

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5).

IZDAN 1 SEPTEMBRA 1940

PATENTNI SPIS BR. 15935

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, Basel, Švajcarska.

Postupak za dobijanje baznih estera.

Prijava od 13 jula 1939.

Važi od 1 oktobra 1939.

Naznačeno pravo prvenstva od 5 avgusta 1938 (Švajcarska)

Nadeno je, da se može doći do baznih estera, ako se aliciklične odnosno aril-aliciklične masne kiseline, odnosno njihovi kiselinski derivati sposobni za reakciju prevode u njihove bazne estere i ovi se u datom slučaju pretvaraju u njihove kvaternerne soli.

Dobijanje po postupku se izvodi pomoću po sebi poznatih metoda. Neka je pri tome ukazano na Houben-Weyl, Die Methoden der organischen Chemie, III izdanje, 2 sveska (1925), str. 640 i dalje. Mogu se n. pr. aliciklične odnosno aril-aliciklične masne kiseline odnosno njihovi derivati sposobni za reakciju, kao halogenidi, esteri, anhidridi, keteni i t. sl. pretvarati pomoću aminoalkohola, ili puštati da na gornje kiseline odnosno njihove soli utiču esteri aminoalkohola, koji su sposobni za reakciju. Ali se mogu i pomenute kiseline na po sebi poznat način prevoditi n. pr. u halogenalkanol-estere i ovi pretvarati pomoću amina.

Kao početne materije mogu se upotrebiti proizvoljne aliciklične odnosno aril-aliciklične masne kiseline, odnosno njihovi kiselinski derivati. Neka je n. pr. ukazano na Richter Anschütz, Chemie der Kohlenstoffverbindungen, 2. sveska, I polovina, (Leipzig 1935). Među alicikličnim odnosno aril-alicikličnim masnim kiselinama neka su pomenute n. pr.: dicikloheksil - masne kiseline, fenil - cikloheksil - masne kiseline, cikloheksenil - masne kiseline, cikloheksil - ciklopentil - masne kiseline, diklopentil - masne kiseline, hidronaftalin - masne kiseline i t. sl. Za pretvaranje mogu

biti upotrebljeni kako otvoreni tako i ciklični aminoalkoholi, kao i njihovi derivati sposobni za reakciju. Naročito neka budu ovde istaknuti azotom substituisani aminoalkoholi kao dialkilaminoalkanoli, piperidinoalkanoli, dialkaminocikloheksanoli, tropini kao i esteri takvih aminoalkohola sposobni za reakciju, kao n. pr. esteri poslednje pomenutih sa halogenovodoničnim kiselinama, arielsulfonskim kiselinama i t. sl. Pretvaranje po postupku se podesno preduzima u prisustvu rastvornih sredstava. U datom slučaju se radi u prisustvu kondenzacionih sredstava.

Taloženjem alkilhalogenida, alkilenhalogenida, estera arielsulfonskih kiselina, dialkilsulfata, arilalkilhalogenida mogu se na uobičajeni način dobijati kvaternarna amonijumova jedinjenja gore opisanih baznih estera.

Do sada poznati bazni esteri masno-aromatičnih karbonskih kiselina kao n. pr. atropin, skopolamin, dietilaminoetanol - ester difenil - sirćetne kiseline i drugi pri čuvanju njihovih soli u vodenom rastvoru pokazuju hidrolitičko cepanje. Na iznenađujući je način sada nadeno, da bazni esteri po pronalasku imaju znatno veću trajnost. Tako se može n. pr. sulfat dietilaminoetanol - estera dicikloheksil - sirćetne kiseline kao i hidro - hlorid dietilaminoetanol - estera penil - cikloheksil - sirćetne kiseline bez ikakvog raspadanja sterilizovati za vreme od deset časova, dok se naprotiv vodeni rastvori atropin-sulfata kao i hidrohlorida dietilaminoetanol - estera difenil - sirćetne kiseline već pri dužem sta-

janju pri običnoj temperaturi raspadaju znatno ali brže pri kuvanju. Dalje je posle iznenadujuće, da su i esteri po pronalasku farmakološki veoma aktivne substance. Ni na koji se način nije moglo predvideti, da će produkti po postupku imati spasmolitično dejstvo, pošto svi do sada poznati spasmolitički dejstvujući esteri pripadaju masnoaromatičnom redu.

