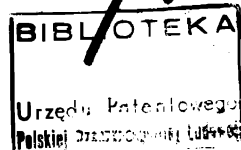


COsc 84/16.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47904

 Kl. 12 q, 1/01
 Kl. internat. C 07 c

Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa“*)

Łódź, Polska

Sposób wytwarzania N_1 -dwufenylo- N_2 -dwuetyloetylenodwuaminy oraz jej soli, zwłaszcza chlorowodorku

Patent trwa od dnia 19 listopada 1962 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania N_1 -dwufenylo- N_2 -dwuetyloetylenodwuaminy i jej soli zwłaszcza chlorowodorku, znanego jako środek o właściwościach antyhistaminowych i antyspazmolytycznych.

Znane jest wytwarzanie tej zasady (Chemisches Zentralblatt 1955 str. 5605) przez ogrzewanie dwufenyloaminy z chlorkiem dwuetyloaminoetylu i sproszkowanym wodorotlenkiem potasu w temperaturze 100°C i oczyszczenie otrzymanego produktu przez destylację w temperaturze 166–168°C przy ciśnieniu 7 mm Hg. Według innego sposobu (Chemisches Zentralblatt 1958 str. 801) zasadę tę otrzymuje się z N_1N_2 -dwufenylo- β -dwuetyloaminoetylouretanu wytworzonego na drodze reakcji dwufenyloaminy z fosgenem w środowisku ksyleny a następnie z dwuetyloaminoetanolem.

N_1N_2 -dwufenylo- β -dwuetyloaminoetylouretan ogrzewa się ze sproszkowaną miedzią w temperaturze 180–200°C i produkt reakcji poddaje destylacji w temperaturze 170–175°C przy ciśnieniu 2 mm Hg.

Te znane sposoby wykazują szereg niedogodności. Według pierwszego z nich otrzymuje się produkt o złej jakości wymagający dodatkowego oczyszczania, natomiast według drugiego sposobu proces jest uciążliwy ze względu na stosowanie fosgeny.

Niedogodności tych unika się w sposobie według wynalazku polegającym na poddawaniu reakcji dwufenyloaminy z amidkiem sodowym w środowisku benzenu a następnie traktowaniu tej mieszaniny reakcyjnej chlorkiem dwuetyloaminoetylu również w środowisku benzenu. Pierwszy etap procesu — mianowicie łączenie roztworu amidku z dwufenyloaminą — prowadzi się najpierw w temperaturze pokojowej a następnie w temperaturze wrzenia, następny

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest mgr Nikodem Iciek.

zas etap w temperaturze wrzenia mieszaniny. Otrzymany produkt po odwodnieniu oczyszcza się na drodze destylacji próżniowej a następnie przeprowadza w pożądaną sól np. chlorowodorek przez traktowanie chlorowodorem.

Korzystne jest stosowanie do procesu dwufenyloaminy wstępnie oczyszczonej przez krystalizację z lignoiny.

Poniżej podano przykład wyjaśniający bliżej istotę wynalazku jednak nie ograniczający jej.

Przykład. Krystalizacja technicznej dwufenyloaminy. Do 2-litrowej kolby okrągłodennej wprowadza się 220 g surowej dwufenyloaminy technicznej i 500 ml lignoiny. Zawartość kolby ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do rozpuszczenia się osadu, a następnie dodaje 4 g węgla aktywnego, utrzymuje roztwór przez 10 minut w stanie wrzenia i na gorąco sący się przez fałdowany sączek. Na drugi dzień otrzymany krystaliczny osad w postaci blaszek odsąca się, przemywa lignołą i suszy w eksykatorze próżniowym. Otrzymuje się 182 g czystej substancji o temperaturze topnienia 54°C.

N₁-dwufenylo-N₂-dwuetylo -etylenodwuamina. Do kolby Witta o pojemności 1,5 l z mieszadłem, chłodnicą zwrotną, wkraplaczem, umieszczonej na łaźni wodnej wprowadza się 26 g (0,66 mola) świeżego i sproszkowanego amidku sodu, 150 ml suchego benzenu i uruchamia się mieszadło.

W naczyniu płaskodennym rozpuszcza się 85 g (0,5 mola) czystej dwufenyloaminy w 250 ml suchego benzenu.

Do kolby, zawierającej amidek sodu w benzenie silnie mieszany, wkrapla się otrzymany roztwór dwufenyloaminy w temperaturze pokojowej w ciągu 40-tu minut. Po tym czasie zawartość kolby ogrzewa się i utrzymuje w temperaturze słabego wrzenia rozpuszczalnika w ciągu 3-ch godzin, ciągle mieszając.

