

URZĄD PATENTOWY



CO7c 89/00

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 18420.

Kl. 12 q, 32/21.

Aladar Skita
(Hannover, Niemcy)
i Fritz Keil
(Hannover, Niemcy).

Sposób otrzymywania aminoalkoholi.

Zgłoszono 11 czerwca 1929 r.

Udzielono 16 maja 1933 r.

Pierwszeństwo: 15 czerwca 1928 r. (Niemcy).

Z badań G. Mignonac'a (patent francuski Nr 529159) z prac Knopp'a i Oesterlin'a (porówn. Zeitschrift für physiol. Chem. 170, str. 186, 1927) jak również z prac Skita i współpracowników (Ber. der deutsch. chemischen Gesellschaft 59, str. 2683, 1926 i Annalen 453, str. 190, 1927), wiadomo, że przez działanie amonjakiem lub jego pochodniami, np. pierwszorzędnymi lub drugorzędnymi alifatycznymi lub aromatycznymi aminami, jak np. metyloaminą, dwumetyloaminą, cykloheksyloaminą, aniliną na związki karbonylowe, np. aldehydy lub ketony, jak np. acetyloaldehyd, aceton, a-

cetofenon, benzaldehyd przy równoczesnej redukcji można wytwarzać aminy, np. dwucykloheksyloaminę lub drugorzędną -N-etylo butyloaminę. Dotychczas nie było jednakże wiadomem i trudno było przewidzieć, w jaki sposób reagowałyby dwuketony, oksyketony lub oksyaldehydy przy redukcji w obecności katalizatorów i równoczesnem dodawaniu amonjaku lub amin.

Stwierdzono obecnie, że dwuketony w wyżej podanych warunkach reagują w ten sposób, że tylko jedna grupa ketonowa przemienia się w grupę aminową lub podstawioną grupę aminową, zaś druga grupa

ketonowa ulega równocześnie redukcji na grupę alkoholową. Naprzykład przy redukcji acetyloacetonu w obecności cykloheksyloaminy powstaje *N*-cykloheksyloamino-(2)-pentanol-(4).

Następnie okazało się, że związki oksy- i polikarbonylowe przy zachowaniu swych grup wodorotlenowych dają się także przeprowadzić w aminoalkohole. Tak więc z oksyacetonu w obecności cykloheksyloaminy wytwarza się przy redukcji *N*-cykloheksyloamino (2)-propanol (1), z arabinozy otrzymuje się *N*-cykloheksyloarabinoaminę, a z mannozy *N*-cykloheksylomannaminę. Tą nową drogą otrzymane związki mogą znaleźć zastosowanie do celów leczniczych.

Jako katalizatory metalowe do katalitycznego uwodorniania według niniejszego wynalazku można stosować np. koloidalny roztwór platyny, nikiel strącony na porowatym kwasie krzemowym, palad lub platynę niekoloidalną strąconą na siarczanie baru.

Przykład I. 11.6 g oksyacetonu i 20 g cykloheksyloaminy poddaje się razem z koloidalnym roztworem platyny, zawierającym 1,2 g platyny i 2,5 g gumy arabskiej, katalitycznemu uwodornieniu pod ciśnieniem 3 atm w temperaturze 200°C. Po zaabsorbowaniu 2,7 l wodoru, ilości obliczonej do nasycenia podwójnego wiązania, proces uwodorniania jest skończony. Platynę wytrąca się po dodaniu 40 cm³ stężonego kwasu solnego przy ogrzewaniu. Po usunięciu składników niezasadowych przez wstrząsanie z eterem, wydziela się zasadę z roztworu przesyconego węglanem potasu. Otrzymany aminoalkohol, *N*-cykloheksyloamino-(2)-propanol (1), destyluje pod ciśnieniem 13 mm w temperaturze 116 — 117°C.

Przykład II. 20 g acetyloacetonu i 40 g cykloheksyloaminy poddaje się, po dodaniu koloidalnego roztworu platyny, zawierającego 2,3 g platyny i 3 g gumy arabskiej, oraz 3 cm³ stężonego kwasu solnego, katalitycznemu uwodornieniu przy 3 atm nadciśnienia w temperaturze 20°C. Po zużyciu 7,2 l wodoru proces uwodornienia jest skończony. Po dalszej przeróbce, jak opisano w przykładzie I, otrzymuje się aminoalkohol, *N*-cykloheksyloamino-(2)-pentanol-(4), o temperaturze wrzenia 123 — 125°C (przy 13 mm ciśnienia).

