

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU

INDUSTRIJSKE SVOJINE

Klasa 12 (5).

Izdan 1. avgusta 1935.



PATENTNI SPIS BR. 11753

Chemische Fabriken Dr. Joachim Wiernik & Co. Aktiengesellschaft,
Berlin — Waidmannslust, Nemačka.

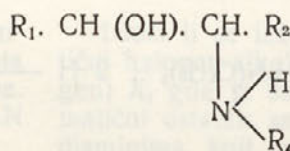
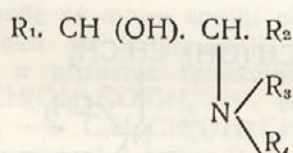
Postupak za spravljanje diamino-alkohola aromatičnog reda.

Prijava od 12 januara 1934.

Važi od 1 decembra 1934.

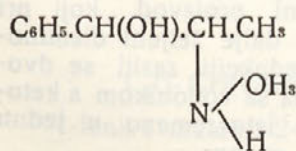
Predmet predstojećeg pronalaska je jedan postupak za spravljanje diaminoalkohola aromatičnog reda sledećeg tipa:

Radi spravljanja ovih diamino-alkohola uvodi se u mono-amino-alkohole tipa

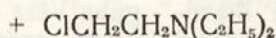


gde je označen sa R_1 jedan aromatičan ostatak sa R_2 vodonik ili metil, sa R_3 jedan dialkilamino-alkil ostatak i R_4 vodonik ugljovodonični ostatak.

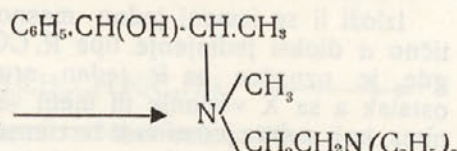
jedna druga bazna grupa. Ovo se izvodi pomoću dialkilamino-alkil-hlogenida ili estera dialkil-amino-alkil-sulfo kiseline na pr.



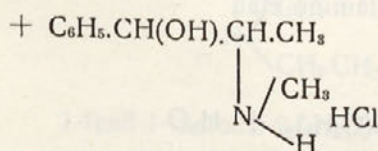
fenil-metil-amino propanol



dietil-amino-etil-hlorid



Fenil-(metildietil-amino-etil)-amino-propa-
nol



fenil-metilamino-propanol-hlorhidrat.

Kao što se iz jednačine vidi, potrebno je uzeti za reakciju 2 molekula monoaromatičnog amino-alkohola, pri čemu se 1 molekul prevodi u diaminoalkohol a drugi pak služi za vezivanje hlorovodonične ki-

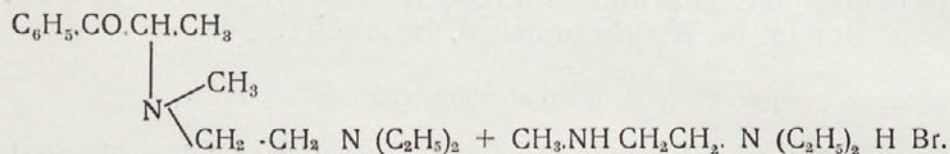
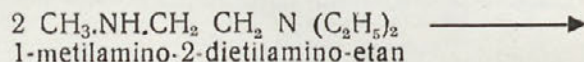
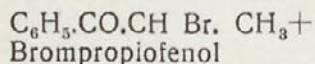
seline koja postaje pri reakciji. Ako se hoće da prevede masnoaromatični amino-alkohol potpuno u diamino-alkohol onda se reakcija izvodi u prisustvu nekog sredstva za vezivanje kiseline.

U mesto da se podje od slobodnih baza mogu da se upotrebe za izmenu i soli ovih baza ali je tada potrebno upotrebiti jedan odgovarajući višak od sredstva za vezivanje kiseline, radi oslobađanja baza, u toku reakcije.

