

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

145 709

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

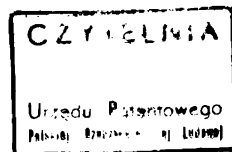
Zgłoszono: 84 09 24 /P. 249758/

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 85 02 27

Opis patentowy opublikowano: 88 12 31

Int. Cl.⁴ C07C 91/04



Twórca wynalazku: Henryk Szulc

Uprawniony z patentu: Farmaceutyczno-Chemiczna Spółdzielnia Pracy
"LABOR", Wrocław /Polska/

SPOSÓB WYTWARZANIA 6-AMINO-2-METYLO-HEPTANOLU-2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 6-amino-2-metylo-heptanolu-2, którego chlorowodorek jest lekiem stosowanym w chorobach serca i układu krążenia, znanym pod nazwą heptaminol. Znane są sposoby redukcji oksymu 2-metylo-2-hydroksy-heptanonu-6 do 6-amino-2-metylo-heptanolu-2, prowadzone w katalizowanym niklem procesie chemicznym przy użyciu wodoru. Reakcje te prowadzi się w autoklawie, pod zwiększonym ciśnieniem do ok. 5,0 MPa, dozując okresowo wodór w czasie 6 do 8 godz. w temperaturze 328 - 338 K. W wyniku tej reakcji tworzy się jeden mol 6-amino-2-metylo-heptanolu-2 i jeden mol wody.

Tworząca się w procesie redukcji oksymu woda obniża wydajność reakcji, ponieważ następuje zmydlenie grupy iminowej sięgające nawet 50-60% w przeliczeniu na stechiometryczną ilość produktu /Houben-Weyl, tom X/4 str. 279/. Z 10 kg oksymu 2-metylo-2-hydroksy-heptanonu-6 otrzymuje się 5,7 do 6,1 kg 6-amino-2-metylo-heptanolu-2. Duża labilność 6-amino-2-metylo-heptanolu-2 w obecności wody i w podwyższonej temperaturze, stwarza możliwość reakcji ubocznych, rzutując jednocześnie na pogorszenie jakości finalnego wyrobu jakim jest chlorowodorek 6-amino-2-metylo-heptanolu-2. Zachodzi więc często konieczność powtórnej krystalizacji finalnego produktu zwłaszcza w przypadku przekroczenia 338 K w procesie redukcji.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 6-amino-2-metylo-heptanolu-2 przez redukcję wodorem roztworu oksymu 2-metylo-2-hydroksy-heptanonu-6 w alkoholu alifatycznym na katalizatorze niklowym, przy zwiększonym ciśnieniu i temperaturze. Istota wynalazku polega na tym, że do środowiska reakcji dodaje się sól o zdolności tworzenia hydratów, inertną w warunkach reakcji, korzystnie siarczyn sodowy, siarczan sodowy lub siarczan magnezowy.

Otrzymany roztwór 6-amino-2-metylo-heptanolu-2 po odfiltrowaniu przeprowadza się w chlorowodorek przez zakwaszenie kwasem solnym, a następnie krystalizuje z acetonu lub octanu etylu. Otrzymany związek stanowi podstawowy składnik leku o szerokim zastosowaniu, zwłaszcza w chorobach serca i układu krążenia. Okazało się, że jeżeli do procesu redukcji oksymu wprowadzi się wymienione sole, to uzyskuje się przesunięcie reakcji w kierunku tworzenia się produktu, ponieważ powstająca in statu nascendi woda przereagowuje z solami i wiąże się z nimi, tworząc hydraty. Tak prowadzony proces redukcji biegnie z około czterokrotnie większą szybkością tj. 90 - 120 min. w porównaniu do znanego sposobu redukcji oksymu 2-metylo-2-hydroksy-heptanonu-6, oraz z wyższą wydajnością o 15-20%, a co za tym idzie, z lepszą jakością produktu co wyraża się jednoplamowym chromatogramem cienkowarstwowym.

P r z y k ł a d I. Do autoklawu o pojemności roboczej 50 dm³ i ciśnieniu roboczym 5,0 MPa, wyposażonego w mieszadło, manometr i termometr ładuje się kolejno 5 dm³ metanolu, 2 dm³ niklu Raney'a, 10 kg oksymu 2-metylo-2-hydroksy-heptanonu-6, oraz 33 dm³ metanolu i na końcu 1,2 kg bezwodnego siarczynu sodowego, po czym zamyka się autoklaw i przepłukuje jego zawartość dwukrotnie wodorem ładując każdorazowo do 0,5 MPa. Po tej czynności hermetyzuje się autoklaw przez dokręcenie zaworu odprowadzającego wodór, uruchamia mieszadło i dozuje wodór do ciśnienia 5,0 MPa. Po upływie 10 minut następuje spadek ciśnienia w autoklawie do około 1,5 MPa a temperatura wzrasta do 300 - 310 K.

Ładowanie wodoru do autoklawu powtarza się kolejno 8-10 razy w czasie 60 - 90 minut, przy czym ciśnienie w autoklawie podnosi się każdorazowo do 5,0 MPa oraz aż do wzrostu temperatury medium reagującego do 358 K i stwierdzenia podczas 60 minut, że nastąpiło zahamowanie jej wzrostu lub nawet nastąpił niewielki, sięgający 1-3 stopni spadek, przy tym wysokim ciśnieniu 5,0 MPa. Kontynuując mieszanie zawartości autoklawu schładza się go do temperatury 298 - 303 K, po czym wyłącza się mieszanie i pozostawia masę poreakcyjną do odstania. Następnie odpuszcza się z autoklawu resztę wodoru i otwiera autoklaw w celu oddzielenia alkoholowego roztworu aminy od katalizatora i hydratu soli. Otrzymuje się 6,4 - 7,2 kg 6-amino-2-metylo-heptanolu-2.

P r z y k ł a d II. Postępując jak w przykładzie I jedynie zamiast bezwodnego siarczynu sodowego stosuje bezwodny siarczan magnezowy w ilości 1,2 kg otrzymuje się 6,2 - 7,1 kg 6-amino-2-metylo-heptanolu-2.

P r z y k ł a d III. Postępując jak w przykładzie I jedynie zamiast bezwodnego siarczynu sodowego stosując bezwodny siarczan sodowy w ilości 1 kg otrzymuje się 6,6 - 7,2 kg 6-amino-2-metylo-heptanolu-2.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

Sposób wytwarzania 6-amino-2-metylo-heptanolu-2 przez redukcję wodorem roztworu oksymu 2-metylo-2-hydroksy-heptanonu-6 w alkoholu alifatycznym na katalizatorze niklowym, przy zwiększonym ciśnieniu i temperaturze, z n a m i e n n y t y m, że do środowiska reakcji dodaje się sól o zdolności tworzenia hydratów, inertną w warunkach reakcji, korzystnie siarczyn sodowy, siarczan sodowy lub siarczan magnezu.