Przykład III. 15 g arabinozy i 10 g cykloheksyloaminy poddaje się razem z koloidalnym roztworem platyny, zawierającym 1,1 platyny i 3 g gumy arabskiej, katalitycznemu uwodornieniu w temperaturze 20°C przy nadciśnieniu 3 atm. Zostaje pochłonięta ilość wodoru potrzebna do nasycenia podwójnego wiązania. Po wytrąceniu platyny z roztworu reakcyjnego przez ogrzanie z kwasem solnym otrzymuje się w przesączu po oddzieleniu platyny przez wysolenie solą kuchenną aminoalkohol, *N*-cykloheksyloarabinoaminę, jako taki lub w postaci jego chlorowodoru. Związek przekrystalizowany z alkoholu etylowego posiada punkt topliwości 135 — 137°C.

Przykład IV. 18 g mannozy i 10 g cykloheksyloaminy poddaje się razem z koloidalnym roztworem platyny w charakterze katalizatora, zawierającym 1 g platyny i 2 g gumy arabskiej, uwodornieniu w temperaturze 20°C przy nadciśnieniu 3 atm, przyczem zostaje pochłonięta w przybliżeniu ilość wodoru potrzebna do nasycenia podwójnego wiązania. Po wytrąceniu platyny przez ogrzanie cieczy reakcyjnej wysala się solą kuchenną aminoalkohol, *N*-cykloheksylomannaminę, poczem wytrąca się go z roztworu alkoholowego roztworem alkoholowym kwasu solnego w postaci chlorowodoru o punkcie topliwości 165° — 167°C.

Przykład V. 23 g benzilu, rozpuszczonego w 110 cm³ alkoholu i 15 g 35% roztworu metyloaminy, poddaje się, po dodaniu 1 cm³ stężonego kwasu solnego i koloidalnego roztworu platyny, zawierającego 1,2 g platyny i 3 g gumy arabskiej jako katalizator, katalitycznemu uwodornieniu przy 3 atm nadciśnienia w temperaturze 20°C. Po zużyciu 7,2 l wodoru proces uwodornienia jest skończony. Po dalszej przeróbce, jak opisano w przykładzie I, otrzymuje się aminoalkohol, *N*-cykloheksyloamino-(2)-pentanol-(4), o temperaturze wrzenia 123 — 125°C (przy 13 mm ciśnienia).

Przykład V. 23 g benzilu, rozpuszczonego w 110 cm³ alkoholu i 15 g 35% roztworu metyloaminy, poddaje się, po dodaniu 1 cm³ stężonego kwasu solnego i koloidalnego roztworu platyny, zawierającego 1,2 g platyny i 3 g gumy arabskiej jako katalizator, katalitycznemu uwodornieniu przy 3 atm nadciśnienia w temperaturze 20°C. Po zużyciu 7,2 l wodoru proces uwodornienia jest skończony. Po dalszej przeróbce, jak opisano w przykładzie I, otrzymuje się aminoalkohol, *N*-cykloheksyloamino-(2)-pentanol-(4), o temperaturze wrzenia 123 — 125°C (przy 13 mm ciśnienia).

talizatora, uwodornieniu w temperaturze 20°C przy 3 atm nadciśnienia. Obliczona ilość wodoru do nasycenia dwóch podwójnych wiązań zostaje pochłonięta w ciągu niespełna 2 godzin. Platynę wytrąca się, ogrzewając z kwasem solnym i odsącza wraz z powstałą hydrobenzoiną. Po odparowaniu przesącza alkaliczuje się go i przesącza powstały aminoalkohol, topnieje on przy 135°C i wrze pod ciśnieniem 20 mm przy 196 — 199°C. Chlorowodorek 1,2-dwufenylo-2-*N*-metyloamino-etanolu (1) po przekrystalizowaniu z wodą posiada punkt topliwości 250°C.

