

URZĄD PATENTOWY

607c 93/20



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 20181.

Kl. 12 q, 32/01.

F. Hoffmann - La Roche & Co. Aktiengesellschaft
(Bazylea, Szwajcaria).

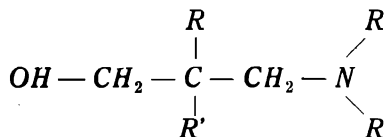
Sposób otrzymywania zasadowych estrów kwasów tłuszczowo - aromatycznych.

Zgłoszono 20 lutego 1933 r.

Udzielono 30 maja 1934 r.

Pierwszeństwo: 22 marca 1932 r. (Niemcy).

Estry aminoalkoholi o gólnym wzorze:



(w którym R oznacza alkyl, a R' — alkyl lub wodór) i kwasów aromatycznych są, jak wiadomo, bardzo silnie działającymi środkami miejscowo znieczulającymi.

Stwierdzono, że działanie miejscowo znieczulające estrów tłuszczowo-aromatycznych tych aminoalkoholi, jak oczekiwa-

no, prawie zupełnie zanika, a występuje za-
miast tego nadzwyczaj silne działanie prze-
ciwskurczowe, które przy użyciu niektórych
związków tego szeregu znacznie przewyż-
sza działanie papaweryny. Estry te, otrzy-
mywane w zwykły sposób, przedstawiają
bezbarwne oleje, częściowo destylujące bez
rozkładu; sole ich są przeważnie łatwo roz-
puszczalne w wodzie i mogą służyć jako
środki lecznicze.

Aminoalkohole, służące jako produkty
wyjściowe, mogą być wytwarzane z amino-
aldehidów, otrzymywanych według sposo-
bów, opisanych w patentach niemieckich

Nr 542253 i 544692, przez redukcję amalgamatem sodu w słabym roztworze kwasu octowego.

Przykład I. 15,9 części wag. 2,2-dwumetylo-3-dwuetylo-aminopropanolu rozcieńcza się 50 częściami wag. benzenu i wkrapla do roztworu 15,5 części chlorku kwasu fenylooctowego w 50 częściach benzenu. Roztwór rozgrzewa się przytem silnie, poczem utrzymuje go się w ciągu 3 godzin w stanie słabego wrzenia. Po ostudzeniu wstrząsa się roztwór z rozcieńczonym kwasem solnym, wyciąga eterem, zadaje warstwę wodną roztworem sody i wyciąga wydzielający się olej eterem. Po wysuszeniu i oddestylowaniu eteru destyluje się pozostałość, z której otrzymuje się 21 części wag. 1-fenyloacetylo-2,2-dwumetylo-3-dwuetylo-aminopropanolu w postaci oleju, wrzącego w temperaturze 173 — 174°C (12 mm). Chlorowoderek tego związku otrzymuje się przez zobojętnienie zasady w alkoholu absolutnym zapomocą alkoholowego roztworu kwasu solnego i przez usunięcie rozpuszczalnika w próżni. Oleista pozostałość krystalizuje po pewnym czasie w postaci igiełek, ułożonych promieniowo, o punkcie topnienia 80°C.

Przykład II. Ester 2,2-dwumetylo-3-dwuetyloaminopropanolowy kwasu α -fenylomasłowego otrzymuje się według sposobu, opisanego w przykładzie I, z chlorku kwasu α -fenylomasłowego i aminoalkoholu. Ester ten daje się oddestylować w próżni przy temperaturze 147°C i ciśnieniu 0,03 mm.

Sole tego estru posiadają odczyn obojętny, są płynne i łatwo rozpuszczalne w wodzie.

Przykład III. Roztwór 27,3 części wag. chlorku kwasu fenylobromoalylooctowego w 120 częściach wag. benzenu miesza się z roztworem 15,9 części wag. 2,2-dwumetylo-3-dwuetyloamino-propanolu również w 120 częściach wag. benzenu i utrzymuje przez 3 godziny we wrzeniu. Następnie, o-

trzymany chlorowoderek wstrząsa się z wodą i wytrąca zapomocą roztworu sody wolną zasadę z roztworu wodnego. Po wysuszeniu destyluje się wolną zasadę w próżni przy ciśnieniu 0,03 mm w temperaturze 186°C. Otrzymuje się ester 2,2-dwumetylo-3-dwuetyloamino-propanolowy kwasu fenylo-bromo-alylooctowego w postaci oleju reagującego alkalicznie, który tworzy z kwasem sole obojętne, łatwo rozpuszczalne w wodzie.

