



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY
PATENTU TYMCZASOWEGO

148 486

Opis patentowy
przedrukowano ze względu
na zauważone błędy

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

Int. Cl.⁴ C07C 87/60
C07C 87/36

Zgłoszono: 87 10 29 (P. 268537)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 88 09 15

Opis patentowy opublikowano: 1990 01 31

Twórcy wynalazku: Mieczysław Adamus, Andrzej Roszkowski, Barbara Ziobro

Uprawniony z patentu tymczasowego: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „POLFA”,
Kraków (Polska)

Sposób wytwarzania chlorowodoru N-cykloheksylo-N-metylo-N-
-/2-amino-3,5-dwubromobenzylu/-aminy

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania chlorowodoru N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-amino-3,5-dwubromobenzylu/-aminy o wzorze 1.

Związek o wzorze 1 wykazuje działanie mukolityczne i wykrztuśne. Rozrzedza gęstą wydzielinę oskrzelową jednocześnie zmniejszając jej lepkość. Oczyszcza z wydzieliny i udrażnia drogi oddechowe, zwiększa ilość wyksztuszonej płwociny.

Z polskiego opisu patentowego nr 103 750 znany jest sposób wytwarzania chlorowodoru N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-amino-3,5-dwubromobenzylu/-aminy, w którym substancję wyjściową 3-bromo-2-nitro-toluen przeprowadza się w bromek 3-bromo-2-nitro-benzylu przy użyciu bromosukcymidu i nadtlenku benzoilu. Produkt reakcji po wykrystalizowaniu z eteru poddaje się kondensacji z N-metylocykloheksyloaminą. Uzyskaną N-cykloheksylo-N-metylo-2-nitro-3-bromobenzylloaminę rozpuszcza się w metanolu i redukuje przy użyciu Ni-Raneya, po czym otrzymaną N-cykloheksylo-N-metylo-2-amino-3-bromobenzylloaminę po przeprowadzeniu w sól addycyjną z kwasem, bromuje się i przeprowadza w chlorowodorek N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-amino-3,5-dwubromobenzylu/aminy za pomocą kwasu chlorowodorowego i eteru. Wydajność produktu końcowego w przeliczeniu na 3-bromo-2-nitrotoluen wynosi 45%–45,8%.

W opisaney wyżej metodzie reakcję bromku-3-bromo-2-nitrobenzylowego z N-metylocykloheksyloaminą prowadzi się w środowisku benzenu, w temperaturze wrzenia przez 5 godzin, po czym po oziębieniu, odsąca się wytrąconą sól, a przesącz ekstrahuje się wodą i suszy nad wyprażonym siarczanem magnezu, benzen oddestylowuje i otrzymuje surowy produkt, który przekrystalizowuje się z etanolu. Prowadzenie tej fazy zgodnie z polskim opisem patentowym nr 103 750 jest w skali przemysłowej bardzo uciążliwe.

Celem wynalazku jest uproszczenie sposobu wytwarzania chlorowodoru N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-amino-3,5-dwubromobenzylu/-aminy oraz uzyskanie wydajności końcowej w przeliczeniu na produkt wyjściowy 2-dwuacetylo-amino-5-bromotoluen rzędu ponad 70%.

Sposobem według wynalazku 2-dwuacetyloamino-5-bromotoluen poddaje się reakcji z N,N-1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiną i nadtlenkiem benzoilu, a uzyskany olej bromku 2-dwuacetylo-amino-5-bromobenzylowego o wzorze 2, po odsączeniu osadu 5,5-dwumetylohydan

toiny kondensuje się z N-metylocykloheksyloaminą stosując jako rozpuszczalnik etanol z dodatkiem bezwodnego węglanu potasu. Otrzymuje się N-cykloheksylo-N-metylo-N/2-dwuacetyloamino-5-bromobenzylloaminę o wzorze 3, która po hydrolizie kwasem solnym w środowisku etanolu przechodzi w chlorowoderek N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-amino-5-bromobenzyllo/-aminy o wzorze 4. Związek ten alkalizuje się i ekstrahuje chloroformem po czym bromuje się, a wydzielony produkt bromowania w całej masie reakcyjnej alkalizuje się i po ekstrakcji chloroformem rozpuszcza w etanolu, po czym traktuje się kwasem solnym i uzyskuje chlorowoderek N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-amino-3,5-dwubromobenzyllo/-aminy o wzorze 1.

Sposobem według wynalazku kolejne operacje syntezy prowadzi się bez ich wydzielania, stosując głównie jako rozpuszczalnik etanol co znacznie upraszcza prowadzenie procesu w skali produkcyjnej. Ponadto produkt końcowy uzyskuje się z wydajnością ponad 70% w stosunku do 2-dwuacetyloamino-5-bromotoluenu. Sposób według wynalazku bliżej ilustruje poniższy przykład.