Primer 1. — 22,4 dela dicikloheksil-sirćetne kiseline se pomoću tionilhlorida na poznat način prevode u kiseliniski hlorid a ovaj se pretvara pomoću 12 delova dietilaminoetanola. Po završenoj reakciji se dodaje ka reakcionoj masi vode, rastvora kalium karbonata i etera i snažno se muti. Etarski rastvor se pere vodom, suši i isparava preko kalium-karbonata. Tako se dobija ester 2-dietilaminoetanola dicikloheksil - sirćetne kiseline kao ulje sa tačkom ključanja $K_{p,2}$ 154—157°. Ovo ulje se rastvara u petrolnom etru i gasovita se hlorovodonična kiselina vodi preko rastvora. Pri tome se taloži so hlorovodonične kiseline koja se može prekrystalisati iz smeše alkohola i petrolnog etra. Tako se dobija hidrohlorid estera dietilaminoetanola dicikloheksil - sirćetne kiseline od F. 168—169°.

Ester dietilaminoetanola dicikloheksil-sirćetne kiseline obrazuje rodanid od F. 93—95°, nitrat od F. 102—104°, tartrat od F. približno 63° kao i fosfat od F. 112—114°, citrat od F. 155—158° i oksalat od F. 120—124°.

32 dela estera dietilaminoetanola dicikloheksil - sirćetne kiseline se zagreva sa 60 delova alilbromida u 500 delova sirćetnog estera za vreme od 3 časa do ključanja. Po hlađenju se filtrira. Tako dobiveni bromalilat od F. 152—153° može biti prekrystalisan iz acetona sirćetnog estera. Na sličan se način dobijaju n. pr. i sledeće kvaternerne soli estera dietil - aminostanola dicikloheksil - sirćetne kiseline:

brommetilat	F. 176—177,5°
brometil	F. 178—180°
brombenzil	F. 155—156°

Primer 2. — 218 delova fenil - cikloheksil - sirćetne kiseline (F. 149—150° dobivene n. pr. pomoću pretvaranja fenilacetonnitrila i cikloheksil - bromida u prisustvu natriumamida u benzolnom rastvoru i saponifikovanjem dobivenog fenil-cikloheksil-acetonitrila sa kakvom smešom sumporne kiseline i hlorovodonične kiseline), 135,5 delova hloretildietilamina i 200 delova kaliumkarbonata zagreva se za vreme od više časova u 800 delova sirćetnog estera, po tome se filtrira i u rastvor sirćetnog estera uvodi gasovita hlorovodonična kiselina.

Izdvađa se usisavanjem u skoro kvantitativnoj dobiti dobiveni hidrohlorid estera dietilaminoetanol fenil - cikloheksil - sirćetne kiseline od F. 145—147°.

Na sasvim sličan način može se na primer dobijati i ester dietilaminoetanol fenilne, cikloheksilne, propionske, ili buterne kiseline. Kiseline, koje se potrebuju kao početne materije se n. pr. dobijaju redukcijom estera difenilne, propionske odnosno buterne kiseline sa vodonikom u prisustvu n. pr. niklenih katalizatora i saponifikovanjem estera.

Na sličan se način dobijaju i banzi esteri diciklopentil - sirćetne kiseline, fenil - cikloheksenil - sirćetne kiseline, fenil - ciklopentenil - sirćetne kiseline i fenil - ciklopentil - sirćetne kiseline. Poslednje kiseline se mogu lako dobijati na pr. pomoću pretvaranja fenilacetonnitrila sa cikloheksenil - bromida, odnosno ciklopentinilbromidom i saponifikovanjem nitrila. Fenil - ciklopentil - sirćetna kiselina se dobija iz fenil - ciklopentenil - sirćetne kiseline uticajem blagih redukcionih sredstava.