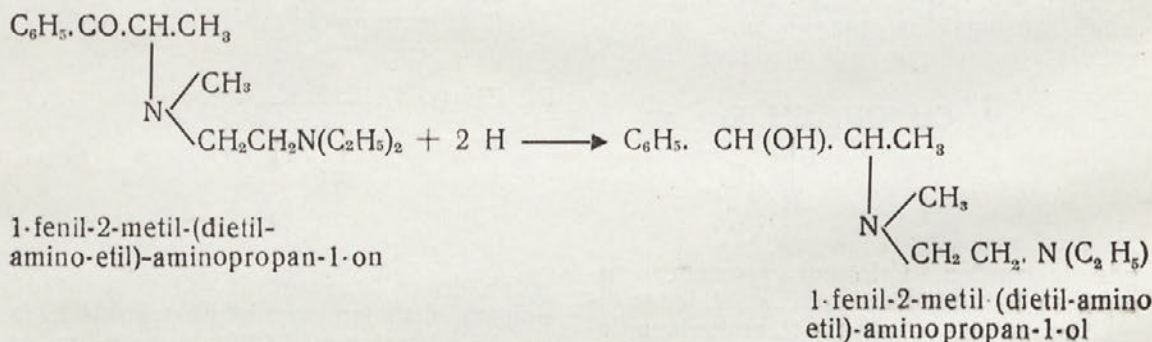
U mesto da se podje od već gotovih mono-aminoalkohola mogu se za polazan materijal odabrati takav, koji ne sadrži azota i sintezu tako, izvoditi, kako se to radi pri dobivanju samih mono-aminoalkohola (na pr. Ephedrin). Pri ovome postupa se tako, što se umesto tamo upotrebljenih monoamina ovde upotrebe na dotičnom mestu sinteze diamini, tako da ne postaju jednokiseli nego dvokiseli amino-alkoholi. Ovde se postupa tako, što se diamin uvodi ili u jedinjenja, koja već imaju karakter alkohola, ili pak u takva, koja sadrže keto-

grupe, koje se naknadno redukuju u alkohole. Uvodjenje baznog ostatka i redukcija mogu se izvesti i u jednom radnom periodu. Proizlaze mnogi oblici izvodjenja, od kojih treba najvažnije protumačiti.

Izloži li se masno aromatični halogen ketoni tipa $R \cdot CO \cdot CH$ (halogen) X , gde je sa R označen jedan aromatični ostatak, sa X vodonik ili metil sa jednim diaminom, čiji je jedan azot tercierno vezan, dobija se jedan diamino keton. Izloži li se ovaj redukciji rezultuje željeni diamino-alkohol, na pr.

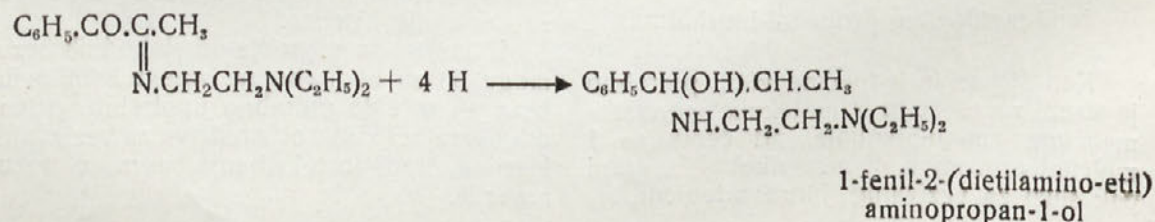
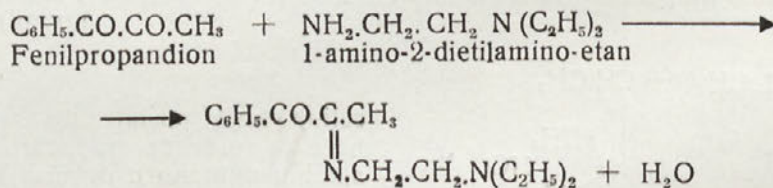


1-fenil-2-metil-dietilamino-
etil)-aminopropan-1-on

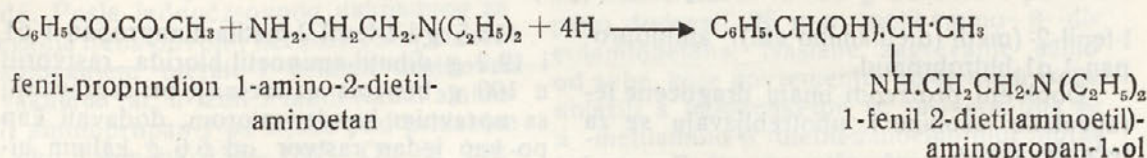


Izloži li se izmeni jedno masno aromatično α dioksi jedinjenje tipa $R \cdot CO \cdot CO \cdot X$ gde je označen sa R jedan aromatičan ostatak a sa X vodonik ili metil sa diaminima, koji sadrže jedan azot tercierno a drugi primarno vezan, gradi se uz istupanje vode