Przykład. 27 g 2-dwuacetyloamino-5-bromotoluenu rozpuszcza się w 160 cm³ czterochlorku węgla, następnie dodaje się 14,25 g N,N-1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny oraz 1 g nadtlenku benzoilu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury wrzenia 79°C i utrzymuje w tej temperaturze do zakończenia reakcji bromowania. Zakończenie reakcji charakteryzuje się wytrąceniem osadu 5,5-dwumetylohydantoiny. Po odsączeniu osadu, odpędza się rozpuszczalnik, a pozostały olej w ilości 31,4 g (90%) będący bromkiem 2-dwuacetyloamino-5-bromobenzylowym rozpuszcza się 40 ml etanolu absolutnego i kondensuje z 10,1 g N-metylocykloheksyloaminy w temperaturze 80°C przez 4 godziny, z dodatkiem bezwodnego węglanu potasu i otrzymuje w postaci oleju N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-dwuacetyloamino-5-bromobenzyllo/-aminy w ilości 29,47 g (86%) N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-dwuacetyloamino-5-bromobenzyllo/-aminy poddaje się hydrolizie ogrzewając przez 4 godziny z 18% kwasem solnym, w tym samym co wyżej środowisku etanolu. Po schłodzeniu, wypada chlorowoderek N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-amino-5-bromobenzyllo/-aminy w ilości 25,28 g (98%) o temperaturze topnienia 215–216°C.

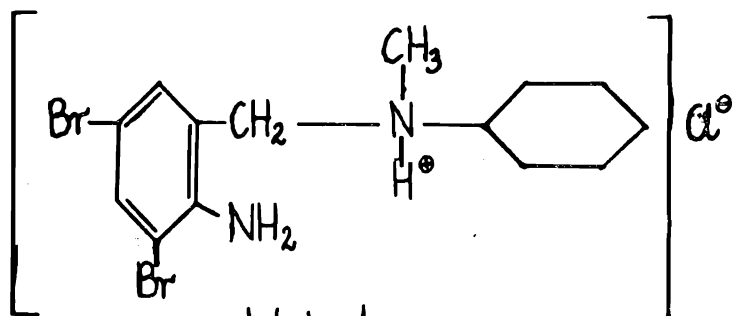
22,4 g chlorowodoru N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-amino-5-bromobenzyllo/-aminy alkalizuje się 10% ługiem sodowym do wartości pH 10 i ekstrahuje chloroformem. Ekstrat po osuszeniu siarczanem sodowym zagęszcza się i oleistą pozostałość rozpuszcza się w 400 cm³ kwasu octowego lodowatego i prowadzi bromowanie wkraplając 12,72 g bromu ciekłego rozcieńczonego w 80 cm³ kwasu octowego lodowego.

Po wkropleniu całość bromu mieszaninę ogrzewa się przez 2 godziny w temperaturze 60°C. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną zadaje się wodą, a następnie wyodrębnia się aminę przez alkalizację ługiem sodowym i ekstrakcję chloroformem.

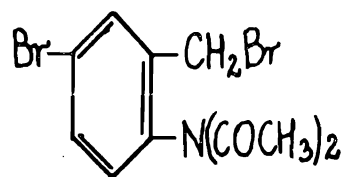
Po odpędzeniu chloroformu olej rozpuszcza się w etanolu i kwasem solnym wytrąca się surowy chlorowoderek N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-amino-3,5-dwubromobenzyllo/-aminy, który krystalizuje się z metanolu. Uzyskuje się 23,76 g czystego chlorowodoru o temperaturze topnienia 242–243°C. Wydajność produktu końcowego w stosunku do 2-dwuacetyloamino-5-bromotoluenu wynosi 73%.

Zastrzeżenie patentowe

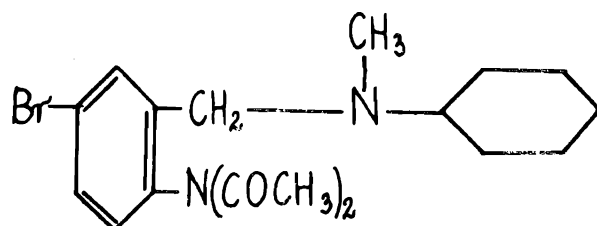
Sposób wytwarzania chlorowodoru N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-amino-3,5-dwubromobenzyllo/-aminy o wzorze 1, z n a m i e n n y t y m, że 2-dwuacetyloamino-5-bromotoluen poddaje się reakcji z N,N-1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiną i nadlenkiem benzoilu, a uzyskany bromek 2-dwuacetyloamino-5-bromobenzylowy o wzorze 2 kondensuje się z N-metylocykloheksyloaminą stosując jako rozpuszczalnik etanol z dodatkiem bezwodnego węglanu potasu i otrzymuje N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-dwuacetyloamino-5-bromobenzyllo/-aminy o wzorze 3, która po hydrolizie kwasem solnym w środowisku etanolu przechodzi w chlorowoderek N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-amino-5-bromobenzyllo/-aminy o wzorze 4, który alkalizuje się, ekstrahuje chloroformem i bromuje, a wydzielony produkt bromowania po alkalizacji i ekstrakcji chloroformem rozpuszcza się w etanolu i traktuje kwasem solnym uzyskując chlorowoderek N-cykloheksylo-N-metylo-N-/2-amino-3,5-dwubromobenzyllo/-aminy o wzorze 1.



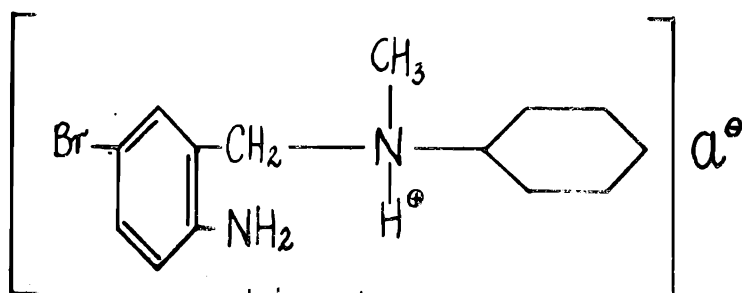
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4