Primer 3. — 22 dela fenil - cikloheksil - sirćetne kiseline, 17,5 delova hloretil - dietilamin - hidrohlorida i 35 delova kalium karbonata se zagreva u 300 delova sirćetnog estera 24 časa na vodenom kupatilu. Po tome se filtrira, rastvor se isparava i zaostatak od isparavanja se rastvara u eteru. Eterni rastvor se ispira vodom, suši preko kalium karbonata i isparava. Destilisanjem zaostataka se dobija ester dietilaminoetanola fenil - cikloheksil - sirćetne kiseline sa tačkom ključanja K_p 0,15 158° u skoro kvantitativnoj dobiti.

Ista se konačna materija dobija n. pr. i pomoću pretvaranja fenil - cikloheksil-sirćetne kiseline hloretildietilaminom u prisustvu kakvog indiferentnog rastvornog sredstva, kao n. pr. izopropilalkohola.

10 delova dietilaminoetanolestera fenil-cikloheksil sirćetne kiseline se ostavlja da sa 6 delova brommetila u 40 delova sirćetnog estera najpre stoji nekoliko časova u hladnoći i po tome pri sobnoj temperaturi. Posle izvesnog vremena se kristališe brommetilat od F. 174—179° u lepim kristalima.

Na sličan se način dobija n. pr. i ester piperidinoetanola, ester dietilaminobutanola, ester dialilaminoetanola, ester morfolin-etanola, etil - acetoksietil - aminoetanol - ester metil - propil - aminoetanolestera, dimetilaminocikloheksanol - ester fenil - cikloheksil - sirćetne kiseline, kao i kvaternerne soli ovih jedinjenja.

Primer 4. — 16 delova cikloheksil - sirćetne kiseline (dobivene redukcijom fenilne

sirćetne kiseline sa vodonikom u prisustvu kakvog platinskog katalizatora u rastvoru ledene sirćetne kiseline) se pomoću tionilhlorida na uobičajeni način pretvara u kiselinski hlorid i ovaj se pomoću 15 delova dietilaminoetanola pretvara pomoću zagrevanja. Po hlađenju se dodaje vode, kalijeve lužine i etera, muti se, pere se etarski rastvor vodom, suši se preko natrium sulfita i izgoni se etar. Zaostali dietilamino - etanol - ester cikloheksil - sirćetne kiseline obrazuju ulje sa tačkom ključanja K_{p15} 104° i hidrohlorid od F. 116—118°.

Na sličan se način dobija n. pr. i tropinester dicikloheksil - sirćetne kiseline, koji obrazuje hidrohlorid od F. 260—261°, tropinester - sulfat alfa - cikloheksil - hidrakrilne kiseline od F. 211—213° (alfa - cikloheksil - hidrakrilna kiselina se dobija n. pr. redukcijom tropa - kiseline sa vodonikom u prisustvu platine), hidrohlorid dietilaminoetanol - estera alfa, alfa - dicikloheksil - alfa - oksil - sirćetne kiseline od F. 189—191° (alfa, alfa-dicikloheksil - alfa - oksil - sirćetna kiselina od F. 143—144° može n. pr. biti dobijena pomoću katalitičke redukcije benzilne kiseline), dietilaminoetanolester alfa - fenil - alfa - cikloheksil - alfa - oksil - sirćetne kiseline, hidrohlorid skopinestera alfa - cikloheksil -

drakrilne kiseline od F. 209—212°, hidrohlorid dietilaminoetalolestera alfa - cikloheksil - alfa - propil - sirćetne kiseline od F. 106—108° (alfa - cikloheksil - alfa - propil - sirćetna kiselina može n. pr. biti spravljana pomoću katalitičke redukcije alfa - fenil - alfa - propil - sirćetne kiseline sa vodonikom u rastvoru ledene sirćetne kiseline u prisustvu platine), ester fenil - cikloheksil - sirćetne kiseline eggonin - metilestera, dietilaminoetanol - ester fenil - dimetilaminocikloheksil - sirćetne kiseline ili dietilaminoetanol - ester cikloheksil - dietilamino - etil - sirćetne kiseline (poslednje pomenute kiseline se n. pr. izvode (dobijaju) pretvaranjem fenil-acetonitrila sa dimetilaminocikloheksilbromidom odnosno dietilaminoetilhloridom u prisustvu natriumamida, saponifikovanjem nitrila i u datom slučaju redukcijom kiseline).

