

© bj 1979

Lånsökande bibliotek
Gotlands länsbibliotek
621 81 VISBY
Tel. 0498-696 84, 696 89

Till Ssb/Lc
TU

LÄNEANSÖKAN
Nr

Lokalsignum
1

Läntagare
Urban Avierfjärd, Allég. 108, 621 51 V-y
18312

Sökt arbete
Zurnal Prikladnoj Chimii
1941, vol. 14 s. 410-415
Bobranskii, Drabik

Källa (om sökt arbete inte kan beläggas, markera med * framför anlitade källor)

+LIBRIS

Länet önskas senast

Remittera ej
Endast angiven
upplaga önskas

Underskrift

Datum
920316 A. Söderberg/MBP

Långivande biblioteks tjänsteanteckningar

Kopia önskas
Endast hemlån
önskas

Finns ej *SSB*
 Finns ännu ej
 F n ej tillgängligt
 Utlånat
 Utlånas ej
 Kan kopieras

Band | Antal
Häftan
Ej hemlån
Får ej kopieras
Bräckligt
Ass belopp | Länetid

Utlåningsdatum
Bindes
Reserv. for Er
Kan beställas
den

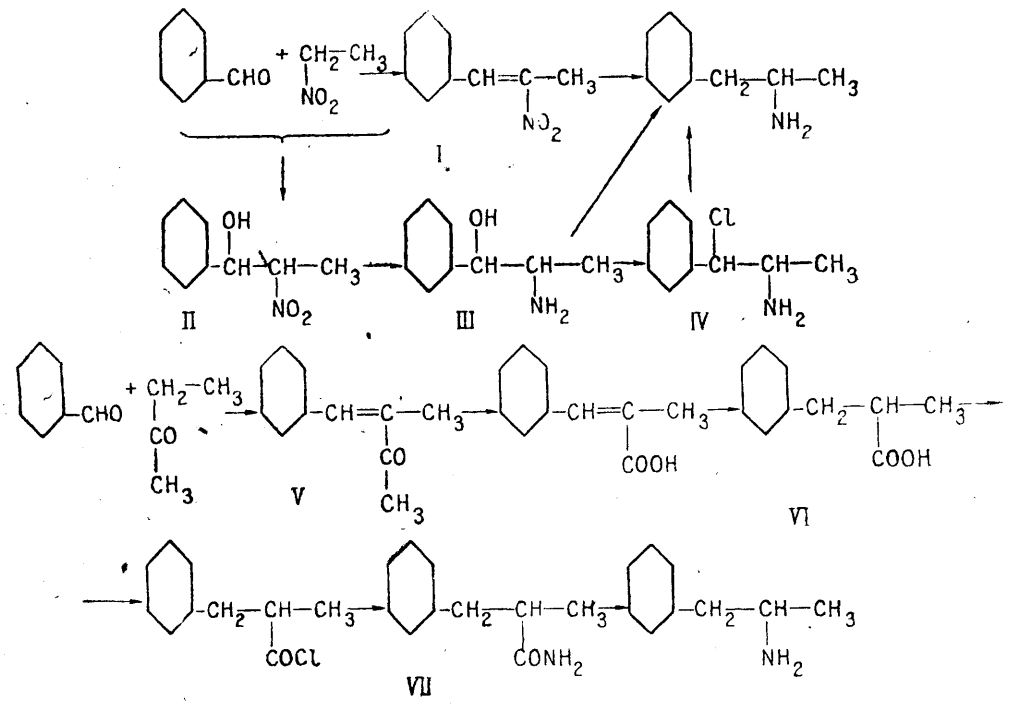
1941

HA

Кафедра фармацевтической химии Львовского Государственного медицинского института

Рацемический 1-фенил-2-аминопропан применяется в последнее время в качестве препарата, повышающего кровяное давление и уменьшающего спазмы. Он употребляется под различными названиям Benzedrin, Euphodyn, Sympamin, Aktedron, Anara, Elastonon, Isomyn, Mecodrin, Psychedrin при лечении психических болезней.

