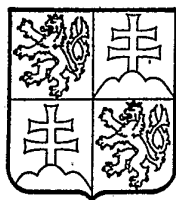


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

272 434

(11)

(13)

B1

(51)

Int. Cl.⁵
C 07 C 87/28

(21) PV 6942-88.U

(22) Přihlášeno 20 10 88

(40) Zveřejněno 14 05 90

(45) Vydáno 29 10 91

(75) Autor vynálezu HÁJÍČEK JOSEF ing. CSc., PRAHA,
HRBATA JIŘÍ Pharm Dr., OLOMOUC,
ŠTURC ANTONÍN ing.,
PIHERA PAVEL, PRAHA,
STROJIL LADISLAV, OLOMOUC,
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54)

Způsob výroby hydrochloridu 1-fenyl-2-
-methylaminopropanu

(57)

Hydrochlorid racemické formy i obou enantiomerů 1-fenyl-2-methylaminopropanu nachází použití jako důležitý chirální synthon ve výrobě biologicky aktivních látek. Tato sůl se nově vyrábí tak, že se hydrochlorid 1-fenyl-1-chlor-2-methylaminopropanu nejprve konvertuje pomocí octanu draselného na acetát, který se hydrogenolysuje na katalysátoru generovaném in situ z chloridu paladnatého a aktivního uhlí. Oba kroky se provádí v ethanolu nebo methanolu, katalysátoru je možno opakovaně použít při hydrogenolyse.

Vynález se týká způsobu výroby hydrochloridu 1-fenyl-2-methylaminopropanu.

Tato sůl je známá v racemické i opticky aktivní formě; nachází použití ve farmaci sama o sobě i jako důležitý meziprodukt výroby biologicky účinných látek.

Z literatury je známo několik způsobů výroby této soli. V nízkém výtěžku je ji možno získat redukcí efedrinu nebo pseudoefedrinu fosforem a kyselinou jodovodíkovou (Emde H.: Helv. Chim. Acta 12, 365 (1929), nebo redukcí hydrobromidu bromefedrinu zinkem v kyselém prostředí. Tato sůl je přístupná hydrogenací hydrochloridu efedrinu nebo pseudoefedrinu na paladiu v přítomnosti minerální kyseliny (Rosenmund K. W., Karg. E.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 75, 1850 (1942), dále U. S. 2243295 a Ger. 968545), nebo hydrogenací pseudoefedrin-*O*-sírové kyseliny (Emde H.: Helv. Chim. Acta 12, 365 (1929). Nevýhodou postupů je vysoká korozivnost prostředí (přítomnost silné minerální kyseliny), použití vysokých tlaků a teplot, a nutnost předem vyrábět hydrogenační katalysátor. S podobnými nevýhodami se setkává i hydrogenace solí chlor-efedrinu nebo -pseudoefedrinu na platině (Ger. 749809 a 767186). Chlor- nebo brompseudoefedrin je možno rovněž hydrogenovat na Pd/BaSO₄ (Emde H.: Helv. Chim. Acta 12, 365 (1929)) v přítomnosti octanu sodného. Tento postup má nevýhodu v použitém katalysátoru, který se nejdříve musí pracně připravit, a z něhož se po hydrogenaci obtížně regeneruje paladium.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob výroby podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se na roztok hydrochloridu 1-fenyl-1-chlor-2-methylaminopropanu v ethanolu nebo methanolu působí nejprve octanem draselným v tomtéž alkoholu, a potom vodíkem v přítomnosti zdroje paladiového katalysátoru v rozmezí tlaků 0,1 až 5 MPa.

Při provádění hydrogenace se jako zdroj paladiového katalysátoru používá s výhodou směs chloridu paladnatého a aktivního uhlí v ethanolu nebo methanolu. Přitom je výhodné po skončení hydrogenace vzniklý paladiový katalysátor odfiltrovat a bez ovlivnění výtěžnosti použít znovu při hydrogenaci dalších šarží chlorderivátu.

Při provádění postupu podle vynálezu je možno se stejně dobrým výsledkem použít hydrochloridu racemátu i obou enantiomerů výchozího aminu.