Z produktu reakcji wydziela się obficie gazowy amoniak, a masa ciemnieje. Kiedy wydzielanie się amoniaku ustaje, wkrapla się do zawartości kolby roztwór 68 g (0,5 mola) świeżo destylowanego chlorku dwuetyloaminoetylowego w 150 ml suchego benzenu w ciągu jednej godziny, przy ciągłym mieszaniu masy reakcyjnej.

Przez cały czas wkraplania roztworu chlorku dwuetyloaminoetylowego należy utrzymywać zawartość kolby w stanie słabego wrzenia. Po tym czasie produkt reakcji ogrzewa się i miesza przy słabym wrzeniu rozpuszczalnika, w

ciągu 3-ch godzin. Po zakończonej reakcji odstawia się zawartość kolby do wystygnięcia.

Na drugi dzień do otrzymanego ciemnego roztworu ostrożnie wprowadza się 500 ml wody destylowanej, silnie mieszając, powstającą mieszaninę przenosi się do rozdzielacza i odstawia do dokładnego rozwarstwienia się. Dolną warstwę wodną wylewa się do kanału, a górną przenosi się do płaskodennego naczynia. Do wydzielonej warstwy benzenowej dodaje się 30 g bezwodnego siarczanu sodu i odstawia się na 24 godziny do wysuszenia.

Na drugi dzień osad odsąca się na lejku sitowym. Otrzymany przesącz przenosi się do kolby destylacyjnej i oddestylowuje się benzen pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały żółty olej destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, to jest przy 3–4 mm Hg w temperaturze = 180–185°C. Otrzymuje się około 115 g jasno-żółtego oleju, co stanowi 75% wydajności teoretycznej.

Chlorowodorek N₁-dwufenylo-N₂-dwuetylo-etylenodwuaminy. Do 1, l kolby ssawkowej wprowadza się 115 g otrzymanej z destylacji zasady i 600 ml suchego benzenu, zabezpiecza się przed wilgocią i wprowadza 15 g suchego chlorowodoru. Przez cały czas wprowadzania chlorowodoru kolbę chłodzi się w łaźni z lodem i solą kuchenną. Zawartość kolby odstawia się do następnego dnia w chłodnym miejscu.

Na drugi dzień otrzymany osad odsąca się i przemywa oziębionym benzenem. Krystaliczny produkt suszy się w suszarce próżniowej. Otrzymuje się 118 g surowego produktu, który oczyszcza się przez krystalizację. W tym celu 59 g surowego produktu wprowadza się do 2 l kolby destylacyjnej i zalewa 1.500 ml suchego i oczyszczonego trójchloroetylenem. Zawartość kolby ogrzewa się na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną do rozpuszczenia się osadu, następnie dodaje 2 g węgla aktywnego, utrzymuje się w ciągu 5-ciu minut w stanie wrzenia i gorący roztwór sący się przez fałdowany sączek. Naczynie z przesączem zabezpiecza się przed wilgocią i światłem i odstawia do krystalizacji. Z przesączu wypadają długie igły. Na drugi dzień otrzymany osad odsąca się i przemywa trójchloroetylenem.

Otrzymany produkt w postaci lśniących igiełek o śnieżno-białej barwie suszy się w eksykatorze próżniowym bez dostępu światła. Otrzymuje się 45 g czystej substancji o temperatu-

rze topnienia 172–173°C. Z ługów pokrystalicznych można jeszcze uzyskać kilka gramów produktu, który należy przekrystalizować. Otrzymana substancja jest wrażliwa na działanie światła. Dlatego też roztwory w czasie krystalizacji należy chronić przed światłem, a gotową substancję przechowywać w ciemnym słoju ze szlifem. Przy dwukrotnej krystalizacji tego produktu z trójchloroetyleny otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 174–175°C.

Surowy produkt również można krystalizować z suchego benzenu. Na 1 g substancji bierze się do krystalizacji 40 ml benzenu. Z roztworu benzenowego krystalizują igły o temperaturze topnienia 172–173°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania N₁-dwufenylo-N₂-dwuetyloetyleno-dwuaminy oraz jej soli, zwłaszcza chlorowodoru, przez poddawanie reakcji dwufenyloaminy z chlorkiem dwuetyloaminoetylu, znamieny tym, że dwufenyloaminę ogrzewa się z amidkiem sodowym w środowisku benzenu, po czym do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się benzenowy roztwór chloru dwuetyloaminoetylu i ogrzewa w temperaturze wrzenia a otrzymany produkt oczyszcza przez destylację próżniową i ewentualnie przeprowadza w pożądaną sól, zwłaszcza chlorowodorek przez traktowanie chlorowodorem.

Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne
„Polfa“

Zastępca: mgr inż. Antoni Sentek
rzecznik patentowy