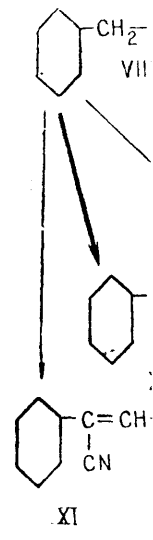
Из многих возможных способов получения 1-фенил-2-аминопропана практическое значение могут иметь следующие реакции:



При конденсации бензойного альдегида с нитроэтаном, описанной Г. А. Алесом [1], образуется фенилнитропропилен. Восстановление фенилнитропропилена, которое по данным этого же автора лучше всего проводить электролитически, дает 1-фенил-2-аминопропан с выходом, не превышающим 20%.

Путь получения 1-фенил-2-аминопропана из 1-фенил-2-нитропропанола-1 (II) через соответствующий амин (III) описан Сензо Канао [2]. Амин (III) при нагревании с концентрированной соляной кислотой в запаянных трубках переходит в 1-хлор-1-фенил-2-аминопропан (IV), который можно каталитически восстановить до 1-фенил-2-аминопропана [3].

Способ, заключающийся в конденсации бензойного альдегида с метилэтилкетонам с образованием метил- α -метилстирилкетона и дальнейшем превращении этого соединения по вышеприведенной схеме (2), невыгоден, так как при этом нужно проводить 6 реакций, причем выходы метил- α -метилстирилкетона (V) составляют 80–82%, α -метилкоричной кислоты 91–93%, α -метилгидрокоричной кислоты (VI) 95%, амида этой кислоты (VII) 67%, а получающегося по реакции Гофмана 1-фенил-2-аминопропана 42%. Таким образом выходы по отношению к метил- α -метилстирилкетону (V) не превышают 24%.



Наиболее важным, так как число реакций исходным материалом, пропан, является фенилфенилацетоуксусный э в фенилацетон либо п ного ангидрида с пр ванием до 450° с уксу описанный Е. Д. Наулс крононовой кислоты (> сложным, чем путь (XII) [10]. Ацетилбензи становлением [11], либо пропану можно перейл натрия и уксусной кис. путь невыгоден, так к способ превращения ф становлении фенилаце Раева [16], либо плати

Мы стремились пана, который пре нения и величиной 2-аминопропана на через ацетилбензи к 1-фенил-2-амино

Получая по I конденсации бензи. спирте, можно, исх с выходом, не пре ацетилбензициани, шает 50%.

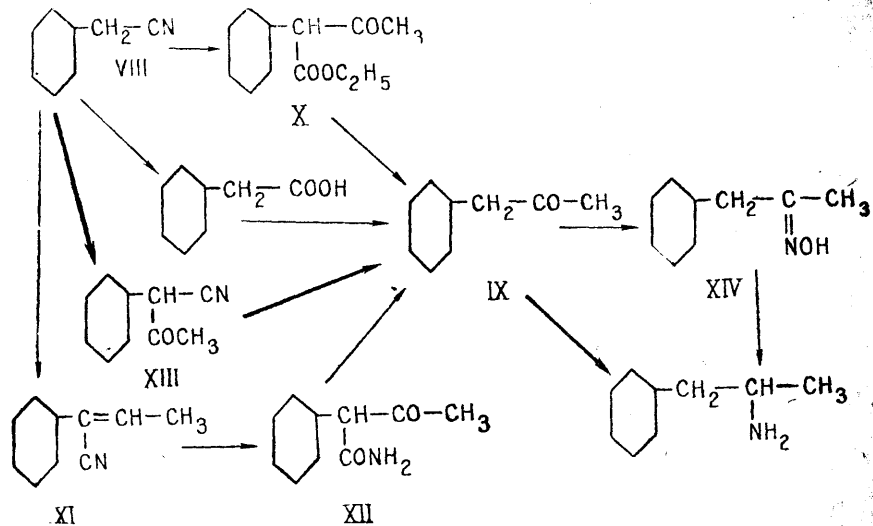
Последний ст ацетилбензициани, ацетатом, фильтруе сирующего средст от последнего нец опыты по примене натрия или амида