Při působení octanu draselného na hydrochlorid substrátu dochází k vyloučení málo rozpustného chloridu draselného z roztoku a k hydrogenaci se tudíž používá acetátu 1-fenyl-1-chlor-2-methylaminopropanu. Při jeho hydrogenolyse vznikající chlorovodík tvoří sůl s přítomným aminem a uvolňuje se kyselina octová. Celý postup se tedy realizuje za neutrálních až slabě kyselých podmínek. Po skončení hydrogenace se reakční směs zpracuje jednoduše tak, že se katalysátor odfiltruje a filtrát se zahustí ke krystalisaci.

Zjistili jsme, že hydrochlorid 1-fenyl-2-methylaminopropanu je možno vyrábět za ekonomicky výhodných a technologicky jednoduše realizovatelných podmínek.

Následující příklady pouze ilustrují, avšak nikterak neomezují obecnost způsobu výroby podle vynálezu.

Příklad 1

K míchané suspensi 22,0 g (0,1 mol) hydrochloridu (-)-chlorpseudoefedrinu v ethanolu (44 ml) se přidá během 5 minut roztok 10 g octanu sodného (90%ní) v 50 ml denaturovaného ethanolu. Po 1 h míchání se směs zfiltruje a pevná látka se promyje 10 ml ethanolu. Filtrát se předloží do autoklávu, přidá se směs 1,2 ml 40%ního roztoku chloridu paladnatého, 6 g Kolorexu K a 25 ml ethanolu (k vypláchnutí se použije 20 ml ethanolu) a hydrogenuje se za počátečního tlaku 2 MPa. Po ukončení spotřeby vodíku se reakční směs ještě 1 h míchá. Potom se katalysátor odfiltruje a promyje se 20 ml ethanolu. Spojené filtráty se krátce povaří, přidá se 0,2 g karborafinu, opět se krátce povaří a směs se zahorka zfiltruje. Filtrát se zahustí na objem cca 30 až 40 ml, nechá se zchladnout na 20 °C a potom stát 10 h při teplotě 5 °C. Vyloučené krystaly se odsají, promyjí se 10 ml předchlazeného ethanolu a vysuší se při 50 °C. Získá se 13,52 g, tj 72,9 % hydrochloridu (R)-(-)-1-fenyl-2-methylamino-

propanu s teplotou tání 170 až 174 °C a $d_4^{20} - 16,25^\circ$ (c 5.0; voda).

Příklad 2

Postupem podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se místo ethanolu použije methanolu a hydrogenace se provádí při tlaku 0,1 MPa, se z hydrochloridu ($\pm$)-1-fenyl-1-chlor-2-methylaminopropanu připraví hydrochlorid ($\pm$)-1-fenyl-2-methylaminopropanu ve výtěžku 67,9 %. Teplota tání soli leží v rozmezí 130,5 až 134 °C.

Příklad 3

Postupem podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se při hydrogenaci použije paladiového katalysátoru odfiltrovaného po skončení hydrogenolysy v příkladu 1, a hydrogenace se provádí za počátečního tlaku 5 mPa, se z hydrochloridu (+)-chlorpsudoefedrinu připraví hydrochlorid (S)-(+)-1-fenyl-2-methylaminopropanu ve výtěžku 74,1 %. Sůl má teplotu tání 169,5 až 173 °C a specifickou otáčivost $[\alpha]_D^{20} + 16,3^\circ$ (c 5.0; voda).

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby hydrochloridu 1-fenyl-2-methylaminopropanu, vyznačující se tím, že se na roztok hydrochloridu 1-fenyl-1-chlor-2-methylaminopropanu v ethanolu nebo methanolu působí nejprve octanem draselným v tomtéž alkoholu, a potom vodíkem v přítomnosti zdroje paladiového katalysátoru v rozmezí tlaků 0,1 až 5 MPa.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako zdroje paladiového katalyzátoru používá směs chloridu paladnatého a aktivního uhlí v tomtéž alkoholu.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako zdroje paladiového katalyzátoru používá katalyzátoru odfiltrovaného po skončení hydrogenace z reakční směsi.