



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent dodatkowy
do patentu _____

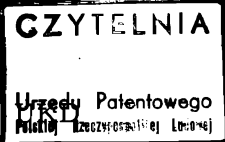
Zgłoszono: 04.V.1966 (P 114 403)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.X.1968

Kl. 12 o, 11

MKP C 07 C 84/28



Współtwórcy wynalazku: doc. dr Józef Mayer, mgr Barbara Staronkova
Właściciel patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne "Polf",
Kraków /Polska/

Sposób wytwarzania soli kwasów organicznych 2-(1,1-dwufenylopropylo-3-amino)1-fenylo-propanu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania soli kwasów organicznych 2-/1,1-dwufenylopropylo-3-amino/-1-fenylo-propanu.

Znany jest sposób wytwarzania 2-/1,1-dwufenylopropylo-3-amino/-1-fenylo-propanu polegający na kondensacji kwasu cynamonowego z benzenem wobec bezwodnego chlorku glinu, w wyniku czego otrzymuje się kwas dwufenylopropionowy który następnie przeprowadza się w ester etylowy, po czym redukuje ester sodem i alkoholem, a z kolei otrzymany alkohol dwufenylopropionowy przeprowadza się w bromek przy użyciu trójbromku fosforu. Bromek dwufenylopropionowy poddaje się reakcji z 1-fenylo-2-aminopropanem i uzyskuje końcowy produkt. Sposób ten jest nieekonomiczny ze względu na niską wydajność redukcji estru etylowego kwasu dwufenylopropionowego sodem i alkoholem, oraz ostatniej fazy, to jest kondensacji bromku dwufenylopropionowego z 1-fenylo-2-aminopropanem.

Niedogodności te usuwa sposób według wynalazku. Według wynalazku kwas 2,2-dwufenylopropionowy otrzymany na drodze kondensacji kwasu cynamonowego z benzenem w obecności bezwodnego chlorku glinowego, pod działaniem chlorku tionylu przeprowadza się w chlorek kwasu 2,2-dwufenylopropionowego. Surowy chlorek kwasu 2,2-dwufenylopropionowego przeprowadza się działaniem amoniaku w amid kwasu 2,2-dwufenylopropionowego, który odwadnia się chlorkiem tionylu i otrzymuje

2

2,2-dwufenylopropionitryl, a ten z kolei redukuje się wodorem wobec niklu Raney'a lub palladu na węglu i w obecności niewielkiej ilości ługu sodowego do 3,3-dwufenylopropyloaminy.

Przez wprowadzenie niewielkiej ilości ługu sodowego w trakcie redukcji 2,2-dwufenylopropionitrylu otrzymuje 3,3-dwufenylopropyloaminę czystą i wolną od zanieczyszczeń drugorzędową aminą bis-(3,3-dwufenylopropyloaminą).

Otrzymaną 3,3-dwufenylopropyloaminę poddaje się jednocześnie kondensacji z metylobenzylketonem i redukcji katalitycznej wodorem wobec niklu Raney'a i otrzymuje się zasadę (2-/1,1-dwufenylopropylo-3-amino/-1-fenylopropanu).

Sól organiczną wyżej otrzymanego związku wytwarza się poprzez zadanie zasady (2-/1,1-dwufenylopropylo-3-amino/-1-fenylopropanu) kwasem organicznym. Następnie po wydzieleniu soli w postaci kryształu, ługi pokrystaliczne zadaje się kwasem solnym, wytrąca 2-/1,1-dwufenylopropylo-3-amino/-1-fenylopropan w postaci chlorowodoru, który przeprowadza się w wolną zasadę i zadaje kwasem organicznym. Ten sposób postępowania zapewnia uzyskanie czystego preparatu z wydajnością rzędu 55% w stosunku do 3,3-dwufenylopropyloaminy.

Wydzielenie soli kwasów organicznych 2-/1,1-dwufenylopropylo-3-amino/-1-fenylopropanu może się również odbywać w ten sposób, że otrzymaną wolną zasadę 2-/1,1-dwufenylopropylo-3-amino/1-

-fenylopropanu przeprowadza się w całości w chlorowodorku, przez co następuje oczyszczenie produktu, a następnie otrzymany chlorowodorek prze-
rabia się jak to opisano wyżej w sól kwasu organicznego. Ten sposób wytwarzania soli pozwala na
otrzymanie produktu o wysokiej czystości.