ПРОПАНА

института

последнее время в каче-
 ства спазмы. Он
 дуп, Symramin, Акте-
 лечения психических

аминопропана практи-



Наиболее важными с практической точки зрения являются реакции, изображенные 3-й схемой, так как число реакций по этой схеме невелико и выходы довольно высоки. Из схемы видно, что исходным материалом, из которого посредством одной реакции можно получить 1-фенил-2-аминопропан, является фенилацетон (IX). Фенилацетон можно получить из бензилдианида (VIII) через фенилацетоуксусный эфир (X) [5] или через фенилуксусную кислоту. Последнюю можно перевести в фенилацетон либо продолжительным нагреванием до кипения с 17-кратным количеством уксусного ангидрида с прибавлением безводного ацетата натрия [6] или пиридина [7], либо нагреванием до 450° с уксусной кислотой в присутствии ThO₂ [8]. Способ получения фенилацетона, описанный Е. Ц. Наулсом и И. Б. Клоуком [9], по которому нужно сперва получить нитрил α-фенил-критоновой кислоты (XI), а из него амид фенилацетоуксусной кислоты (XII), является более сложным, чем путь получения фенилацетона из бензилдианида через ацетилбензилдианид (XIII) [10]. Ацетилбензилдианид можно превратить в фенилацетон (XI) либо каталитическим восстановлением [11], либо гидролизом и декарбоксилизацией [12]. От фенилацетона к 1-фенил-2-аминопропану можно перейти через оксим фенилацетона (XIV), который восстанавливается амальгамой натрия и уксусной кислотой [13], или натрием в спирте [14], или электролитически [15]. Однако этот путь невыгоден, так как нужно расходовать дорого стоящий гидроксилламин. Наиболее простой способ превращения фенилацетона в 1-фенил-2-аминопропан заключается в каталитическом восстановлении фенилацетона в присутствии аммиака. Катализатором может служить либо никель Раева [16], либо платина [17], либо алюминий [18].

Мы стремились выработать такой способ получения 1-фенил-2-аминопропана, который превосходил бы известные на сегодня способы легкостью выполнения и величиной выхода. Из вышеперечисленных путей получения 1-фенил-2-аминопропана наиболее выгодным нам казался путь, ведущий от бензилдианида через ацетилбензилдианид к фенилацетону и от последнего непосредственно к 1-фенил-2-аминопропану.

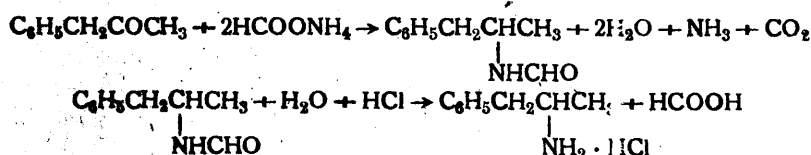
Получая по В.-Беку [10] ацетилбензилдианид (XIII), мы убедились, что при конденсации бензилдианида с этилацетатом посредством натрийэтилата в абс. спирте, исходя из 58.5 г бензилдианида, получить ацетилбензилдианид с выходом, не превышающим 40%. По способу Джулиана и других [19] выход ацетилбензилдианида, при том же количестве исходного материала, не превышает 50%.

Последний способ невыгоден еще вследствие того, что натриевая соль ацетилбензилдианида, являющаяся продуктом конденсации бензилдианида с этилацетатом, фильтруется с большим трудом. Однако, применяя в качестве конденсирующего средства твердый этилат натрия в среде абс. эфира, мы избавились от последнего неприятного обстоятельства и повысили выход до 86%. Но наши опыты по применению в качестве конденсирующего средства металлического натрия или амида натрия в среде эфира не удались (выход 20—30%).

Наиболее простой способ превращения ацетилбензилцианида в фенилацетон описан Джулианом и Оливером [12]. При переработке около 200 г ацетилбензилцианида получается, согласно этим авторам, 77—86% фенилацетона. У нас, при употреблении 50 г ацетилбензилцианида в реакцию, получился выход фенилацетона 62%. При замене серной кислоты на ортофосфорную (88,8%, уд. в 1.75) мы могли провести реакцию при более высокой температуре (150°) с выходом 73% чистого фенилацетона.