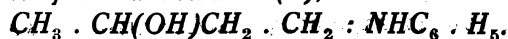
Przykład VI. 15 g acetylobenzoylu i 15 g 35% roztworu jednometyloaminy poddaje się, po dodaniu 2 cm³ stężonego kwasu solnego i koloidalnego roztworu platyny (zawierającego 1,5 g platyny i 3 g gumy arabskiej), jako katalizatora, uwodornieniu w temperaturze 20°C i przy 3 atm nadciśnienia. Po $\frac{3}{4}$ godziny obliczona ilość wodoru do nasycenia dwóch podwójnych zostaje pochłonięta. Wytrąconą na ciepło zapomocą kwasu solnego platynę odsącza się, a z zalkalizowanego przesącza wytrąca się aminoalkohol, dl-efedrynę, który wrze pod ciśnieniem 12 mm przy temp. 135 — 138°C i wykazuje punkt topliwości 75 — 76°C. Chlorowodorek 1-fenylo-2-*N*-metyloamino-propanolu (1) dl-efedryna wykazuje po przekrystalizowaniu z alkoholu punkt topliwości 184° — 185°C.

Przykład VII. 10 g acetyloacetonu i 15 g 33% roztworu dwumetyloaminy poddaje się razem z koloidalnym roztworem platyny, zawierającym 0,8 g platyny i 1,5 g gumy arabskiej, uwodornieniu w temperaturze 20°C i przy 3 atm nadciśnienia. Po wchłonięciu mniej więcej ilości wodoru obliczonej do nasycenia dwóch podwójnych wiązań proces uwodornienia jest skończony. Platynę wytrąca się przez ogrzanie cieczy reakcyjnej z 20 cm³ stężonego kwasu solnego i odsącza. Przesącza odparowuje się w próżni, rozpuszcza w małej ilości wo-

dy i wyciąga eterem. Z roztworu następnie zalkalizowanego wyciąga się eterem aminoalkohol. Otrzymany 2-*N*-dwumetyloaminopentanol (4), wrze pod ciśnieniem 12 mm w temperaturze 61° — 63°C. Punkt topnienia chlorowodorku tego związku znajduje się w temperaturze 115° — 116°C.

Przykład VIII. 10 g acetyloacetonu i 6 g aminoetanolu poddaje się po dodaniu 150 cm³ 1% koloidalnego roztworu platyny, katalitycznemu uwodornieniu w temperaturze 20°C i przy 3 atm nadciśnienia. Po wchłonięciu teoretycznej ilości 4,8 l wodoru, wytrąca się platynę przez ogrzanie cieczy reakcyjnej ze stężonym kwasem solnym i odsącza. Przesącza zagęszcza się znacznie w próżni i kilkakrotnie wstrząsa z eterem. Następnie przesyci się ługiem i wyciąga zasadę eterem. Po wysuszeniu i odparowaniu eteru otrzymuje się aminoalkohol o wzorze: $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$, jako olei ciagliwy o punkcie wrzenia 143° — 144°C (przy ciśnieniu 12 mm).

Przykład IX. 22 g aldolu i 23 g aniliny poddaje się po dodaniu jako katalizatora 100 cm³ koloidalnego roztworu platyny uwodornianiu katalitycznemu w temperaturze 20°C przy 3 atm nadciśnienia. Po zużyciu nieco więcej, aniżeli obliczonej do nasycenia dwóch podwójnych wiązań ilości wodoru proces uwodornienia jest skończony. Po wytrąceniu platyny przez ogrzanie cieczy reakcyjnej z kwasem solnym i po przesączeniu, stęża się znacznie kwaśny przesącza w próżni, wstrząsa z eterem i następnie silnie alkaliczuje. Wytrąconą niejednorodną mieszaninę zasad poddaje się frakcjonowanej destylacji. Główna ilość destyluje pod ciśnieniem 8 mm przy temperaturze 158° — 160°C, przyczem uprzednio destyluje jako przedgon anilina i mała ilość produktu pośredniego. Analiza wykazuje, że jest to główny produkt destylacji 4-fenylo-aminobutanol (2), o wzorze:



Otrzymany aminoalkohol jest w stanie czystym ciałem stałym i daje się otrzymać łatwo z eterowego roztworu w dużych kryształach, w kształcie płytek, o punkcie topliwości 59° — 60°C .