Przykład. Do 97,5 g kwasu cynamonowego dolewa się bezwodny benzen w ilości 1028 g, mieszaninę ochładza się do temperatury 10°C i dozuje porcjami 194 g bezwodnego chlorku glinu. Następnie przy ciągłym chłodzeniu dodaje się 463 g stężonego kwasu solnego. Wydzielony osad sący się i przemywa. Otrzymany kwas 2,2-dwufenylopropionowy w ilości 134,8 g zalewa się 269,5 g chlorku tionylu po czym ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do temperatury 100°C, a następnie odpędza się nadmiar chlorku tionylu i otrzymuje surowy chlorek kwasu 3,3-dwufenylopropionowego, który rozpuszcza się w bezwodnym benzenie w temperaturze +5°C, nasyca gazowym amoniakiem i po odsączeniu i wysuszeniu osadu, otrzymuje się 117 g amidu kwasu 2,2-dwufenylopropionowego. Amid ten ogrzewa się z chlorkiem tionylu w ilości 136,4 g w temperaturze 100—105°C w ciągu 2½ godziny, następnie odpędza nadmiar chlorku tionylu i surowy produkt reakcji krystalizuje z metanolu.

Otrzymany 2,2-dwufenylopropionitryl w ilości 104 g rozpuszcza się w metanolu, dolewa roztwór wodorotlenku sodowego o stężeniu 1,38 g ługu sodowego w 2,75 mililitrach wody i dodaje katalizator Raney'a. Mieszaninę redukuje się wodorem pod ciśnieniem 100 atmosfer w temperaturze 110—125°C w ciągu 7 godzin, po czym odsąca się katalizator i przesącz destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem w atmosferze azotu. W wyniku tego otrzymuje się 3,3-dwufenylopropyloaminę w ilości 91 g, wrzącą w temperaturze 164—168°C/2mmHg, którą dodaje się do metanolowego roztworu metylobenzylketonu. Mieszaninę tę poddaje się redukcji wodorem w obecności niklu Raney'a pod ciśnieniem 100 atmosfer w temperaturze 105°C, a następnie po odsączeniu katalizatora i odpędzeniu metanolu pozostałość rozpuszcza się w eterze i dodaje 38,8 g kwasu mlekowego, po czym chłodzi się. Wykrystalizowany osad odsąca się i suszy, a następnie krystaliczne zagełszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i pozostałość zadaje się 50 mililitrami acetonu, a następnie ochładza i zakwasza 15 mililitrami stężonego kwasu solnego. Po ochłodzeniu osad odsąca

się, przemywa acetonem i otrzymuje po osuszeniu 31,2 g chlorowodorku 2-/1,1-dwufenylopropylo-3-amino/-1-fenylo-propanu. Otrzymany chlorowodorek zawieszają się w 60 mililitrach benzenu, alkali-
zuje roztworem ługu sodowego, wytrząsa przez dłuższy okres czasu, po czym warstwę benzenową oddziela się, warstwę wodną ekstrahuje benzenem, a następnie połączone ekstrakty benzenowe osu-
sza się za pomocą 5 g Na₂SO₄, sący i z przesączu odpędza benzen pod zmniejszonym ciśnieniem. Po-
zostałość rozpuszcza się w eterze i przy ciągłym mie-
szaniu dolewa 11 g kwasu mlekowego, a następnie pozostawia w lodówce w ciągu 12 godzin. Po tym czasie odsąca się wykrystalizowany osad, przemy-
wa go eterem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Łącznie otrzymuje się 100 g mleczanu 2-/1,1-dwufenylopropylo-3-amino/-1-fenylopropanu w po-
staci bezbarwnej krystalicznej substancji o tempe-
raturze topnienia 138—140°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania soli kwasów organicznych 2-/1,1-dwufenylopropylo -3-amino/-1-fenylopropanu na drodze redukcji 2,2-dwufenylopropionitrylu, następnej kondensacji uzyskanej 3,3-dwufenylopropyloaminy z metylobenzylketonem z równoczesną redukcją i przez przeprowadzenie otrzymanego 2-/1,1-dwufenylopropylo -3-amino/-1-fenylopropanu działaniem kwasu organicznego w sól, **znamienny tym**, że kwas 2,2-dwufenylopropionowy przeprowadza się najpierw w chlorek działaniem chlorku tionylu, następnie działaniem amoniaku w amid, który odwadnia się chlorkiem tionylu do 2,2-dwufenylopropionitrylu, po czym nitryl redukuje się wodorem w obecności małych ilości korzystnie 1—2% wagowych w stosunku do nitrylu ługu sodowego, wobec niklu Raney'a albo palladu osadzonego na węglu, a uzyskaną 3,3-dwufenylopropyloaminę poddaje się kondensacji z alkoholowym roztworem metylobenzylketonu i równocześnie prowadzi redukcję wodorem w obecności niklu Raney'a lub palladu osadzonego na węglu, po czym na uzyskany 2/1,1-dwufenylopropylo-3-amino/1-fenylopropan po ewentualnym przeprowadzeniu go w chlorowodorek i następnie przeprowadzeniu ługiem sodowym do wolnej zasady, działa się kwasem organicznym.

Dokonano jednej poprawki

