



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218535

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 05 10 81
(21) (PV 7286-81)

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 03 85

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 102/06
C 07 C 103/28

(75)

Autor vynálezu

ZATLOUKAL LUBOMÍR, DOLEŽAL JAROMÍR ing.,
NEUMANN OTA, PRAHA

(54) Způsob výroby 2[(4-aminobenzamido)-ethyl]diethylaminu

1

2

Vynález se týká způsobu výroby 2[(4-aminobenzamido)ethyl]diethylaminu aminolýzou ethylesteru kyseliny 4-aminobenzoové diethylaminoethylaminem v přítomnosti krystalického isopropylátu hlinitého, při teplotě 70 až 140 °C. Meziprodukt výroby klinicky užívaného antiarytmika.

Vynález se týká způsobu výroby 2[(4-aminobenzamido)ethyl]diethylaminu, výchozí látky pro přípravu chloridu 2[(4-aminobenzamido)ethyl]diethylamonného, používaného v léčebné praxi k terapii poruch srdeční funkce.

Známými způsoby se tato látka vyrábí redukcí nebo katalytickou hydrogenací nitro skupiny chloridu 2[(4-nitrobenzamido)ethyl]diethylamonného (R. Baltzly se spol., J. Am. Chem. Soc. 64, 2231, 1942). K redukcí bylo použito sirníku amonného (K. Ywaya se spol., Chem. Abstr. 48, 5218, 1954) nebo elektrolýzy (Y. Tashkida se spol., J. Pharm. Soc. Japan 73, 1969, 1953). Pro katalytickou hydrogenaci se používá jako katalyzátor Raneyův nikl (M. Jamazaki se spol., J. Pharm. Soc. Japan 73, 294, 1953, Chem. Abstr. 48, 2003, 1954) nebo Adamsův platínový katalyzátor, buď samotný nebo ve směsi s aktivním uhlím nebo kysličníkem hlinitým (čs. pat. spis č. 114 447).

Nevýhody těchto způsobů spočívají v náročné vícestupňové syntéze chloridu 2[(4-nitrobenzamido)ethyl]diethylamonného a ve výskytu hydrogenolytických reakcí, kterými je více méně provázena jak elektrolýtická redukce nebo katalytická hydrogenace amidů karboxylových kyselin za vzniku aldiminů, primárních či sekundárních aminů apod.

Jednoduchý způsob přípravy titulní sloučeniny chrání čs. autorské osvědčení číslo 171 927, jehož podstata spočívá v aminolýze ethylesteru kyseliny 4-aminobenzoové diethylaminoethylaminem v přítomnosti fenolátu hlinitého jako katalyzátoru. Získaný produkt reakcí s chlorovodíkem poskytne chlorid 2[(4-aminobenzamido)ethyl]diethylamonný.

Nevýhody tohoto způsobu spočívají v náročnosti přípravy fenolátu hlinitého a v přítomnosti určitého množství nezreagovaného hliníku, který je chemisorbovaným vodíkem aktivován pro jiné reakce než je žádaná aminolýza. Přítomnost produktů těchto reakcí se projeví v závěrečné fázi přípravy chloridu 2[(4-aminobenzamido)ethyl]diethylamonného vznikem barevných látek, což vede někdy ke znehodnocení celé náklady.

Tyto nevýhody odstraňuje způsob výroby 2[(4-aminobenzamido)ethyl]diethylaminu aminolýzou ethylesteru kyseliny 4-aminobenzoové diethylaminoethylaminem podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se aminolýza provádí v přítomnosti krystalického isopropylátu hlinitého, při teplotě 70 až 140 °C. Účelně se používá takového isopropylátu hlinitého, v němž přítomný nezreagovaný hliník byl deaktivován působením acetonu při teplotě varu.

Takto upravený isopropylát hlinitý lze pro způsob aminolýzy podle vynálezu používat bez náročné vakuové destilace, která by byla nutná pro odstranění zbytků nezreagovaného hliníku.