Przykład IV. Z 18 części wag. kwasu tropowego (kwas α -fenylo- β -oksypropionowy) wytwarza się w znany sposób chlorek kwasu acetylo-tropowego, rozcieńcza go trzykrotną ilością benzenu i dodaje powoli 15,9 części wag. 2,2-dwumetylo-3-dwuetyloamino-propanolu, rozcieńczonego 50 częściami wag. benzenu. Rozgrzewający się roztwór utrzymuje się w przeciągu 2 godzin w temperaturze 60 — 70°C. Po ochłodzeniu wyciąga się chlorowoderek, wydzielony w postaci oleju, małą ilością wody i dodaje stężonego roztworu jodku potasowego. Jodowoderek 2,2-dwumetylo-3-dwuetyloamino-propanolowy estru kwasu acetylotropowego wydziela się jako olej, krzepnący powoli, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i eteru tworzy bezbarwne igiełki o punkcie topnienia 92°C.

Przykład V. 10,7 części wag. kwasu atro-mlekowego (kwas α -fenylo- α -oksypropionowy) acetyluje się 12 częściami wag. chlorku acetylu; kwas acetylo-atro-mlekowy, po oddestylowaniu w próżni przy 0°C nadmiaru chlorku acetylu, chloruje się w roztworze benzenowym zapomocą 3 części wag. chlorku tionylu. Roztwór benzenowy surowego chlorku kwasu acetylo-atro-mlekowego, po usunięciu niezużytego chlorku tionylu, wlewa się do roztworu 8,44 części wag. 2,2 - dwumetylo - 3 - dwumetyloamino-propanolu w benzenie. Po kilku godzinach odsąca się zapomocą pompy ssącej chlorowoderek 2,2-dwumetylo-3-dwumetyloamino-propanolowy kwasu acetylo-atro-mleko-

wego, wyciąga eterem i krystalizuje z mieszaniny alkoholowo-eterowej. Związek ten tworzy bezbarwne, gorzkie w smaku igły o punkcie topnienia, 161°C , jest łatwo rozpuszczalny w wodzie i alkoholu, trudno w eterze. Roztwór wodny reaguje na lakmus, obojętnie.

Przykład VI. 15,5 części wag. 2,2-dwumetylo-3-dwumetyloamino-propanolu rozpuszcza się w 65 częściach wag. benzenu i zadaje roztworem 24 części wag. chlorku kwasu acetylo-migdałowego w 65 częściach wag. benzenu. Wytrącający się chlorowodorek estru 2,2-dwumetylo-3-dwumetyloamino-propanolowego, kwasu acetylo-migdałowego krystalizuje się z alkoholu absolutnego.

Racemiczny chlorowodorek estru 2,2-dwumetylo-2-dwumetyloamino - propanolowego kwasu acetylo-migdałowego tworzy białe kryształy, topniejące w 179°C , łatwo rozpuszczalne w wodzie, dosyć łatwo w alkoholu i trudno rozpuszczalne w eterze.

Przykład VII. Racemiczny chlorowodorek estru 2,2-dwumetylo-3-dwumetyloaminopropanolowego kwasu propionilo-migdałowego otrzymuje się podobnie, jak związek, opisany w przykładzie VI. Związek ten daje się łatwo przekrystalizować z alkoholu izo-propylowego i tworzy wówczas bezbarwne blaszki, połączone w rozetki, o punkcie topnienia 139°C , łatwo rozpuszczalne w wodzie i trudno rozpuszczalne w eterze.

