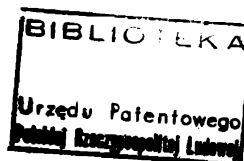




COAC 149/24



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 43197

Kl. 12 o, 23/03

SPOFA, Sdružení podniků pro zdravotnickou výrobu

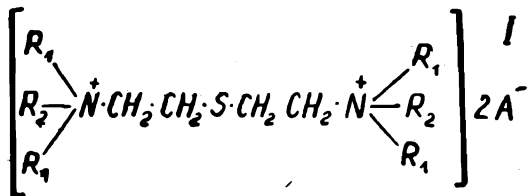
Praga, Czechosłowacja

Sposób wytwarzania bis-czwartorzędowych soli amoniowych siarczków alifatycznych

Patent trwa od dnia 3 czerwca 1958 roku.

Pierwszeństwo: 13 czerwca 1957 r. (Czechosłowacja).

Wynalazek dotyczy nowego sposobu wytwarzania bis-czwartorzędowych soli amoniowych siarczków alifatycznych o wzorze ogólnym

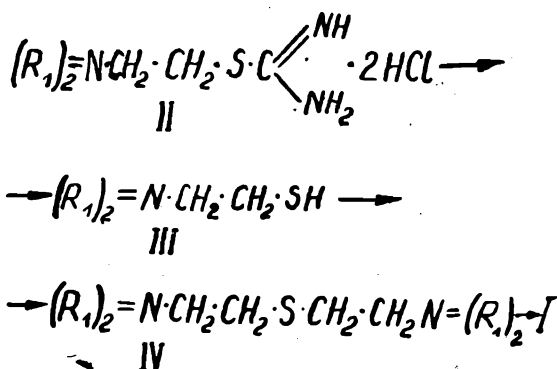


w którym R_1 i R_2 oznaczają niskocząsteczkowe reszty alkilowe, a A oznacza jednowartościowy anion, np. anion chlorowcowy. Związki tej grupy odznaczają się wybitnym działaniem ganglioplegicznym i przeciwcisnieniowym przy małej toksyczności (J. Fakstorp, J. G. A. Pedersen, Acta Pharmacol. Toxicol. 10, 7, 1954) i mogą

znaleźć zastosowanie przy leczeniu pewnych postaci nadciśnienia.

Znane dotychczas sposoby (K. J. M. Andrews, F. Bergel, A. L. Morrison, J. Chem. Soc. 1953, 2998; A. Fakstorp, J. Christiansen, Acta Chem. Scand. 8, 346, 1954; M. Borovicka, M. Protiva, Chem. listy 48, 1374, 1954) otrzymywania wymienionych wyżej związków (I) wykazują przy przeprowadzeniu ich na skalę techniczną pewne niedogodności. Jako materiał wyjściowy służy chlorowodorek chlorku 2-dwualkiloaminoetyloizotioturonowego (II) który działaniem roztworu NaOH zostaje rozłożony i przeprowadzony w merkaptan 2-dwualkiloaminoetylowy (III), po czym sól sodową tego merkaptanu kondensuje się z chlorkiem 2-dwualkiloaminoetylowym. Otrzymany siarczek bis-/2-dwualkiloaminoetylu

(IV) przeprowadza się następnie przez przyłączenie halogenku alkilowego w odpowiednią bis-czwartorzędową sól amoniową (I).



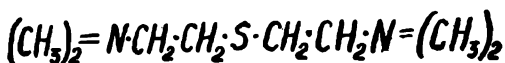
Proces otrzymywania wolnego merkaptanu 2-dwualkilaminoetylowego (III) jest uciążliwy i przebiega z bardzo małą wydajnością. Jest to prawdopodobnie spowodowane dużą nietrwałością tego związku, którą należy przypisać częściowo amfoterycznemu charakterowi (jednoczesna obecność kwasowej i zasadowej grupy w cząsteczce), a częściowo obecnością wrażliwej grupy merkaptanowej $-SH$, łatwo ulegającej utlenianiu tlenem powietrza do grupy dwusiarczkowej $-S-S-$.

Z tego samego powodu następujące po tym przeprowadzenie tego merkaptanu w siarczek (IV) przebiega również z niezadawalającą wydajnością. W ten sposób, otrzymano np. najważniejszy merkaptan, to znaczy merkaptan 2-dwumetyloaminoetylowy (III), $R_1 = CH_3$, z wydajnością 30 — 40% (Chem. listy 48, 1374, 1954), a następująca po tym kondensacja do siarczku (IV), ($R_1 = CH_3$) przebiega z wydajnością 60%. Badacze duńscy (Acta Chem. Scand. 8, 346, 1954) otrzymali ten sam merkaptan z wydajnością 31%, a wydajność produktu kondensacji (IV) wynosiła u nich 36,5%. Autorzy brytyjscy (J. Chem. Soc. 1953, 2998) otrzymali omawiany merkaptan metodą R. O. Clintona U. J. Salvadora, S. C. Laskowskiego i C. M. Sutura (J. A. Chem. Soc. 70, 950, 1948) z wydajnością 22%, a kondensację przeprowadzili z wydajnością 54%. Z danych tych wynika, że siarczek (IV), ($R_1 = CH_3$) można otrzymać z soli izotiuuroniovej (II) zależnie od metody otrzymywania, z wydajnością ogólną 11 — 21%.