Опираясь на работы П. Кутюрье [16], мы провели пробы гидрирования фенилацетона в растворе аммиака в метиловом спирте в присутствии никеля Ранея при обыкновенном давлении. После 30-часового гидрирования мы получили из 10 г фенилацетона 3 г 1-фенил-2-аминопропана. Не вступивший в реакцию фенилацетон был нами регенерирован. Таким образом выход в расчете на действительно израсходованный фенилацетон почти количественный, но реакция длится долго. Можно увеличить скорость реакции, проводя гидрирование под давлением [14, 18], однако в этом случае требуется более сложный аппарат.

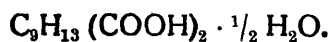
В поисках иного способа превращения фенилацетона в 1-фенил-2-аминопропан мы обратили внимание на действие формиата аммония на ацетофенон с образованием 1-фенил-1-аминоэтана с выходом 60—66%, описанное А. В. Ингерсолом [20]. Эту реакцию можно осуществить в течение небольшого промежутка времени и простыми средствами. Мы нашли, что эта реакция протекает таким же образом и с фенилацетоном, образуя 1-фенил-2-аминопропан:



В результате наших исследований достигнуты, кроме того, некоторые упрощения в выполнении реакции (см. экспериментальную часть). Выход реакции хороший: при переработке 33,6 г фенилацетона мы получили 1-фенил-2-аминопропан с выходом 56%. Полученный нами 1-фенил-2-аминопропан мы сравнили по свойствам с описанным в литературе: т. кип. по нашим данным 204°; по данным других авторов: 205° [13], 200—201° [3], 204—205° [22].

Т. пл. хлоргидрата мы нашли 147—147,5°, данные других авторов: 143° [13], 144—147° [3], 144—145° [1], 146° [21], 148—149° [22].

Кроме того, мы получили также оксалат 1-фенил-2-аминопропана, который плавится при 159—160° и состав которого отвечает формуле



Этот препарат весьма пригоден для очистки 1-фенил-2-аминопропана, который получается после кристаллизации оксалата из воды с последующим разложением гидратом окиси калия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Получение ацетилбензилцианида

36 г металлического натрия (1,55 моля) превращаются в порошок встряхиванием в 120 мл нагретого до кипения ксилола, который сливается после охлаждения. Оставшийся в колбе натрий промывается три раза абс. эфиром (по 50 мл), после чего переносится посредством 1200 мл абс. эфира в колбу с капельной воронкой и обратным холодильником, закрытым трубкой с хлористым кальцием и натронной известью. Содержимое колбы нагревается на водяной бане до кипения, затем медленно прибавляются 71,5 г (1,55 моля = 91,5 мл) абс. спирта, и после прибавления всего спирта содержимое колбы нагревается до тех пор, пока натрий не превратится в алкоголь натрия и водород не перестанет выделяться (около 5 час.). К полученной смеси алкогольата натрия и эфира, нагретой на водяной бане до слабого кипения, медленно приливаются 175,2 г

(1,5 моля) бензилцианида жать уксусной кислоты прибавления всего этила реакции после нескольких ацетилбензилцианида отс и промывается эфиром. Этом уксусной кислоты вывается водой. Выход сырья обработке 172—182 г. При 87°.

35 г фенилбензи (188,8%, уд. в 1.75) п раствор, который наг раствор становится п выделение CO₂ буде раствор мутнеет и по в колбе становится в крашают нагревание. ацетон с водяным па жидкости в колбе не можно употребить для на фенилацетон. Фен твора экстрагируют (ный препарат сушат 210—212°. Из 70 г а составляет 76,2% тео

Пол

50 г (0,8 моля) фор кусков пористого фарфора ной термометром, входящ ной. При нагревании к Перегонка начинается пр ной, и полученная жидкос вода, фенилацетон и ка фенилацетона отделяется чего смесь нагревается аминпропану — прибавля фарфора и нагревают в т в круглодонную колбу н и перегоняется с водяны фенилацетона, а после д 3 фракции по 200 мл дес батывают третью фракци водный раствор, который рают 4 раза, затем вытя в приемник, снабженный чистый, перегоняется пр соляной кислоты и затем раза бензолом по 10 мл. ному. Выход 18,5 г, т. е. Оксалат 1-фе 2-аминопропана с горяч оксалат кристаллизуется в 1/2 H₂O и после одной

* Формиат аммон кислоты на карбонат амм на водяной бане. Получ в реакцию.

фенилацетон
ацетилбензил-
на. У нас, при
выход фенил-
88,8%, уд. в 1.75)
(150°) с выходом

гидрирования фенил-
ствии никеля Ранея
ния мы получили из
дий в реакцию фенил-
расчете на действи-
ый, но реакция длится
гидрирование под давле-
ный аппарат.
она в 1-фенил-2-амино-
ммония на ацетофенон
, описанное А. В. Ингер-
ление небольшого про-
эта реакция протекает
2-аминопропан:



(С)

кроме того, некоторые
ю часть). Выход реакции
учили 1-фенил-2-амино-
инопропан мы сравнили
нашим данным 204°; по
[22].

ругих авторов: 143° [13],

2-аминопропана, который
уле

2-аминопропана, который
следующим разложением

и да

шок встряхиванием в 120 мл
г. Оставшийся в колбе натрий
носитея посредством 1200 мл
м, закрытым трубкой с хлори-
на водяной бане до кипения,
спирта, и после прибавления
рий не превратится в алко-
полученной смеси алкоголята
дленно приливаются 175.2 г

(1.5 моля) бензилацианида и 132 г (1.5 моля) уксусноэтилового эфира (который не должен содер-
жать уксусной кислоты и спирта) с такой скоростью, чтобы жидкость слабо кипела, а после
прибавления всего этилацетата содержимое колбы нагревается еще 2 часа до кипения. Продукт
реакции после нескольких часов стояния охлаждается льдом, образовавшаяся натриевая соль
ацетилбензилацианида отсасывается, растирается с эфиром в густую смесь, еще раз отсасывается
и промывается эфиром. Затем натриевая соль сушится, растворяется в воде и небольшим избыт-
ком уксусной кислоты выделяется ацетилбензилацианид, который затем отсасывается и промыв-
вается водой. Выход сырого продукта реакции (с т. пл. 82°), хорошо поддающегося дальнейшей
обработке 172—182 г. Продукт, перекристаллизованный еще раз из метилового спирта, плавится
при 87°.

Получение фенилацетона

35 г фенилбензилацианида растворяются в 140 мл ортофосфорной кислоты
(188,8%, уд. в 1.75) при нагревании и встряхивании. При 100° получается желтый
раствор, который нагревают, встряхивая время от времени; при температуре 140°
раствор становится прозрачным, а при 150° выделяется много CO_2 . Если бурное
выделение CO_2 будет уменьшаться, продолжают нагревание до 150°, при этом
раствор мутнеет и появляется слой фенилацетона. После 5-минутного кипячения
в колбе становится видимым уровень ортофосфорной кислоты, после чего пре-
кращают нагревание. Когда температура понизится до 120°, отгоняют фенил-
ацетон с водяным паром, при этом нагревают содержимое колбы так, чтобы объем
жидкости в колбе не увеличивался. Оставшуюся в колбе ортофосфорную кислоту
можно употребить для переработки еще одной порции в 35 г ацетилбензилацианида
на фенилацетон. Фенилацетон отделяют от дистиллята, остаток из водного рас-
твора экстрагируют бензолом и смешивают с основной порцией, затем получен-
ный препарат сушат хлористым кальцием, перегоняют и собирают фракцию
210—212°. Из 70 г ацетилбензилацианида получается 45 г фенилацетона, что
составляет 76,2% теоретического выхода.