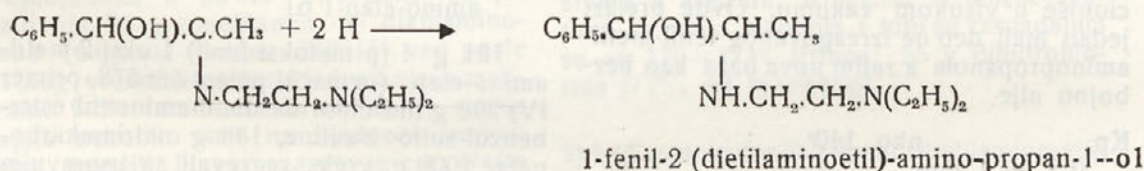
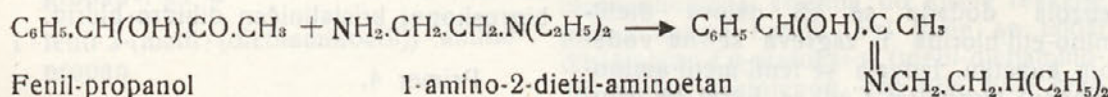
jedan kondenzacioni proizvod, koji pri naknadnoj redukciji dalje željeni diamino-alkohol. Pri ovoj redukciji zasiti se dvo-guba veza aometina sa vodonikom a keto-grupa redukuje se istovremeno u jednu sekundarnu alkohol grupu:



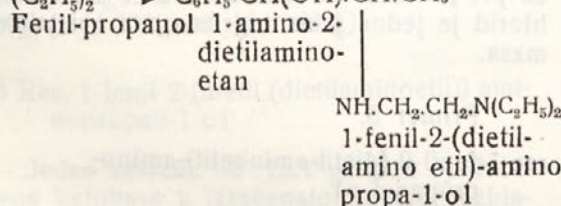
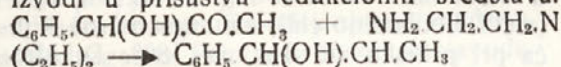
Oba ova procesa mogu se izvesti i u denzacija izvodi u prisustvu redukujućih agenasa.



Izložili se masno aromatična oksidokso jedinjenja tipa R.CH(OH).CO.X gde je označen sa R jedan aromatični ostatak, sa X vodonik ili metil izmeni sa diaminima, koji imaju jedan azotov atom tercierno drugi primarno vezan, tada se gradi uz istupanje vode jedan kondenzacioni proizvod, koji pri redukciji, koja naknadno sleduje daje uz adiciju vodonika na dvo-gubu vezu željeni diamino-alkohol

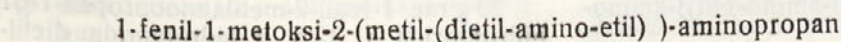
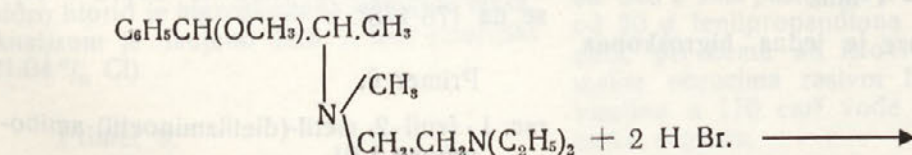
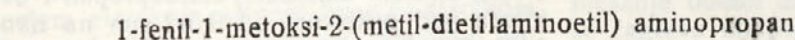
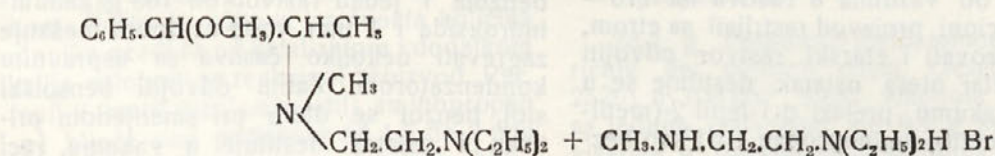
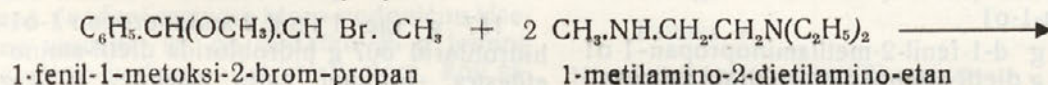


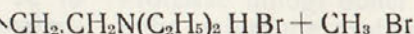
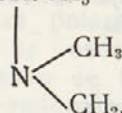
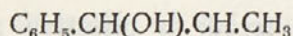
I ovde se mogu spojiti obe radne peri-ode, ako se kondenzacija keto-alkohola izvodi u prisustvu redukcionih sredstava.



Izložili se izmeni jedan masno-aroma-tični halogen-alkohol R.CH(OH).CH (halo-gen) X, gde je sa R označen jedan aro-matični ostatak, sa X vodonik ili metil sa diaminima, koji imaju jedan tercierno ve-zani azotov atom, gradi se željeni diamino-alkohol.

Ali je celishodno ovde poći ne od ha-logen-alkohola, nego od odgovarajućih etara, koji se posle naknadno ponovo rastvori.





1-fenil-2-(metil (dietilamino-etil))-aminopropan-1-ol-hidrobromid.

Dobiveni proizvodi imaju dragocene terapijske osobine i upotrebljavaju se za lečenje astme.

Primer 1.

1-1-fenil-2-(metil (dietil-aminoetil))-amino-propan-1-ol.

Jednom rastvoru od 165 delova 1-1-fenil-2-metilamino propan-1-ola u 500 delova benzola dodadu se 68 delova dietil-amino-etil-hlorida i zagreva se na vodenom kupatilu. Izdvaja se fenil-metil-amino-propanol hlorhidrat. Cedi se, filtrat se oslobodi benzola u vakumu a ostatak se frakcioniše u visokom vakumu. Ovde prelazi jedan mali deo ne izreagovanog fenil-metil-aminopropanola a zatim nova baza kao bezbojno ulje.

Kp oko 140°
0,5 — 1 mm

1-1-fenil-2 (metil-(dietilaminoetil))-aminopropan-1-ol gradi jedan dihidroiodid, koji dobro kristališe, čija je tačka topljenja 166—167 i jedan diprimarni fosfat topljenja 167—168° Specifičko obrtanje dihidroiodida je

$$\begin{array}{c} 20 \\ \alpha = -1,4^\circ \\ D \end{array}$$

Primer 2.

d-1-fenil-2-(metil-(dietilaminoetil))-amino-propan-1-ol

50 g d-1-fenil-2-metilaminopropan-1-ol i 17.2 g dietil-aminoetil-hloridrata zagrevati u zaklonu od vazduha 8 časova na 110—120°. Reakcioni proizvod rasturati sa etrom, celo alkalizovati i etarski rastvor odvojiti. Pošto se etar otera ostatak destiluje se u visokom vakumu, prelazi d-1-fenil-2-(metil-(dietilaminoetil))-aminopropan-1-ol kao bezbojno gusto ulje sa tačkom ključanja

Kp ca 140°
0,5 — 1 mm.

Dihidrohlorid baze je jedna higroskopna kristalna masa.

Primer 3.

1-1-fenil-2-(metil-(dibutil-amino-etil))-amino-propan-1-ol

16.5 g 1-1-fenil-2 metilaminopropan-1-ol i 19,2 g dibutil-aminoetil hlorida rastvoriti u 100 g benzola uz mešanje pri zagrevanju sa upravnim kondenzatorom, dodavati kap po kap jedan rastvor od 5.6 g kalium hidroksida u trostrukoj količini vode. Posle jednočasovnog naknadnog zagrevanja odvojiti benzolski sloj, oterati destilovanjem benzol i ostatak frakcionovati u visokom vakumu. 1-1 fenil-2-(metil (dibutilaminoetil))-amino propanil 1-ol ključa pod približno 0,5 mm na 170°. Baza gradi jedan jako higroskopni kristaliničan dihidro-hlorid.

Primer 4.

