoholu.

Przykład III. 75 części wagowych *m* - acetoamino - fenolu redukuje się w roztworze alkoholowym w temperaturze 160°C wodorem w obecności katalizatora niklowo - kobaltowego. Redukcja zachodzi bardzo szybko. Powstaje tylko jedna z dwóch możliwych stereoizomerycznych odmian *m* - acetoaminy - cyklo - heksanolu. Po przekrystalizowaniu z acetonu wykazuje ona punkt topnienia 120°C. Przez zmydlenie 10% -owym kwasem siarkowym otrzymuje się *m* - amino - cyklo - heksanol o punkcie topnienia 73°C, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 174°C.

Przykład IV. 70 części wagowych *p* - benzaminofenolu redukuje się w roztworze alkoholowym w temperaturze 150 — 170°C w obecności niklu. Otrzymuje się

przy tym odmianę *trans* *p* - heksa - hydro - benzamino - cyklo - heksanolu, która po przekrystalizowaniu z alkoholu wykazuje punkt topnienia 224°C. Jest ona trudno rozpuszczalna w wodzie. Przez zmydlenie otrzymuje się *trans* - *p* - amino - cyklo - heksanol o punkcie topnienia 110°C opisany w przykładzie I.

W podobny sposób otrzymuje się w obecności dekaliny przy użyciu *o* - benzamino-fenolu, jako materiału wyjściowego, *o* - sześćcio - hydro - benzamino - cykloheksanol o punkcie topnienia 206°C.

Przykład V. 90 części wagowych *p* - aceto-fenetydydu redukuje się w roztworze alkoholowym w temperaturze 170 — 180°C niklem i wodorem. Produkt uwodornienia łatwo rozpuszcza się w wodzie. Za pomocą eteru można otrzymaną mieszaninę obu stereoizomerycznych eterów etylowych acetoamino-cyklo-heksanolu rozdzielić na trudniej rozpuszczalną odmianę *trans* o punkcie topnienia 155°C i łatwiej rozpuszczalną odmianę *cis* o punkcie topnienia około 55°C. Przez zmydlenie związków acylowych otrzymuje się odpowiednie zasady (punkt wrzenia odmiany *trans* pod ciśnieniem 3 mm wynosi 60 — 62°C, punkt wrzenia odmiany *cis* pod ciśnieniem 5 mm wynosi 50 — 60°C).

Eter etylowy *m* - acetoamino-cykloheksanolu o punkcie topnienia 98°C, jak również wolny związek aminowy o punkcie wrzenia 74 — 76°C pod ciśnieniem 3 mm można otrzymać sposobem wyżej opisanym.

W podobny sposób otrzymuje się przy użyciu *o*-aceto-fenetydydu, jako materiału wyjściowego, w roztworze metylo-cyklo-heksanowym eter etylowy *o*-acetoamino-cyklo-heksanolu o punkcie wrzenia 130°C pod ciśnieniem 3 mm, którego produkt zmydlenia wrze w temperaturze 55 — 60°C pod ciśnieniem 3 mm.

Przykład VI. 80 części wagowych *p* - acetoanizydydu w roztworze alkoholo-

wym. redukuje się niklem i wodorem w temperaturze 170 — 180°C i otrzymuje w ten sposób rozpuszczający się w wodzie eter metylowy *p* - acetoamino - cyklo-heksanolu o punkcie topnienia 67°C, którego wolna zasada wrze w temperaturze 59°C pod ciśnieniem 5 mm.

Eter metylowy *o* - acetoamino-cyklo-heksanolu otrzymany w sposób wyżej podany wrze w temperaturze 140 — 148°C pod ciśnieniem 5 mm, wolna zasada zaś — w temperaturze 52 — 56°C pod ciśnieniem 4 mm.

Przykład VII. 382 części wagowe eteru allylowego *p* - acetoamino - fenolu wstrząsa się w roztworze alkoholowym z niklem i wodorem, przy czym już na zimno ulega redukcji grupa allylowa, a w temperaturze 180°C — rdzeń fenolowy. Z produktu uwodorniania otrzymuje się obie odmiany stereoizomeryczne przez rozdzielanie wodą. nierozpuszczalny w wodzie eter propylowy *trans* - *p* - acetoamino - cyklo-heksanolu wrze w temperaturze 147 — 148°C pod ciśnieniem 0,01 mm i topnieje w temperaturze 121°C; rozpuszczalna w wodzie odmiana *cis* wrze w temperaturze 125 — 130°C pod ciśnieniem 0,03 mm. Przez zmydlenie otrzymuje się odpowiednie zasady wolne: odmianę *trans* o punkcie wrzenia 114 — 116°C pod ciśnieniem 4 mm, odmianę zaś *cis* — o punkcie wrzenia 80 — 82°C pod ciśnieniem 4 mm.

Przykład VIII. 165 części wagowych *p* - *N* - metylo-acetoamino-fenolu (o punkcie topnienia 238°C), wytworzonego przez zacetylowanie *p* - *N* - metylo-amino-fenolu,

zredukowano w roztworze alkoholowym niklem i wodorem w temperaturze 170 — 180°C. Za pomocą octanu etylowego można otrzymany produkt uwodornienia rozdzielić na oba stereoizomeryczne *p* - *N* - metylo - acetoamino - cyklo - heksanole. Odmiana *trans* ma punkt topnienia 98°C, odmiana zaś *cis* — 72°C. Przez zmydlenie otrzymuje się odpowiednie *p* - *N* - metylo-amino-cyklo-heksanole: o punkcie topnienia 116°C (odmiana *trans*) oraz o punkcie wrzenia 94 — 100°C pod ciśnieniem 3 mm (odmiana *cis*).

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania amino-alkoholi hydro-aromatycznych względnie ich pochodnych, znamienny tym, że na acylo-amino-fenole względnie ich pochodne działa się wodorem w obecności metali nie-szlachetnych oraz rozpuszczalników organicznych i produkty reakcji, ewentualnie po uprzednim rozdzieleniu ich na odmiany stereoizomeryczne, zmydla się.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że otrzymane acyloamino-alkohole hydro-aromatyczne rozdziela się na ich stereoizomery przez krystalizację cząstkową.

Gesellschaft
für Chemische Industrie
in Basel.

Zastępca: M. Skrzykowski,
rzecznik patentowy.