Stwierdzono, że uzyskuje się znacznie wyższe wydajności, jeśli pominię się wyodrębnianie merkaptanu 2-dwuetyloaminoetylowego (III). Do hydrolizy soli izotiuuroniovej stosuje się najkorzystniej wodno-alkoholowy roztwór czterech równoważników wodorotlenku metalu alkalicznego. Hydroliza ta (zużycie dwóch równoważników wodorotlenku) przebiega już w temperaturze pokojowej i wytworzony merkaptan (III) zostaje bezpośrednio zobojętniony przez trzeci równoważnik wodorotlenku, z utworzeniem soli metalu alkalicznego. Otrzymany roztwór traktuje się następnie alkoholowym roztworem chlorowodoru chlorku 2-dwualkilaminoetylowego, przy czym zasada chlorku 2-dwualkilaminoetylowego zostaje uwolniona pod działaniem czwartego równoważnika wodorotlenku i zachodzi pożądana kondensacja do siarczku (IV). W celu zakończenia kondensacji mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia. Przez znaną przeróbkę mieszaniny reakcyjnej i destylację produktów otrzymuje się w czystej postaci siarczek (IV) z wydajności ponad 50%. Syntezę doprowadza się w znany sposób do końca przez przyłączenie do siarczku (IV) halogenku alkilu, przy czym jako rozpuszczalnik najlepiej jest stosować aceton.

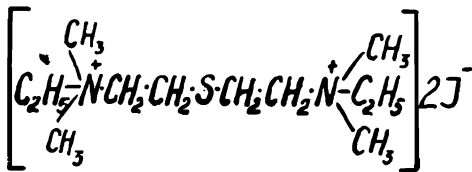
Przykład. Do roztworu 60 g wodorotlenku potasowego w 150 cm³ metanolu i 15 cm³ wody dodaje się mieszając 57 g chlorowodoru chlorku 2-dwumetyloaminoizotiuuroniovej, miesza mieszaninę w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej i pozostawia ją przez noc w spokoju. Następnego dnia dodaje się mieszając roztwór 38 g chlorowodoru chlorku 2-dwumetyloaminoetylowego w 100 cm³ metanolu i mieszaninę miesza najpierw w temperaturze pokojowej w ciągu jednej godziny, a następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej do wrzenia i gotuje w ciągu 5 godzin przy ciągłym mieszaniu. Po odstaniu się mieszaniny przez noc, odsąca się wydzielony chlorek potasowy i przemywa go kilkakrotnie metanolem. Połączone przesączy zagęszcza się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 200 cm³ wody i ekstrahuje eterem oleisty produkt. Wyciąg eterowy osusza się stałym wodorotlenkiem potasowym i odparowuje, po uprzednim przesączeniu. Przez destylację pozostałości pod zmniejszonym ciśnieniem otrzy-

muje się siarczek bis — (2-dwumetyloaminoetylowego) o wzorze:



z wydajnością 24 g (33%). Jego temperatura wrzenia pod ciśnieniem 12 mm Hg wynosi 93 — 98°C.

Do roztworu 91 g jodku etylu w 50 cm³ acetonu wkrapla się, mieszając, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 30 minut, roztwór siarczku bis — (2-dwumetyloaminoetylowego) w 130 cm³ acetonu, przy czym utrzymuje się temperaturę 20°C. Po jednogodzinnym mieszaniu pozostawia się mieszaninę reakcyjną w ciągu 24 godzin w spokoju. Następnego dnia ogrzewa się ją na łaźni wodnej do wrzenia i po 30 minutach znów pozostawia przez noc w spokoju. Wydzielony produkt odsącza się i przemywa 40 cm³ acetonu. Otrzymany prawie z teoretyczną wydajnością produkt można oczyścić przez przekrystalizowanie we wrzącym wodnym etanolu (stosunek ilościowy np. 33 g substancji, 90 cm³ etanolu i 12 cm³ wody). Otrzymany dwujodoetylan siarczku bis — (2-dwumetyloaminoetylu) o wzorze:

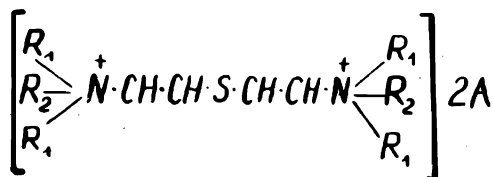


posiada temperaturę topnienia 276 — 277°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania bis-czwartorzędowych

solí amoniowych siarczków alifatycznych o wzorze ogólnym:



w którym R_1 i R_2 oznaczają niecząsteczkowe reszty alkilowe, a A oznacza jednowartościowy anion np. anion chlorowcowy przez działanie alkalią na chlorowoderek chlorku 2-dwualkiloaminoacetyloizotiurowniowego, kondensację soli otrzymanego merkaptanu 2-dwualkiloaminoetylowego z chlorkiem 2-dwualkiloaminoetylowym i przeprowadzenie otrzymanego siarczku bis — (2-dwualkiloaminoetylowego) działaniem halogenku alkilowego w odpowiednią bis — czwartorzędową sól amoniową, znamienny tym, że chlorowoderek chlorku 2-dwualkiloaminoacetyloizotiurowniowego poddaje się działaniu wodno-alkoholowego roztworu czterech równoważników wodorotlenku metalu alkalicznego, a otrzymany roztwór bez wyodrębniania merkaptanu 2-dwualkiloaminoetylowego, poddaje się znacznej przeróbce na bis — czwartorzędowe sole amoniowe.

SPOFA, Sdružení podniků pro
zdravotnickou výrobu

Zastępca: Mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy