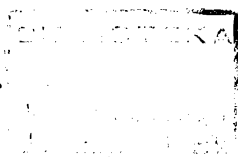


Warszawa, 21 sierpnia 1933 r. ²

URZĄD PATENTOWY



COŹc 93/00



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIŚ PATENTOWY

Nr 18211.

Kl. 12 o, 5/09.

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel
(Bazylea, Szwajcaria).

Sposób wytwarzania zasadowych eterów aromatycznie podstawionych ketonów.

Zgłoszono 4 sierpnia 1931 r.

Udzielono 28 marca 1933 r.

Pierwszeństwo: 28 sierpnia 1930 r. (Szwajcaria).

Wykryto, że można wytwarzać zasadowe aromatycznie podstawione ketony, wprowadzając w sposób zwykły do grup hydroksylowych aromatycznych ketonów, hydroksylowanych w pierścieniu, lub ich produktów podstawienia reszty aminoalkylowe lub ich pochodne.

W celu wytworzenia nowych zasadowych eterów, można np. hydroksylowane w pierścieniu aromatyczne ketony, najkorzystniej w obecności środków wiążących kwasy, traktować zdolnymi do reakcji estrami aminoalkoholów lub ich pochodnymi. Można jednak również grupy hydroksylowe pierścienia doprowadzić uprzednio

do reakcji ze związkami alkylenowymi, jak np. tlenek alkylenowy, allylohaloidek, alkylenodwuhaloidek, alkylenochlorowcohydryna, w ten sposób, aby po reakcji podwójnej wymiany otrzymać zdolną do reakcji resztę, jak np. grupa alkylenowa, hydroksylowa lub chlorowcowa, poczem resztę tę, ewentualnie po uprzednim traktowaniu środkami działającymi chlorowcująco, zastąpić grupą aminową.

Wprowadzone do hydroksylu w pierścieniu łańcuchy boczne mogą być proste lub rozgałęzione, a reszta aminowa może się znajdować w dowolnem oddaleniu od tlenu grupy hydroksylowej.

Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie do celów leczniczych.

Przykład I. 1 część *p*-oksyacetofenonu, 2,5 części chlorowodorku chloroetylodwuetyloaminy, 6 części potażu i 26 części acetonu gotuje się, mieszając w ciągu 14 godzin. Z przesączu oddestylowuje się aceton i nadmiar chloroetylodwuetyloaminy. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i wyklóca z rozcieńczonym ługiem. Roztwór następnie suszy się, odpędza eter i pozostałość destyluje w próżni. *p*-dwuetyloaminoetoksyacetofenon wrze w temperaturze $167^{\circ} - 168^{\circ}\text{C}$ przy 5 mm ciśnienia. Jest to w wodzie nierozpuszczalny, w organicznych zaś rozpuszczalnikach rozpuszczalny olej o kolorze winnożółtym. Chlorowodorek rozpuszcza się łatwo w wodzie z odczynem obojętnym.

Taką samą zasadę można otrzymać na gorąco zapomocą podwójnej wymiany między *p*-bromoetoksyacetofenonem i dwuetyloaminą. *p*-bromoetoksyacetofenon ze swej strony tworzy się, obok nieznacznej ilości eteru dwu-*p*-acetofenyloglikolowego o p. topl. $160^{\circ} - 161^{\circ}\text{C}$, przy gotowaniu *p*-oksyacetofenonu z bromkiem etylenowym w roztworze alkoholowym w obecności alkaliów; tworzy on bezbarwny proszek krystaliczny o p. topl. $59^{\circ} - 60^{\circ}\text{C}$.

Przykład II. 1 część 2-oksy-4-metoksyacetofenonu, 2,3 części bromowodorku bromoetylodwuetyloaminy, 5 części potażu i 26 części acetonu gotuje się w ciągu 10 godzin. Przeróbkę uskutecznia się, jak w przykładzie I. 2-dwuetyloaminoetoksy-4-metoksyacetofenon wrze w temperaturze $186^{\circ} - 187^{\circ}\text{C}$ przy 5 mm ciśnienia. Jest to winnożółty olej, który rozpuszcza się łatwo w rozpuszczalnikach organicznych, jak również w rozcieńczonych kwasach.

Przykład III. 3 części (2-oksy-4-metoksyfenylo)-benzyloketonu, 1 część wodorotlenku sodowego, 20 części wody i 2,2 części chlorowodorku chloroetylodwuetyloaminy miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze 60° . Wydzieloną zasadę po o-

chłodzeniu rozpuszcza się w eterze i prze-mywa rozcieńczonym ługiem. Po odpędzeniu eteru pozostałość destyluje się. (2-dwuetyloaminoetoksy-4-metoksyfenylo) - benzyloketon wrze w temperaturze $210^{\circ} - 211^{\circ}\text{C}$ pod ciśnieniem 0,1 mm. Jest to żółty olej, w wodzie nierozpuszczalny, łatwo zaś rozpuszczalny w organicznych rozpuszczalnikach, jak również w rozcieńczonych kwasach.

Przykład IV. 1 część sodu rozpuszcza się w 20 częściach alkoholu absolutnego. Po dodaniu 4,3 części *p*-oksybenzofenonu oraz 6 części chlorowodorku chloroetylodwucykloheksyloaminy gotuje się, mieszając, w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu odsąca się od soli kuchennej. Z przesączu odpędza się alkohol, a pozostałość uwalnia w próżni od niezmienionej chloroetylodwucykloheksyloaminy. Otrzymany *p*-dwucykloheksyloaminoetoksybenzofenon jest jasnożółtym, gęstym olejem. Jego pikrynian przekryszta-lizowuje się z alkoholu i wtedy topi się w temperaturze $157^{\circ} - 158^{\circ}\text{C}$.