Przykład VIII. 49 części wag. chlorku kwasu acetylo-tropowego rozpuszcza się w 63 częściach wag. toluenu i dodaje, chłodząc wodą, mieszaninę 46 części wag. 2,2-dwumetylo-3-benzylometyloamino-propanolu i 40 części wag. toluenu. Po 3 godzinnym ogrzewaniu do 50°C wstrząsa się mieszaninę reakcyjną trzykrotnie każdorazowo ze 100 częściami wag. wody, poczem wodny roztwór wyciąga się eterem, usuwa w próżni rozpuszczony eter i zadaje roztworem jodku sodowego. Powstały jodowodorek wydziela się jako gęsty olej, który przemy-

wa się wodą, poczem do powstałej wodnej zawiesiny dodaje się węglanu sodowego aż do odczynu alkalicznego. Uwolnioną zasadę wyciąga się eterem. Po przemyciu i wysuszeniu roztworu eterowego i następnie po odparowaniu eteru otrzymuje się zasadę w postaci jasno-żółtego oleju, niedającego się destylować, reagującego alkalicznie i tworzącego z kwasem solę obojętną, zwykle łatwo rozpuszczalną w wodzie.

Przykład IX. 49 części wag. chlorku kwasu abetylo-tropowego rozpuszcza się w 110 częściach wag. chloroformu i dodaje króplami, chłodząc wodą, mieszaninę 39 części wag. 2,2-dwumetylo-3-piperidylpropylo-alkoholu i 60 części wag. chloroformu. Powstałą mieszaninę ogrzewa, jeszcze w ciągu 3 godzin do 50°C i wstrząsa wytworzony żółty roztwór trzykrotnie, każdorazowo ze 100 częściami wag. wody, poczem roztwór wodny wyciąga się eterem i uwalnia od rozpuszczonego eteru przez odparowanie w próżni. Wówczas do pozostałości dodaje się mniej więcej 50%-ego wodnego roztworu jodku potasu tak długo, dopóki się jeszcze wydziela olej, który następnie oddziela się od wody, przemycia małą ilością wody i zadaje wodną zawiesinę roztworem węglanu sodowego aż do reakcji alkalicznej. Wodną zasadę wyciąga się eterem. Przez odparowanie eteru otrzymuje się produkt reakcji w postaci jasno-żółtego oleju o reakcji alkalicznej.

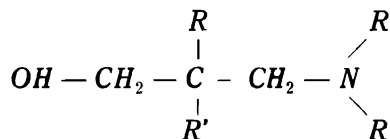
Przykład X. 15,7 części wag. estru metyloвого kwasu benzylowego (α , α -dwufenylo-glikolowego) ogrzewa się do wrzenia razem z 31,1 częściami wag. 2,2-dwumetylo-3-dwumetyloamino-propanolu w ciągu 21 godzin pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar aminoalkoholu oddestylowuje się w próżni. Pozostający brązowy olej jest w wodzie nierozpuszczalny. Wyciąga się go alkoholem, zobojętnia alkoholowym kwasem solnym i wytrąca eterem chlorowodorek estru 2,2-dwumetylo-3-dwumetyloamino - propanolowego kwasu benzylowego. Po przekrysta-

lizowaniu z alkoholu izo-propylowego otrzymany związek topnieje w 141 — 142°C, ma smak gorzki i rozpuszcza się łatwo w wodzie.

Przykład XI. 13 części wag. estru 2,2-dwumetylo-3-dwuetyloamino-propanolowego kwasu benzyłowego ogrzewa się razem z 4,5 częściami wag. siarczanu dwumetyłowego w ciągu ½ godziny w temperaturze 80 — 90°C. Po ostudzeniu zadaje się powstały syrop kilka razy, mieszając, suchym eterem, poczem stwardniałą masę przekrystalizowuje się z alkoholu izo-propylowego. Siarczan metylowy estru 2,2-dwumetylo-3-metyłodwuetylo-amono-propanolowego kwasu benzyłowego krystalizuje w bezbarwnych igielkach o punkcie topnienia 133 — 134°C; jest łatwo rozpuszczalny w wodzie i alkoholu, trudno rozpuszczalny w eterze.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób otrzymywania zasadowych estrów kwasów tłuszczowo-aromatycznych, znamienny tem, że aminoalkohole o wzorze:



(w którym *R* oznacza alkyl, a *R'* — alkyl lub wodór) przeprowadza się w ich estry kwasów tłuszczowo-aromatycznych.

F. Hoffmann-La Roche & Co.

Aktiengesellschaft.

Zastępca: Inż. Cz. Raczyński,
rzecznik patentowy.