Patentni zahtev

Postupak za dobijanje baznih estera, naznačen time, što se aliciklično odnosno aril - aliciklične masne kiseline, odnosno njihovi kiselinski derivati, sposobni za reakciju, prevode u njihove bazne estere i ovi se u datom slučaju pretvaraju u njihove kvaternerne soli.

na bazne estere i amide masnih kiseline, koji sadrže nezasićena jezgra utiču redukcijom sredstva.

Zahtevanje po postupku nezasićenih jezgrih drugih jedinjenja vrši se po sili poznatim metodama. Neka je ukazano na Houben - Work, Die Methoden der organischen Chemie, III izdanje, 2. svezak (1955), str. 526 i dalje. Navode se korisno predozima redukcije katalitičkim putem, n. pr. pomoću platine kao katalizatora.

Kao početne materije mogu biti upotrebljeni proizvoljni bazni esteri i amidi masnih kiseline, koji sadrže nezasićena jezgra. Neka su ovde samo radi primera pomenuti bazni esteri i amidi n. pr. fenilnih masnih kiseline, naftalinskih - masnih kiseline i sl. Takve se početne materije dobijaju po poznatom postupku, neka se n. pr. ukazano na nemčki patent br. 561.060 i br. 621.899.

Do sada poznati bazni esteri masno - aromatičnih karbonskih kiseline kao n. pr. striglin, acopolamin ester, dietilaminoetanol - alfa - fenil - sirćetne kiseline i drugi dobijaju se obično njihovih soli u vodenom rastvoru hidrolitičkim razlaganje. Na iznenađujući je način sada nađeno, da su bazni esteri imaju znatno veću trajnost. Tako se može n. pr. sulfat dietilaminoetanol - estera dicikloheksil - sirćetne kiseline kao i hidrohlorid dietilaminoetanol - estera fenil - cikloheksil - sirćetne kiseline bez ikakvog raspadanja sterilizovati za vreme od 10 za-

pasadaja već pri doznim stajanjima pri sobnoj temperaturi i zasigurno biće pri kuvanju. Ovo je govoru iznenađujuće, da su i neki esteri farmakološki veoma aktivne substance. Nije se moglo ni na koji način predvideti, da bi produkti postupka mogli imati spazmolitičko dejstvo, pašta svi do sada poznati bazni esteri, koji deluju spazmolitički pripadaju masno - aromatičnom redu.

Primer 1. — 31 delo 2 dietilaminoetanol - ester alfa - fenil - sirćetne kiseline se u 100 delova delova celove celove sa 100 delova celove koncentracije amporne kiseline rastvara i uz dodavanje dva dela aktivne platine se muti sa vodonikom pri približno 50°. Po završenju redukcije se odlijeva od platine i isparava se rastvorno sredstvo. Zaostalo ulje se sa vodom rastvorom kalium karbonata i etera muti, eteri rastvor se pere vodom, suši preko kalium karbonata i isparava. Na ovaj se način dobija ulje sa tačkom ključanja 154—157°.

Ulje se rastvara u petrolnom etru i ekstrahuje blagotopnična kiselina se vodi preko rastvora. Pri tome se taloži blagotopnična sol, koja se može - prokristalizati iz metil - alkohola i petrolnog etra. Tako se dobijaju veći količini u petrolnom etru teži rastvor i hidrohlorid dietilaminoetanol - estera alfa - fenil - cikloheksil - sirćetne kiseline od F. 185—186° i u manjoj količini hidrohlorid dietilaminoetanol - estera fenil -