Получение 1-фенил-2-аминопропана

50 г (0,8 моля) формиата аммония,* 33,6 г (32,6 мл или 0,25 моля) фенилацетона и несколько
кусков пористого фарфора помещают в колбу на 250 мл, которая закрывается пробкой, снабжен-
ной термометром, доходящим почти до дна, и трубкой, соединенной с малым наклонным холодиль-
ником. При нагревании колбы на малом огне ее содержимое плавится и образует два слоя.
Перегонка начинается при 140° с выделения аммиака. При 150—160° смесь становится однород-
ной, и полученная жидкость, пенится. Нагревание продолжают до 185°; в это время перегоняется:
вода, фенилацетон и карбонат аммония. При 185° прекращают нагревание, верхний слой
фенилацетона отделяется от водного дистиллята и возвращается в реакционную колбу, после
чего смесь нагревается еще 2 часа до 185°. К сырому продукту реакции — 1-фенил-2-формил-
аминопропану — прибавляют 100 мл крепкой соляной кислоты, несколько кусков пористого
фарфора и нагревают в течение 40—50 мин. до кипения. Кислый водный раствор переносится
в круглодонную колбу на 500 мл, снабженную насадкой для задерживания брызг жидкости,
и перегоняется с водяным паром; сперва отгоняется небольшое количество непрореагировавшего
фенилацетона, а после добавки КОН — 1-фенил-2-аминопропан. При этой перегонке собирают
3 фракции по 200 мл дистиллята. От первой фракции отделяют амин, затем 20 мл бензола обра-
батывают третью фракцию; затем этим самым бензолом обрабатывают вторую фракцию и, наконец,
водный раствор, который остался после отделения амина из первой фракции. Эту работу повто-
ряют 4 раза, затем вытяжки смешивают с амином, сушат КОН и перегоняют, собирая дистиллят
в приемник, снабженный трубкой с натриевой известью. 1-Фенил-2-аминопропан, практически
чистый, перегоняется при 202—205°. Фракцию, отогнавшуюся до 202°, обрабатывают 20 мл 15%
соляной кислоты и затем 10 мл воды. Смешанные вытяжки обрабатывают избытком КОН и три
раза бензолом по 10 мл. Бензольные вытяжки сушат КОН и затем дистиллируют по вышеописан-
ному. Выход 18,5 г, т. е. 56% теоретического.

Оксалат 1-фенил-2-аминопропана получается при смешении 1 ч. 1-фенил-
2-аминопропана с горячим раствором 1 ч. щавелевой кислоты в 4 ч. воды. После охлаждения
оксалат кристаллизуется в виде длинных бесцветных иголок. Он отвечает формуле $\text{C}_{18}\text{H}_{13}(\text{CO}_2\text{H})_2 \cdot$
 $\cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ и после одной перекристаллизации плавится при 160°.

* Формиат аммония готовится действием небольшого избытка разбавленной муравьиной
кислоты на карбонат аммония и расщеплением полученного раствора под уменьшенным давлением
на водяной бане. Полученный после отсасывания влажный продукт непосредственно вводится
в реакцию.

Анализ оксалата

Навеска: 0,9990 г, 0,3847 г, 0,1862 г.

Потеря H₂O после сушки при 110°: 0,0387 г, 0,152 г, 0,0074 г.

Навеска: 0,2043 г; 0,2355 г.

При определении щавелевой кислоты получено CaSO₄ 0,1186 г, 0,1366 г.

Найдено %: H₂O 3,88, 3,95, 3,97; (COOH)₂ 38,41, 38,19.

C₉H₁₃N · C₂H₂O₄ · 1/2 H₂O. Вычислено %: H₂O 3,84; (COOH)₂ 38,43.

Выводы

1. Улучшен способ получения ацетилбензилцианида проведением конденсации бензилцианида с этилацетатом в присутствии сухого алкоголята натрия в эфирном растворе. Этот способ дает 86% выход ацетилбензилцианида, в то время как конденсация в абсолютном спирте [19] при этих же количествах реагирующих веществ дает выход 50%.

