

Warszawa, 22 czerwca 1935 r.

URZĄD PATENTOWY



C 07 d 15/18

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 21528.

Kl. 12 q, 25.

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc
(Paryż, Francja).

Sposób wytwarzania zasadowych pochodnych benzo-dwuoksanu.

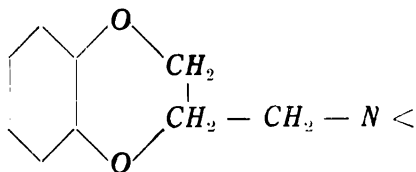
Zgłoszono 16 marca 1934 r.

Udzielono 18 maja 1935 r.

Pierwszeństwo: 19 maja 1933 r. dla zastrz. 1—3; 23 grudnia 1933 r. dla zastrz. 4 (Wielka Brytania).

Środki lecznicze, działające porażająco na układ nerwów sympatycznych, są stosunkowo nieliczne; dotychczas są w użyciu tylko dwa takie środki: johimbina i ergotamina. Obie te substancje są produktami naturalnymi i niewiele jest substancyj syntetycznych, posiadających te same właściwości fizjologiczne.

Wykryto, że zasadowe pochodne benzo-dwuoksanu o wzorze ogólnym:



w którym dwie wartościowości azotu mogą

być nasycone bądź jednym atomem wodoru i jednym alkylem, bądź też dwoma alkylami, bądź wreszcie dwuwartościowym rodnikiem węglowym takim, jak:



działają porażająco na układ nerwów sympatycznych, nie tylko znosząc działanie adrenaliny, lecz nawet wręcz je odwracając. Tak więc przez wstrzykiwanie tych zasad w postaci chlorowodoru albo siarczanu, lub w postaci jakiejkolwiek innej soli, nie tylko zapobiega się wywoływaniu przez adrenalinę podniesienia ciśnienia krwi, lecz nawet przeciwnie, wstrzykiwanie adrenaliny, wykonane wkrótce po wstrzyknięciu oma-

wianych zasad, powoduje znaczne obniżenie ciśnienia krwi.

Związki te otrzymuje się, traktując benzo-chloro-metylo-dwuoksan aminami. Benzo-chloro-dwuoksan można otrzymać w sposób następujący:

Przykład I. Przygotowuje się najpierw benzo-metylo-dwuoksan, ogrzewając w ciągu 2 godzin do 100°C w autoklawie:

- 110 g pyrokatechiny,
- 110 g epichlorohydryny,
- 56 g KOH i
- 100 g wody.

Powstały produkt reakcji wyciąga się eterem, przemywa rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym, roztwór eterowy osusza bezwodnym siarczanem sodowym, a następnie oddestylowuje eter i rozfrakcjonuje pozostałość. Otrzymuje się benzo-metylodwuoksan o punkcie wrzenia 160°C pod ciśnieniem 16 mm. Wydajność wynosi 60% ilości teoretycznej.

Benzo - metylo - dwuoksan przeprowadza się w benzo-chloro-metylo-dwuoksan w następujący sposób:

Ogrzewa się na łaźni solankowej, wrzącej w temperaturze 100°C, w ciągu 2 godzin:

- 165 g benzo-metylo-dwuoksanu,
- 80 g pirydyny i
- 120 g chlorku tionylu.

Wytworzoną mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody z lodem, wyciąga eterem, następnie roztwór eterowy przemywa się rozcieńczonym kwasem solnym i suszy, poczem oddestylowuje eter i rozfrakcjonuje pozostałość. Otrzymuje się benzo-(chlorometylo)-dwuoksan o punkcie wrzenia 132°C pod ciśnieniem 14 mm. Wydajność stanowi 77% ilości teoretycznej.

Przykład II. Można również epichlorohydrynę zastąpić 1,3-dwuchlorohydryną gliceryny oraz użyć wodorotlenku sodowego zamiast wodorotlenku potasu. W ten sposób unika się wytwarzania epichlorohydryny i można pracować pod ciśnieniem atmosferycznym.