Způsob podle vynálezu je založen na známé vlastnosti isopropylátu hlinitého tvořit koordinací polymerní sloučeniny, jejichž stupeň polymerace se reverzibilně mění v závislosti na teplotě. Při zvyšování teploty nad 50 °C se isopropylát hlinitý mění z tetrameru v trimer a při opačném postupu vzniká z trimetru opět tetramer (V. J. Shiner se spol., J. Am. Chem. Soc. 85, 2318, 1963). Při způsobu podle vynálezu se vychází z předpokladu, že popsané změny jsou provázány vznikem monomerních či dimerních podílů isopropylátu hlinitého, které jsou schopny tvořit koordinační sloučeniny s jinými organickými látkami a reverzibilně je měnit při změně koordinace. Pro aminolýzu podle vynálezu se používá krystalický isopropylát hlinitý, který je tetramerem. S výhodou se používá isopropylát hlinitý nejdříve až po šesti dnech od přípravy.

Při provedení způsobu podle vynálezu se směs reakčních složek, tj. ethylesteru kyseliny 4-aminobenzoové, diethylaminoethylaminu a isopropylátu hlinitého, účelně zahřívá tak, aby se teplota z výchozích 70 °C rovnoměrně zvyšovala na 110 °C průběhem 8 hod. Takto vedenou reakcí se tetramerní isopropylát hlinitý mění v trimer a pravděpodobně v monomerní či dimerní podíly, které umožní aminolýzu dříve než se spojí v trimer, který je pro reakci inaktivní. Zvýšením teploty na 120 až 140 °C se posune reakční rovnováha ve prospěch amidu při současném oddestilování vzniklého ethanolu. Produktem reakce je 2[(4-aminobenzamido)ethyl]diethylamin, který se po rozkladu reakční směsi zředěným roztokem hydroxidu sodného (například v koncentraci 5 %) vyloučí v krystalické formě a který se reakcí s chlorovodíkem v ethanolu převádí na terapeuticky potřebný chlorid 2[(4-aminobenzamido)ethyl]diethylamonný.

Pro přípravu 0,92 g mol 2[(4-aminobenzamido)ethyl]diethylaminu se obvykle používá 1,0 g mol ethylesteru kyseliny 4-aminobenzoové, 1,15 až 1,25 g mol diethylaminoethylaminu a 0,3 až 0,4 g mol isopropylátu hlinitého.

Způsob podle vynálezu je technologicky jednoduchý, schopný reprodukce v provozním měřítku bez mimořádných nároků na zařízení a obsluhu.

Bližší podrobnosti vyplývají z následujícího příkladu provedení, který způsob podle vynálezu pouze ilustruje, ale nijak neomezuje.

Rozpuštěním 11 g hliníku v 96 g isopropylalkoholu za varu se připraví isopropylát hlinitý. Po rozpuštění hliníku se reakční směs refluxuje 1 hod. Po ochlazení na 50 °C se přidají 2,4 g acetonu, potom se reakční směs refluxuje 15 min. a nezreagovaný aceton a isopropylalkohol se oddestiluje. Získaný isopropylát hlinitý se zahřeje na 110 °C a odstaví ke krystalizaci po dobu 6 dnů. Přidá se k němu 165 g ethylesteru kyseliny 4-aminobenzoové a 140 g diethylami-

noethylaminu a reakční směs se za míchání zahřívá tak, aby se ze 70 °C zvyšovala teplota postupně za každou hodinu o 5 °C. Po 8 hod., kdy se dosáhne 110 °C, se teplota reakční směsi zvýší na 120 až 140 °C za současného oddestilování směsi ethanolu s diethylaminoethylaminem. Odparek se za

míchání přidá k roztoku 50 g hydroxidu sodného v 1000 ml vody. Po 2 hod. chlazení se vyloučí krystalický 2[[4-aminobenzamido]-ethyl]diethylamin, který se odfiltruje, promyje vodou a usuší. Výtěžek 215 g, tj. 90 % teorie.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2[[4-aminobenzamido]-ethyl]diethylaminu aminolýzou ethylesteru kyseliny 4-aminobenzoové diethylaminoethylaminem, vyznačující se tím, že se aminolýza provádí v přítomnosti krystalického

isopropylátu hlinitého, při teplotě 70 až 140 °C.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se používá isopropylátu hlinitého, v němž přítomný nezreagovaný hliník byl desaktivován působením acetonu při teplotě varu.