2. Улучшен способ получения фенилацетона нагреванием до 150° этилбензилцианида с ортофосфорной кислотой вместо серной кислоты по способу Джулиана и Оливера [12]. Выходы фенилацетона получаются более высокие.

3. Исследовано действие формиата аммония на фенилацетон при нагревании до 185°. Фенилацетон ведет себя в этой реакции аналогично ацетофенону [20]. Продуктом реакции является 1-фенил-2-аминопропан, получающийся с выходом 56% по отношению к фенилацетону. Описан ряд реакций, ведущих к выгодному способу получения 1-фенил-2-аминопропана из бензилцианида.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] G. A. Alles. J. Am. Soc., 54, 271—274 (1932); Zbl., 1932, I, 2575; Knoevenagel u. Walther. Ber., 43, 189 (1910). — [2] Seizo Kanao. J. Pharm. Soc. Japan, 17—23 (1927); Zbl., 1927, I, 2539. — [3] W. H. Hartung a. J. C. Munch. J. Am. Soc., 53, 1875—1879 (1931); Zbl., 1931, II, 222. — [4] E. H. Woodruff, Th. W. Conger. J. Am. Soc., 60, 465—467 (1938); Zbl., 1938, I, 3463. — [5] W. Beck. Ber., 31, 3163 (1898). — [6] R. Stoermer, H. Stroh. Ber., 68, 2112—2116 (1935). — [7] H. Dakin, R. West. J. biol. Chemistry, 78, 91—105; Zbl., 1928, II, 1667. — [8] H. Herbst, R. H. Manske. Org. Syntheses, 16, 47—50 (1936). — [9] E. C. Knowles, J. B. Cloke. J. Am. Soc., 54, 2028—2037 (1932); Zbl., 1932, II, 366. — [10] W. Beckh. Ber., 31, 3160 (1898). — [11] H. Rupe, A. Metzger, H. Vogler. Helv. Chim. Acta, 8, 848—852; Zbl., 1926, I, 1399. — [12] P. L. Julian, J. J. Oliver. Org. Syntheses, 18, 54—55 (1938). — [13] D. Holroyde Hey. J. Chem. Soc., 1930, 18—21; Zbl., 1930, I, 2081. — [14] W. Leithe. Ber., 65, 660—666 (1932). — [15] E. P. Nabenhauer. Англ. пат. 44792; Zbl., 1937, I, 663. — [16] P. Couturier. C. R., 207, 345—347; Zbl., 1939, I, 926. — [17] W. Dobke, F. Keil. Франц. пат. 844226 (1937); Zbl., 1939, II, 3148. — [18] W. Dobke, F. Keil. Франц. пат. 844228; Англ. пат. 508756. — [19] P. L. Julian, J. Oliver, R. H. Kimball, B. Pike, G. D. Jefferson. Org. Syntheses, 18, 66—69 (1938). — [20] A. W. Ingersoll. Org. Syntheses, 7, 76—79 (1937). — [21] J. V. Braun, F. Friemelt. Ber., 66, 684—685 (1933). — [22] Jens Hald, Inger Gad. Dansk. Tidsstr, Farmac., 12, 97—104 (1938); Zbl., 1938, II, 1275.

Поступило в Редакцию
27 июля 1940 г.

UEBER EINE NEUE DARSTELLUNGSWEISE
VON 1-PHENYL-2-AMINOPROPAN

B. Bobranski und J. Drabik

1. Es wurde die Darstellungsweise von Azetylbenzylcyanid verbessert, indem die Kondensation von Benzylcyanid mit Aethylacetat in Gegenwart von trockenem Natriumaethylat in absolut aetherischer Lösung ausgeführt wurde. Bei dieser Aus-

führung der Reaktion e
Kondensation in absol
ter Substanz nur eine A

2. Es wurde die I
anstatt Schwefelsäure z
Kohlensäure Phosphors
Phenylacetone wird dab
Julian u. J. J. Oliver.

3. Es wurde das
formiat auf 185° experi
Verbindung ähnlich v
beschrieben hat. Es ent
einer Ausbeute von 56%

Die oben beschrie
Weg zur Darstellung
Benzylcyanid.