1-(p-metoksi fenil) 2-(metil-dietil-amino-etil) amino-etan-1 ol

181 g 1-(p-metoksi-fenil)-1-oksi-2-metil-amino-etan (nemački patent 566578, primer IV) 293 g hidrohlorida dietil-aminoetil-estra-benzol-sulfo kiseline, 186 g natriumkarbonata, 1000 g vode zagrevati sa uspravnim kondenzatorom više časova uz mešanje. Zatim se odvoji benzolski sloj, benzol se otera destilovanjem a ostatak frakcionuje u visokom vakumu 1-(p metoksi-fenil)-2-(metil-dietilamino etil))-aminoetan-1-ol ključa pri pritisku od 3 m na 180°. Dihidrohlorid je jedna jako higroskopna kristalna masa.

Primer 5.

rac-1-fenil-2-(dietil-aminoetil)-amino-propan-1-ol

187 g rac. 1 fenil-2 aminopropan-1-ol-hidrohlorid 307 g hidrohlorida dietil-amino-etilestra -p-toluol sulfo kiseline, 1000 g benzola i jedan rastvor od 168 g kaliumhidroksida i 1 litar vode uz dobro mešanje zagrevati nekoliko časova sa uspravnim kondenzatorom. Zatim odvojiti bensolski sloj, benzol se otera pri smanjenom pritisku i ostatak destiluje u vakumu. rac. 1-fenil-2-(dietil aminoetil) aminopropan 1-ol ključa pod pritiskom od 0,5-1 mm na oko 140°. Dihidroiodid kristališe dobro i topi se na 176-178°.

Primer 6.

rac. 1-fenil-2-metil-(dietilaminoetil)-amino-propan-1-ol

20 g rac. 1-fenil-2-metilaminopropan-1-ol hidrohlorida i 32.5 g hidrohlorida dietil-

aminoetil-estra p-toluolsulfo-kiseline rastvori se u vodi, sune se sloj benzola i celo se zagreva sa uspravnim kondenzatom. Za vreme zagrevanja doda se kap-po kap jedan rastvor od 16.8 g kalium hidroksida u 50 g vode. Posle jednočasovnog naknadnog zagrevanja treba odvojiti benzolski sloj, benzol destilovanjem oterati i ostatak destilovati u vakumu. rac. 1-fenil 2 metil (dietil aminoetil) aminopropan-1-ol ključa pod pritiskom od oko 1 mm na 132—133°. On je bezbojno viskozno ulje. Dihidro hlorid je kao sneg bela higroskopna kristalna masa.

Primer 7.

Rac. 1-fenil-2-(metil-(dietilaminoetil)) amino-propan-1-ol

1) 1-fenil-2-(metil-(dietilaminoetil))-amino-propan

Jednom rastvoru od 21.3 g α -brom propiofenona u 50 cm³ etra doda se pri hladjenju 26 g α -metilamin α -dietilaminoetana (engleski patent 292615) već posle kratkog vremena počinje izdvajanje α -metilamino β -dietilaminoetana. Pošto je smeša stajala nekoliko sati na hladnoći izmenu treba dovršiti blagim zagrevanjem. Našta se izdvojena so ocedi a preostalo ulje destiluje u vakumu. Nagradjeni 1-fenil-2-(metil-(dietilaminoetil))-amino propanon prelazi pod pritiskom od 1 mm na 132—134° kao žućkasto ulje. Pri stajanju na vazduhu postaje zagasito. Prinos na čistom proizvodu 21 g (t. j. 80% od teoriskog).

2) Rac. 1-fenil-2-(metil (dietilaminoetil)) aminopropan-1-ol

Jedan rastvor od 13.1 gr pod 1) dobivene ketobase u izračunatoj količini razblažene (vođeni rastvor) hloro-vodonične kiseline umućka se po dodatku 25 g jednog paladium-barium-sulfat-katalizatora, koji sadrži 0.5 g metalnog paladiuma sa vodonikom. Pošto je adirana izračunata količina vodonika ocedi se od katalizatora i dodatkom alkalija oslobodi se reakcioni proizvod. Rac. 1-fenil-2 (metil-dietilaminoetil) aminopropan-1-ol ključa pod pritiskom od 1.5 do 2 mm na 140—141°. Prinos skoro teoriski. Talozhenjem etarskog rastvora baze sa etarskom hlorovodoničnom kiselinom dobiveni dihidro hlorid je higroskopna kristalna masa. Analizom je nadjeno 20.8 % hlor (teorijski 21.04 % Cl).

Primer 8.

