



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono 26.03.1975 (P. 179086)

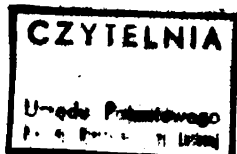
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 28.02.1976

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 91/26

Int. Cl.²
C07C 91/26



Twórcy wynalazku: Edward Walędziak, Hanna Rolak, Alicja Rączka,
Ryszard Palanowski

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania czwartorzędowych halogenków (2-hydroksyetylo)-trójalkiloamoniowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania czwartorzędowych halogenków (2-hydroksyetylo)-trójalkiloamoniowych. Niektóre z tych halogenków, np. chlorek (2-hydroksyetylo)-trójmetyloamoniowy, znajdują zastosowanie w lecznictwie lub stanowią produkty pośrednie w syntezie związków o działaniu leczniczym.

Znany sposób wytwarzania czwartorzędowych halogenków (2-hydroksyetylo)-trójalkiloamoniowych polega na reakcji tlenku etylenu i chlorku trójalkiloamoniowego w roztworze wodnym. Na przykład, w opisie patentowym niemieckim nr 2 115 094 podano metodę wytwarzania chlorku (2-hydroksyetylo)-trójmetyloamoniowego w sposób ciągły z tlenku etylenu i chlorku trójmetyloamoniowego w roztworze wodnym w temperaturze 30—100°C w zamkniętej aparaturze pod ciśnieniem atmosferycznym. Ze względu na znane palne i wybuchowe właściwości tlenku etylenu prowadzenie procesu z użyciem tego surowca wymaga specjalnych zabezpieczeń, co stanowi o dużych niedogodnościach metody.

Modyfikacją metody z użyciem tlenku etylenu jest sposób polegający na reakcji wolnej trójmetyloaminy z chlorohydryną etylenową (np. opis patentowy amerykański nr 2 623 901). Ze względu jednak na właściwości trójmetyloaminy (w warunkach normalnych gaz palny o bardzo nieprzyjemnym, przenikliwym zapachu), proces, zwłaszcza na większą skalę, musi być prowadzony w

2

specjalnie wydzielonych pomieszczeniach, wymaga specjalnych zabezpieczeń, więc ze względów technologicznych nie jest dogodny.

5 Spośród znanych metod najdogodniejszą wydaje się metoda polegająca na czwartorzędowaniu dwualkiloaminoetanolu halogenkiem alkilu. Według japońskiego opisu patentowego nr 64'1911 [C.A. 60, 14386/1964] czwartorzędowanie dwumetyloaminoetanolu gazowym chlorkiem metylu użytym w 10 dużym nadmiarze w roztworze benzenowym pod ciśnieniem atmosferycznym w niskiej temperaturze prowadzi do otrzymania chlorku (2-hydroksyetylo)-trójmetyloamoniowego z wydajnością około 96%. Reakcja czwartorzędowania dwualkiloaminoetanolu halogenkiem alkilu pod ciśnieniem atmo- 15 sferycznym zachodzi jednak powoli, co stwarza konieczność prowadzenia procesu w czasie kilkunastu godzin. Gdy reakcję prowadzi się z użyciem gazowego chlorku metylu, niezbędne jest 20 ciągle doprowadzanie tego reagenta do mieszaniny reakcyjnej, przy czym tylko część doprowadzanego gazu wchodzi w reakcję. Jest to przyczyną dużych strat chlorku metylu, który jako 25 gaz silnie trujący nie powinien być odprowadzany poza aparaturę, lub na zewnątrz, gdyż mogłoby się to przyczynić do zwiększenia zanieczyszczenia i zagrożenia środowiska.

30 Okazało się, że prowadzenie reakcji czwartorzędowania dwualkiloaminoetanolu halogenkiem alkilu pod ciśnieniem zwiększonym znacznie przy-

spiesza reakcję, dzięki czemu zużycie halogenku alkilu jest niemal całkowite. Prowadzenie procesu w zamkniętej aparaturze pod ciśnieniem 1,2—10 atmosfer pozwala na podwyższenie temperatury i związane również z tym parametrem zwiększenie szybkości reakcji. W tych warunkach można także prowadzić reakcję przy dużych stężeniach dwualkiloaminoetanolu w celu maksymalnego wykorzystania pojemności aparatury. Można nawet zastosować rozpuszczalnik, w którym halogenek alkilu jest słabo rozpuszczalny. W takim przypadku, np. przy prowadzeniu procesu w roztworze wodnym, korzystny wpływ na przebieg reakcji ma, jak stwierdzono, prowadzenie reakcji w obecności węgla aktywnego.