Do przyrządu, zaopatrzonego w mieszadło i chłodnicę zwrotną, wprowadza się 1 kg pyrokatechiny, następnie po zastąpieniu azotem powietrza, zawartego w aparacie, wprowadza się roztwór 730 g wodorotlenku sodowego w 1820 g wody. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się łagodnie aż do rozpuszczenia się, następnie, utrzymując temperaturę cieczy = 60 — 70°C, wprowadza się małymi porcjami 1270 g 1,3-dwuchlorohydryny gliceryny i w ciągu 3 godzin ogrzewa do wrzenia, nie przerywając strumienia azotu.

Następnie zabieg się kończy, jak w poprzednim przypadku. Otrzymuje się benzo-metylo-dwuoksan o punkcie wrzenia 160°C pod ciśnieniem 17 mm.

Z benzo-chloro-metylo-dwuoksanu otrzymuje się pochodne aminowe według następujących przykładów.

Przykład I. Benzo-metyloamino-metylo-dwuoksan.

100 g benzo-chloro-metylo-dwuoksanu i 600 g 10%-owego benzenowego roztworu metylo-aminy ogrzewa się w autoklawie w ciągu 8 godzin do 120—125°C. Następnie wydzielone kryształy chlorowodoru metyloaminy odsącza się, wyciąga zasadę rozcieńczonym kwasem solnym, przemywa kwaśny roztwór eterem i wydziela wolną zasadę zapomocą wodorotlenku sodowego. Otrzymaną zasadę wyciąga się eterem, suszy, następnie oddestylowuje eter i rozfrakcjonuje pozostałość. Otrzymuje się benzo-(metyloamino-metylo)-dwuoksan o punkcie wrzenia 105—106°C pod ciśnieniem 0,75 mm. Wydajność stanowi 65% ilości teoretycznej. Chlorowodorek tej zasady (słabo rozpuszczalny w acetonie) wykazuje punkt topnienia 158—160°C.

Przykład II. Benzo-dwuetylamino-metylo-dwuoksan. Zasadę tę otrzymuje się, jak poprzednio, z tą różnicą, że zamiast metyloaminy stosuje się dwuetyloaminę. Otrzymuje się benzo-(dwuetyloaminometylo)-dwuoksan, który wrze w temperaturze 117—

118°C pod ciśnieniem 1,5 mm. Chlorowodorek tej zasady (dość rozpuszczalny w acetonie) topnieje w temperaturze 127°C.

Przykład III. Benzo-piperydino-metylo-dwuoksan.

200 g benzo-chloro-metylo-dwuoksanu,

188 g piperydyny i

2 g wody

ogrzewa się w autoklawie, w ciągu 8—10 godzin, w temperaturze 140—150°C. Następnie oddziela się benzo-piperydino-metylo-dwuoksan sposobem według przykładu I. Otrzymany benzo-piperydino-metylo-dwuoksan wrze w temperaturze 193°C pod ciśnieniem 17 mm. Wydajność stanowi 80—85% ilości teoretycznej. Chlorowodorek tej zasady jest niehygroskopijny, słabo rozpuszczalny w acetonie bezwodnym i alkoholu absolutnym. Sól ta krystalizuje z mieszaniny, złożonej z równych części obu rozpuszczalników wymienionych, w postaci płytek sześciokątnych, topniejących w 229—231°C; ma smak gorzki.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania zasadowych pochodnych benzo - metylo - dwuoksanu, zna-

mienny tem, że na benzo-(chlorowco-metylo)-dwuoksan działa się aminami.

2. Sposób według zastrz. 1, w zastosowaniu do otrzymywania benzo-(metyloaminometylo)-dwuoksanu, znamienny tem, że benzo-(chlorometylo)-dwuoksan doprowadza się do reakcji w autoklawie w temperaturze podwyższonej z roztworem metyloaminy w benzenie, oddziela otrzymany chlorowodorek zasady od chlorowodoru metyloaminy, uwalniając zasadę zapomocą wodorotlenku sodowego, i następnie frakcjonuje.

3. Sposób według zastrz. 1 w zastosowaniu do otrzymywania benzo-(dwyetyloaminometylo)-dwuoksanu, znamienny tem, że na benzo - (chlorometylo) - dwuoksan działa się dwuetyloaminą.

4. Sposób według zastrz. 1, w zastosowaniu do otrzymywania benzo-(piperydino-metylo)-dwuoksanu, znamienny tem, że na benzo-(chlorometylo)-dwuoksan działa się piperydyną.

Société
des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc.
Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.