

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46237

Kl. 12 q, 13
Kl. internat. C 07 c

Instytut Farmaceutyczny *)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania kwaśnego siarczanu β -fenyloetylohydrazyny

Patent trwa od dnia 16 grudnia 1960 r.

Kwaśny siarczan β -fenyloetylohydrazyny jest lekiem antydepresyjnym działającym jako inhibitor monoaminooksydazy. Otrzymywanie tego związku nie jest opisane, jednakże znane jest otrzymywanie chlorowodoru β -fenyloetylohydrazyny poprzez wolną zasadę. Sposób ten opisał E. Votacek i O. Leminger (Coll. Trav. Chim. Tchechosław. 4, 271, 1932). Chlorek β -fenyloetylowy kondensuje się z hydrazyną przez ogrzewanie w roztworze wodnoetanolowym. Następnie mieszaninę poreakcyjną zakwasza się stężonym kwasem solnym otrzymując mieszaninę chlorowodorów β -fenyloetylohydrazyny i nie przereagowanej hydrazyny przez wielostopniowe zateżnienie i filtrację kwaśnego roztworu. Z wytrąconej mieszaniny chlorowodorów eks-

trahuje się surowy chlorowodorek β -fenylohydrazyny za pomocą alkoholu etylowego, w którym chlorowodorek hydrazyny się nie rozpuszcza. Surowy chlorowodorek β -fenylohydrazyny otrzymany z wyciągu alkoholowego rozpuszcza się w wodzie, filtruje oraz rozkłada stężonym roztworem wodorotlenku potasowego w celu uwolnienia zasady β -fenyloetylohydrazyny. Zasadę ekstrahuje się eterem, a po odpędzeniu eteru destyluje w próżni. Tak otrzymaną zasadę przeprowadzano w chlorowodorek otrzymując produkt, który topnieje w szerokich granicach 102—171° C. Postępując w wyżej wymieniony sposób w celu otrzymania zasady można tę zasadę przeprowadzić w dowolną sól. Próby przeprowadzone przez twórców wynalazku dały tą drogą kwaśny siarczan o temperaturze topnienia 153—156°. W literaturze (Chemical Products 23, 126, 1960) podano temperaturę topnienia tego związku 164—168° C, przy czym nie podano w jaki sposób był on otrzymany.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są mgr inż. Andrzej Sacha i mgr Longin Małaśnicki.

Stwierdzono, że szerokie granice topnienia chlorku lub siarczanu β -fenylohydrazyny pochodzą przede wszystkim z nietrwałości zasady w postaci soli. β -fenyloetylohydrazyna rozkłada się samorzutnie i ulega utlenianiu pod wpływem powietrza. Wobec tego wszelkie sole otrzymane z wolnej zasady zawierają produkty uboczne. Następnie znaleziono, że kwaśny siarczyn nadaje się lepiej do krystalizacji niż chlorowodorek, że jest rozpuszczalny w bezwodnym metanolu na gorąco w przeciwieństwie do siarczanu hydrazyny. Sposób według wynalazku polega na przeprowadzeniu produktu kondensacji chlorku β -fenyloetylowego z hydrazyną w siarczany na rozdzielaniu siarczanów na podstawie różnicy rozpuszczalności w bezwodnym metanolu bez przejścia przez wolną zasadę.

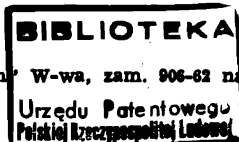
W sposób według wynalazku najpierw przeprowadza się kondensację w bezwodnym etanolu, utrzymując przy tym atmosferę beztlenową, co nie jest konieczne lecz wpływa korzystnie na wydajność i czystość produktu. Po odsączeniu z roztworu poreakcyjnego wytrąconego chlorowodoru hydrazyny, roztwór ten zadaje się kwasem siarkowym rozpuszczonym w bezwodnym etanolu czyli kwasem etylosiarkowym. Wytrąca się wówczas mieszanina siarczanów hydrazyny i β -fenylohydrazyny, co następuje prawie że ilościowo przy odpowiednim zażęczeniu przesączu. Po odsączeniu siarczanów i wysuszeniu przeprowadza się ich ekstrakcję wrzącym metanolem. Z metanolu otrzymuje się surowy kwaśny siarczan β -fenyloetylohydrazyny, który po jednorazowym przekrystalizowaniu w metanolu daje produkt o temperaturze topnienia $169-171^{\circ}\text{C}$ z wydajnością powyżej 20% w przeliczeniu na chlorek β -fenyloetylowy. Sądząc z wąskich granic temperatury topnienia produkt otrzymany w sposób według wynalazku przewyższa czystością produkt dotychczas otrzymywany.

Przykład. Roztwór 332 g chlorku β -fenyloetylowego i 190 g 80%-wej hydrazyny w 1,38 litra bezwodnego etanolu utrzymywano w temperaturze wrzenia w ciągu 12 godzin odcinając azotem dostęp powietrza. Z ostudzonej mieszaniny odsączono około 90 g wytrąconego chlorowodoru hydrazyny. Przesącz ochłodzono do temperatury 5°C i zadano kwasem etylosiarkowym otrzymanym z 498 g stężonego kwasu siarkowego i 464 g bezwodnego etanolu. Wytrąciła się mieszanina siarczanów, którą odsączono i wysuszono przy temperaturze do 40°C . Przesącz zagęszczono do 1/10 objętości, przy czym otrzymano dalszą ilość siarczanów, którą po odsączeniu wysuszono jak wyżej. Łącznie uzyskano 340 g suchej masy. Masę tę poddano parokrotnej ekstrakcji wrzącym bezwodnym metanolem. Po ochłodzeniu metanolu otrzymano pierwszą krystalizację produktu, a po znacznym zażęczeniu roztworu drugą krystalizację. Połączone osady przekrystalizowano z 1,5 litra metanolu i otrzymano 118 g czystego kwaśnego siarczanu β -fenyloetylohydrazyny, o temperaturze topnienia $169-171^{\circ}\text{C}$. Wydajność przeliczona na chlorek β -fenyloetylowy wyniosła 21,3%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwaśnego siarczanu β -fenyloetylohydrazyny przez kondensację chlorku β -fenyloetylowego z hydrazyną i wydzielenie kondensatu z mieszaniny poreakcyjnej, znamieny tym, że kondensację prowadzi się w roztworze bezwodnego etanolu, mieszaninę poreakcyjną chłodzi się i przesącza oraz zadaje kwasem etylosiarkowym w celu wytrącenia mieszaniny siarczanów, z której po odsączeniu i wysuszeniu ekstrahuje się bezwodnym wrzącym metanolem kwaśny siarczan β -fenyloetylohydrazyny.

Instytut Farmaceutyczny
Zastępca: mgr inż. Witold Hennel
rzecznik patentowy



ZG „Ruch” W-wa, zam. 906-62 nakład 100 egz.