Według wynalazku dwualkiloaminoetanol poddaje się reakcji z halogenkiem alkilu przy podwyższonym ciśnieniu 1,2—10 atmosfer, w środowisku rozpuszczalnika rozpuszczającego dwualkiloaminoetanol, w temperaturze 0—130°C, zależnie od prężności pary użytego rozpuszczalnika, przy zastosowaniu bardzo niewielkiego nadmiaru czynnika czwartorzędowego.

Sposób ten umożliwia ilościowy przebieg reakcji w stosunku do dwualkiloaminoetanolu, w znacznie skróconym czasie, przy niewielkim zużyciu czynnika czwartorzędowego. Ponadto umożliwia odpowiedni dobór rozpuszczalnika pozwalający w zależności od potrzeby na wyodrębnienie produktu czwartorzędowania w formie krystalicznej lub skierowanie całej mieszaniny poreakcyjnej zawierającej sól czwartorzędową do dalszego przerobu. Bliskie teoretycznemu zużycie halogenku alkilu pozwala uniknąć zanieczyszczenia naturalnego środowiska.

Przykład I. Do autoklawu o pojemności 1 l wprowadzono 89 g (1 mol) 2-dwumetyloaminoetanolu i 250 ml izopropanolu, uruchomiono mieszadło, a następnie podłączono z butli stały dopływ gazowego chlorku metylu, który doprowadzano z taką szybkością, aby w autoklawie utrzymywało się ciśnienie około 5 atmosfer i temperatura 70—75°C (przy ogrzewaniu z zewnątrz). Po 1 godzinie odłączono dopływ chlorku metylu, odpowietrzono autoklaw i zawartość jego ochłodzono do temperatury 0°C. Otrzymany osad odsączono, przemyto niewielką ilością zimnego izopropanolu i wysuszono w temperaturze 120°C. Otrzy-

mano 133 g chlorku choline (95% wydajności), o temperaturze topnienia 310—312°C.

Przykład II. W autoklawie o pojemności 1 l umieszczono 135,5 g (1,5 mola) 2-dwumetyloaminoetanolu i 120 ml wody, po czym dodano 2 g węgla aktywnego. Następnie doprowadzano chlorek metylu z butli utrzymując w autoklawie ciśnienie około 5 atmosfer. Dopływ chlorku metylu przerwano, gdy pH mieszaniny reakcyjnej osiągnęło wartość 7. Odpowietrzono autoklaw. Mieszaninę reakcyjną przesączono. Otrzymany bezbarwny roztwór zawierający około 1,5 mola chlorku choline może być skierowany do dalszego przerobu. Chlorek choline w formie krystalicznej można uzyskać przez odparowanie wody do sucha.

Przykład III. W autoklawie umieszczono 117,2 g (1 mol) 2-dwuetyloaminoetanolu i 500 ml acetonu i postępowano jak w przykładzie I utrzymując mieszaninę reakcyjną w temperaturze 60—65°C. Po reakcji zawartość autoklawu ochłodzono do temperatury pokojowej, wydzielony osad odsączono. Otrzymano 150 g chlorku (2-hydroksyetylo)N-dwuetylo-N-metyloamoniowego (97,5% wydajności), o temperaturze topnienia 260—262°C.

Przykład IV. W autoklawie umieszczono 89 g (1 mol) 2-dwuetyloaminoetanolu i 500 ml czterochlorku węgla i postępując jak w przykładzie I przeprowadzono reakcję czwartorzędowania stosując w miejsce chlorku metylu bromek metylu i utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej w zakresie 65—70°C. Po reakcji mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej i odsączono wydzielony osad. Otrzymano 176,6 g bromku choline (96% wydajności) o temperaturze topnienia 297—298°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania czwartorzędowych halogenków (2-hydroksyetylo)-trójalkiloamoniowych przez reakcję dwualkiloaminoetanolu z halogenkiem alkilu, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się pod ciśnieniem 1,2—10 atmosfer, korzystnie około 5 atmosfer, w środowisku wodnym, korzystnie w obecności węgla aktywnego, w stosunku molowym reagentów 1:1,0—1,05, w temperaturze 50—120°C, po czym otrzymany roztwór ewentualnie odparowuje się do sucha.