

Opis wydano drukiem dnia 2 stycznia 1964 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47903

 Kl. 12 o, 14
 Kl. internat. C 07 c

Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Półfa”*)

Łódź, Polska

Sposób wytwarzania chlorowodoru estru dwuetyloaminoetylowego kwasu dwufenylooctowego

Patent trwa od dnia 11 października 1962 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania chlorowodoru estru dwuetyloaminoetylowego kwasu dwufenylooctowego, znanego środka o działaniu chemoterapeutycznym (Vegantina, Trazentin, Adiphenin, Diphacil, Spasmolytin).

Znane są różne sposoby wytwarzania tego związku. Według jednego z nich poddaje się kondensacji chlorek kwasu dwufenylooctowego z dwuetyloaminoetanolem w temperaturze około 120°C i produkt poddaje destylacji pod wysoką próżnią, a w końcu krystalizacji. Inny sposób polega na ogrzewaniu kwasu dwufenylooctowego z chlorowodorkiem chlorku dwuetyloaminoetylu w obecności węglanu potasowego w środowisku acetonu, wyodrębnieniu produktu reakcji z przesączu przez odparowanie rozpuszczalnika i ekstrakcję eterem, a w końcu oczyszczeniu przez destylację próżniową. Odmianą tych sposobów jest sposób polegają-

cy na ogrzewaniu estru metylowego kwasu dwufenylooctowego z dwuetyloaminoetanolem i destylacji próżniowej otrzymanego produktu reakcji.

Znany jest również sposób polegający na rozpuszczeniu kwasu dwufenylooctowego i chlorku dwuetyloaminoetylu w acetonie, oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem i ogrzewaniu pozostałości w ciągu kilku godzin w temperaturze 65—70°C. Powstający przy tym produkt reakcji rozpuszcza się w wodzie, zobojętnia kwasem solnym i ekstrahuje eterem nieprzereagowany kwas dwufenylooctowy. Wydzielony kwaśny roztwór wodny zobojętnia się roztworem sody i wydzieloną zasadę ekstrahuje eterem. Do warstwy eterowej wprowadza się roztwór chlorowodoru w etanolu i wytrąca produkt, który poddaje się jeszcze oczyszczaniu przez krystalizację z octanu etylu.

W końcu znany jest także sposób, według którego kwas dwufenylooctowy poddaje się

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest mgr Nikodem Iciek.

estryfikacji etanolem w środowisku benzenu wobec kwasu siarkowego z równoczesnym azeotropowym oddestylowaniem wody. Otrzymany ester po oczyszczeniu przez destylację próżniową ogrzewa się z dużym nadmianem dwuetyloaminoetanolu wobec sodu metalicznego w temperaturze 180°C a produkt reakcji poddaje destylacji próżniowej. Destylat w postaci oleju rozpuszcza się w suchym eterze i wprowadza do niego suchy chlorowódor, a w końcu otrzymany produkt przekrystalizowuje z octanu etylu.

Stwierdzono, że można otrzymać chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego kwasu dwufenylooctowego pomijając przy tym niedogodności znanych sposobów (stosowanie eteru, destylacja pod próżnią, prowadzenie procesu w wielu etapach), jeżeli kwas dwufenylooctowy podda się estryfikacji czystym chlorkiem dwuetyloaminoetylu w stosunku molowym, w środowisku organicznego rozpuszczalnika np., acetonu, octanu etylu, benzenu, toluenu w obecności węglanu potasowego. Proces estryfikacji prowadzi się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 60–100°C w ciągu 20–26 godzin przy ciągłym mieszaniu. Masę reakcyjną po ostudzeniu przesącza się — osad przemywa rozpuszczalnikiem takim jaki użyto do reakcji i połączone przesącze traktuje suchym chlorowodorem. Wydzielający się krystaliczny produkt, po przemyciu krystalizuje się z octanu etylu.

Przykład. Do trójszyjnej kolby 6-litrowej na łaźni wodnej, zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną, zabezpieczoną przed wilgocią, wprowadza się: 750 g kwasu dwufenylooctowego, 474 g świeżo destylowanego chlorku dwuetyloaminoetylu i 2.800 ml suchego octanu etylu. Po uruchomieniu mieszadła wprowadza się porcjami 700 g bezwodnego węglanu potasu i przez ogrzewanie doprowadza się masę reakcyjną do słabego wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną, zabezpieczoną rurką z chlorkiem wapnia przed wilgocią. Proces prowadzi się w ciągu około 5-ciu godzin przy ciągłym mieszaniu masy reakcyjnej i słabym wrzeniu rozpuszczalnika. Pod koniec kondensacji dodaje się 20 g węgla aktywnego, ogrzewa do wrzenia rozpuszczalnika w ciągu 10-ciu minut, a następnie odstawia do wystygnięcia. Oziębioną masę poreakcyjną przesącza się przez lejek sitowy, a osad przemywa się 3–4 razy octanem etylu. Przesącz łączy się i przygotowuje do dalszego procesu. Do chłodzonego silnie

przesączu wprowadza się wolno suchy chlorowódor. W czasie wprowadzania chlorowodoru wytrąca się krystaliczny biały produkt. Po wprowadzeniu 126 g suchego chlorowodoru produkt poreakcyjny odstawia się do dalszej krystalizacji, zabezpieczając przed wilgocią. Na drugi dzień osad przesącza się w suchym pomieszczeniu, ponieważ otrzymany chlorowódorek jest bardzo hygroskopijny, przemycia się go kilka razy octanem etylu, a następnie suszy w temperaturze około 30°C w suszarce próżniowej. Otrzymuje się około 1 kg surowego produktu.

Surowy produkt przekrystalizowuje się z octanu etylu, rozpuszczając 200 g surowej substancji w 2 l octanu etylu w kolbie ogrzewanej na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną, zabezpieczoną przed wilgocią. Do otrzymanego roztworu dodaje się 4 g. węgla aktywnego, ogrzewa w ciągu 10-ciu minut do wrzenia i gorący roztwór przesącza się przez fałdowany sączek. Z przesączu krystalizują igły. Po 24-ch godzinach krystaliczny produkt odsącza się i przemycia octanem etylu. Otrzymuje się około 165 g produktu o temperaturze topnienia 113–114°C, co stanowi około 70% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania chlorowodoru estru dwuetyloaminoetylowego kwasu dwufenylooctowego przez poddawanie reakcji kwasu dwufenylooctowego z chlorkiem dwuetyloaminoetylu, znamienny tym, że kwas dwufenylooctowy estryfikuje się czystym chlorkiem dwuetyloaminoetylu w stosunku molowym, w środowisku organicznego rozpuszczalnika w obecności węglanu potasowego a po zakończeniu reakcji masę reakcyjną przesącza się i do przesączu wprowadza suchy chlorowódor, przy czym wytrącający się surowy chlorowódorek estru poddaje się krystalizacji.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że proces estryfikacji prowadzi się w temperaturze 60–100°C pod chłodnicą zwrotną.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że jako rozpuszczalnik stanowiący środowisko reakcji stosuje się aceton, octan etylu, benzen lub toluen.

Łódzkie Zakłady
Farmaceutyczne „Półfa”

Zastępca: mgr inż. Antoni Sentek
rzecznik patentowy