Przykład X. 15 g *p*, *p'*-dwu-metoksybenzylu, rozpuszczonego w 60 cm^3 alkoholu i 60 cm^3 eteru, poddaje się, po dodaniu 10 cm^3 33% roztworu metyloaminy, 50 cm^3 2% koloidalnego roztworu platyny jako katalizatora i 1 cm^3 stężonego kwasu solnego, uwodornieniu przy 3 atm nadciśnienia w temperaturze 20°C . Po zużyciu ilości wodoru, obliczonej do nasycenia dwóch podwójnych wiązań, wytrąca się platynę przez ogrzanie cieczy reakcyjnej z kwasem solnym i odsącza razem z częścią wytrąconych niezasadowych produktów uwodornienia. Z przesączu po odparowaniu otrzymuje się chlorowodorek 1,2-dwu-*p*-metoksyfenilo-2-*N*-metyloaminoetanolu (1). Po przekrystalizowaniu z małej ilości alkoholu otrzymany związek wykazuje punkt topliwości 210° — 212°C .

Przykład XI. 10 g acetylobenzoylu i 15 g 33% metyloaminy, rozpuszczonego w 70 cm^3 96% alkoholu, poddaje się w obecności 8 g 16% katalizatora z niklu (nikiel strącony na porowatym kwasie krzemowym) uwodornianiu pod ciśnieniem 50 atm wodoru. Pochłanianie wodoru, rozpoczynające się już w temperaturze 20°C , osiąga w temperaturze 40° — 50°C prawie wartości teoretyczne. Nikiel zostaje odsączony i przeemyty eterem. Po zakwaszeniu przesączu wyparowuje się silnie roztwór i wyciąga eterem celem usunięcia kwaśnych składników. Składniki zasadowe wytrąca się potażem żrącym i pochłania eterem. Po wysuszeniu i odparowaniu eteru pozostaje zasadowy olej, który przy destylacji daje oprócz mniej wysoko wrzących produktów destylat o temperaturze wrzenia 127° — 131°C .

Z tej frakcji wytrąca się w roztworze eterowym zapomocą alkoholowego kwasu

solnego chlorowodorek, który się szybko zestala i po przekrystalizowaniu z alkoholu metylowego topnieje przy 186°C .

Mieszany punkt topnienia z efetoniną nie wykazywał żadnej depresji. Z chlorowodoru wytrącono zapomocą ługu potasowego zasadę, którą wyciągnięto eterem. Po wysuszeniu i odparowaniu eteru pozostała substancja, która po przekrystalizowaniu z ligroiny topnieje w 76°C i z syntetycznie wytworzoną *dl*-efedryną nie wykazuje żadnej depresji punktu topnienia.

Przykład XII. 15 g acetylobenzoylu poddaje się po dodaniu 10 cm^3 33% roztworu metyloaminy, $6,7\text{ cm}^3$ lodowatego kwasu octowego i 10 cm^3 wody w obecności koloidalnego roztworu platyny (przygotowanego z 60 cm^3 1% koloidu platyny, 10% kwasu platynochlorowodorowego i 10 cm^3 10% roztworu gumy arabskiej) uwodornianiu w temperaturze 20°C i pod nadciśnieniem 3 atm. Po pochłonięciu prawie 4 litrów wodoru, proces uwodorniania jest skończony. Platynę wytrąca się kwasem solnym, a z przesączu otrzymuje, oprócz wielu składników niezasadowych około 3 g zasady o temperaturze wrzenia 138° — 140°C . Przez oczyszczenie poprzez chlorowodorek o punkcie topliwości 184° — 186°C otrzymuje się *dl*-efedrynę o punkcie topnienia 76°C .

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób otrzymywania aminoalkoholi, znamienny tem, że związki oksykarbonylowe, polioksykarbonylowe lub polikarbonylowe poddaje się w obecności amonjaku lub jego pochodnych katalitycznemu uwodornieniu pod ciśnieniem.

Dr. Aladar Skita.

Dr. Fritz Keil.

Zastępca: Dr. inż. M. Kryzan,
rzecznik patentowy.