1-(p-metoksifenil)-2-metil-(dietilaminoetil))-aminoetan-1-ol

1) p-metoksi-w-(metil-(dietil-aminoetil))-aminoacetofenon.

18.5 g p-metoksi-w-hloracetofenona (Berichte der deutsch. chem. Gesell. 30 (1897) str. 1715) staviti u 50 g benzola i postepeno dodavati 26 g α -metil amino- β -dietilaminoetana. Nastane zagrevanje samo od sebe, koje povremenim hladjenjem treba ublažiti a halogenketon se rastvara, dok se α -metilamino β -dietilaminoetan hlor hidrat izdvaja. Pošto je više časova stajalo na sobnoj temperaturi za kratko vreme blago se zagreva i reakcioni proizvod umućka se sa vodom pri čemu se rastvara izdvojena so hlorovodonične kiseline. Benzolski rastvor oslobodi se u vakumu od rastvarača, ostatak rastvori u acetonu i doda se etarska hlorovodonična kiselina do kisele reakcije prema kongo hartiji. Pri tome se taloži dihidrohlorid p-metoksi-w (metil-dietilaminoetil)-amino acetofenon kao ulje, koje brzo postaje čvrsto. Ova so se veoma teško rastvara u acetonu. Kristališe iz smeše acetona sa malo alkohola i topi se raspadajući se na 170—171°. Prinos: 25 g dihidrohlorida (71% od teoriskog).

2) 1-(p-metoksifenil)-2-metil-(dietilamino-etil)-aminoetan-1-ol

20 g dihidrohlorida dobivenog po 1) rastvori se u vodi i umućka se sa vodonikom pod malo povećanim pritiskom uz dodatak paladiniranog uglja. Pošto je adirana teoriska količina cedi se od katalizatora, tečnost učini alkalnom i ekstrahuje se u vakumu. 1-(p-metoksi fenil)-2-(metil-dietilaminoetil))-aminoetan-1-ol prelazi pod pritiskom od 5 mm na 185—190°. Dihidrohlorid topi se na 158—160°.

Primer 9.

1-fenil 2-((dietilaminoetil)) amino-propan-1-ol

23.2 g 1-amino-2-dietilaminoetan (Berichte der deutsch. chem. Gesell. 29, Str. 2526) u 100 cm³ metil alkohola pomešati sa jednim rastvorom od 6.4 g sumporaste kiseline u 150 cm³ metil-alkohola i uz dobro mešanje dodati 20 g cinka u prahu. Smeša se zagreva u povratku do ključanja. U toku od oko 2 sata pustiti da u nju kaplje rastvor od 20 g fenilpropandiona u 100 cm³ metanola, pri čemu se istovremeno dodaje u malim obrocima rastvor 11 g sumporaste kiseline u 170 cm³ vode i još dalje 20 g cinka u prahu.

Po završenoj redukciji tečnost se cedi, zakiseli, metanol oddestiluje i rastvor više

puta umućka sa etrom da bi se odstranili nebazni sastojci. Pošto se učini alkalnim, rastvori se nova baza u etru i u dobrom vakumu frakcionuje. 1 fenil-2-(dietilaminoetil) aminopropan-1-ol prelazi pod pritiskom od oko 0.5-1 mm na približno 140°. Radi daljeg čišćenja rastvara se u alkoholu i doda alkoholni rastvor oksalne kiseline, pri čemu se izdvaja veoma teško rastvorni oksalat, koji se topi na 180—182°. Radi spravljanja dihidroiodida regeneriše se iz oksalata slobodna baza sa alkalijama koja se neutrališe jodovodoničnom kiselinom ispari do suda i prekrystalise iz izopropil alkohola. Topi se na 176—178°.

Primer 10.

1-fenil-2-(dietilaminoetil)-aminopropan-1-ol

Rastvor 15 g fenil propanolona u 30 cm³ etra doda se u 12 g 1-amino-2-dietilaminoetana i jedno vreme zagreva i u povratnom kondenzatoru. Pri ovom postaje jedan kondenzacioni proizvod aco-metinskog karaktera, koji treba redukovati bez daljeg prečišćavanja. Po dodatku paladijskog katalizatora etarski rastvor mućka se dotle pod povećanim pritiskom sa vodonikom dok se ne adira izračunata količina vodonika. Na to se prekida redukcija, cedjenjem odvoji katalizator, zakiseli da bi se nebazni sastojci odstranili. Dalja prerada vrši se kao što je opisano u primeru 3.

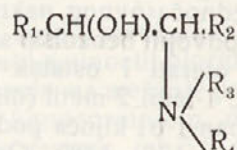
Primer 11.

1-fenil-2-(metil-(dietilaminoetil) amino)-propan-1-ol

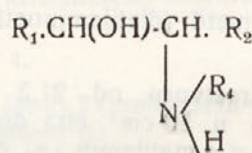
23 g 1 fenil-1-metoksi-2 brom propana (Ber. d. deut. Chem. Ges. 58 (1925) Str. 1269—1270) i 26 g 1-metil-amino-2-dietil aminoetana pomešaju se i ostave da stoje jedno vreme, zatim se postepeno zagreva i drži nekoliko časova na 100°. Reakciona smeša razblaži se sa etrom izvojeni 1-metil-amino-2-dietil amino-etan brom hidrat ocedi i etar otera destilovanjem. Dodatak etarskog rastvora se u razblaženoj hlorovodoničnoj kiselini, kiseo vođeni rastvor umućka se sa etrom da bi se nebazni sastojci odstranili i na koncu se kalium hidroksidom jako alkalise i ponovo umućka sa etrom. Pošto se oddestiluje etar, zagreva se 1 sat na 100° sa trostrukom količinom na 0° zasićenom bromovodoničnom kiselinom. Kada se tečnost ohladi sa alkalijama oslobodi se baza i u vakumu frakcionise. Deo, koji prelazi pod pritiskom od oko 1 mm na 130—135° je željeni rac. 1-fenil-2-(metil-(dietil-aminoetil))-aminopropan-1-ol.

Patentni zahtevi:

1. Postupak za spravljanje diamino-alkohola aromatičnog reda tipa

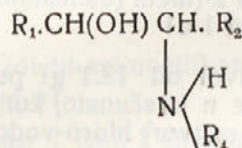


gde je označeno sa R_1 jedan aromatičan ostatak, sa R_2 vodonik ili metil, sa R_3 jedan dialkil amino alkil ostatak i sa R_4 vodonik ili proizvoljni ostatak ugljovodonika naznačen time, što se ili aminoalkoholi aromatičnog reda tipa



tretiraju sa dialkilaminoalkil halogenidima ili njihovi estri sa sulfokiselinom ili soli ovih jedinjenja u prisustvu ili odsustvu sredstava za vezivanje kiseline, ili pak što se u masnoaromatična jedinjenja, koja sadrže u bočnom nizu oksid ili okso grupe uvodi jedan dvogubo bazni ostatak i u slučaju da se radilo sa okso grupama, redukuje se reakcioni proizvod.

2. Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se na aminoalkohole aromatičnog reda tipa



ili njihove soli, dejstvuje sa estrima dialkil-amino alkohola sa hlorovodonično ili sulfo kiselinom ili sa solima ovih jedinjenja.

3. Postupak po zahtevu 2, naznačen time, što se reakcija izvodi u prisustvu sredstva za vezivanje kiseline.

4. Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se izlože izmeni masno aromatični α — halogen ketoni sa diaminima kod kojih je 1 N-atom tercijarno vezan i što se dobiveni diamin ketoni redukuju.

5. Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se masno aromatični α — diketoni izlože izmeni sa diaminima, od kojih je jedan azotov atom tercijarno vezan i što se dobiveni kondenzacioni proizvodi redukuju.

6. Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se masno aromatični α — ketoalkoholi izlože izmeni sa diaminima, kod kojih je 1 azotov-atom tercijerno vezan i što se nagradjeno jedinjenje adira vodonikom.

7. Postupak po zahtevu 5 i 6, naznačen time, što se izmena i redukcija izvodi u jednoj radnoj operaciji

8. Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se masno aromatično α - halo-

genalkoholi izlože izmeni sa diaminima, od kojih je jedan azotov atom tercijerno vezan.

9. Izmena postupka po zahtevu 8, naznačeno time, što se etri izvedeni od aromatičnih oksihalogenida tipa $R.CH(OH).CH$ (halogen) X gde je sa R označen jedan aromatičan ostatak sa X vodonik ili metil, izlože izmeni sa diaminima, od kojih je jedan azotov atom tercijerno vezan i što se dobiveni diaminoetri saponifikuju.