Przykład V. 10 części 2-oksy-4-metoksyacetofenonu i 40 części bromku etylenowego gotuje się z roztworem 1,6 części sodu w alkoholu absolutnym w ciągu kilku godzin. Po odpędzeniu rozpuszczalnika rozpuszcza się pozostałość w eterze i roztwór eterowy wymywa rozcieńczonym ługiem potasowym i wodą. Po usunięciu eteru nadmiar bromku etylenowego destyluje się w próżni. Otrzymany 2-bromoetoksy-4-metoksyacetofenon pozostaje jako olej, który natychmiast krzepnie. Tworzy on bezbarwne kryształy o p. topl. $65^{\circ} - 68^{\circ}$.

1,1 część 2-bromoetoksy-4-metoksyacetofenonu i 1 część metylobenzylaminy gotuje się w roztworze benzenowym w ciągu kilku godzin. Po ochłodzeniu wydzielony bromowodorek metylobenzylaminy odsąca się, a przesącz wyklóca z rozcieńczonym kwasem solnym. Wodny wyciąg alkalizuje się, wydzieloną zasadę rozpuszcza w ben-zolu i suszy nad potażem. Po odpędzeniu

rozpuszczalnika destyluje się w 2-metylo-benzylaminoetoksy-4-metoksyacetofenon. Wrze on pod ciśnieniem 0,12 mm w temperaturze 197° 5 ÷ 198° i tworzy żółty, gęsty olej.

Przykład VI. Do roztworu 1 części 2-oksy-4-metoksyacetofenonu w cząsteczkowej ilości rozcieńczonego ługu potasowego wprowadza się nadmiar tlenku etylenowego i pozostawia przez czas dłuższy w spoczynku, poczem ekstrahuje się eterem. Po stężeniu roztworu krystalizuje 2-oksyetoksy-4-metoksyacetofenon w postaci proszku krystalicznego o p. topl. 65° ÷ 67°C.

Jednakowe ilości 2-oksyetoksy-4-metoksyacetofenonu i pięciochloru fosforowego ogrzewa się lekko w roztworze chloroformu. Po ukończonej reakcji rozpuszczalnik, jak również utworzony tlenochlorek fosforu oddestylowuje się w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i przemywa rozcieńczonym ługiem. Po odpędzeniu rozpuszczalnika pozostaje 2-chloroetoksy-4-metoksyacetofenon jako gęsty olej, którego bez rozkładu destylować nie można. 1,5 części 2-chloroetoksy-4-metoksyacetofenonu ogrzewa się w ciągu kilku godzin w temperaturze około 100° z 1 częścią dwuetyloaminy w roztworze benzenowym, wyciąga rozcieńczonym kwasem solnym i z wodnego roztworu zasadę osadza sodą. Wydzielony 2-dwuetyloaminoetoksy-4-metoksyacetofenon wykazuje przytoczone w przykładzie I własności.

Przykład VII. 1 część sodu rozpuszcza się w 30 częściach alkoholu i zadaje 7,2 częściami 2-oksy-4-metoksyacetofenonu. Do roztworu tego dodaje się 7,2 części 1-dwuetyloamino-3-chloro-*n*-butanu i gotuje w ciągu kilku godzin. Po ochłodzeniu odsącza się od soli kuchennej, odpędza alkohol, pozostałość rozpuszcza w eterze i wykłóca z rozcieńczonym kwasem solnym. Wyciąg wodny alkalizuje się i zasadę wydzieloną destyluje. Otrzymany 2-dwuetyloaminoizobutylooksy-4-metoksyacetofenon

wrze pod ciśnieniem 0,5 mm w temperaturze 174° ÷ 175°C. Jest to żółty olej.

Chlorowodorek 1-dwuetyloamino-3-chloro-*n*-butanu otrzymuje się przy gotowaniu β -dwuetyloaminoetylometylokarbinolu (p. wrz. 85° ÷ 86°C przy 22 mm ciśnienia), otrzymanego zapomocą redukcji β -dwuetyloaminoetylometyloketonu, z chlorkiem tiońlowym. Wolna zasada jest bezbarwnym łatwo płynnym olejem, który wrze pod ciśnieniem 15 mm w temperaturze 67° ÷ 70°C.

W sposób podobny można otrzymać np. następujące związki. *m*-dwuetyloaminoetoksyacetofenon, żółty olej o p. wrz. 166° ÷ 167°C przy 6 mm ciśnienia;

2-dwuetyloaminoetoksy-4-metoksy-5-nitroacetofenon, bezbarwne kryształy o p. topl. 124° ÷ 125°C; zapomocą redukcji otrzymuje się zeń 2-dwuetyloaminoetoksy-4-metoksy-5-aminoacetofenon, żółte igiełki o p. topl. 69° ÷ 72°C, którego produkt acetylowania tworzy bezbarwne blaszki o p. topl. 121° ÷ 122°C;

2-dwuetyloaminoetoksy-4-*n*-butylooksyacetofenon, żółty olej o p. wrz. 166° ÷ 167°C przy 0,07 mm ciśnienia;

2-dwuetyloaminoetoksy-4-benzylooksyacetofenon, żółty olej o p. wrz. 206°, 5 ÷ 207° przy 0,2 mm ciśnienia;

1-dwuetyloaminoetoksy-2-acetylonafalen, jasnożółty olej o p. wrz. 151° ÷ 152°C przy 0,15 mm ciśnienia;

2-dwuetyloaminoetoksy-4-metoksybuty-rofenon, żółty olej o p. wrz. 196° ÷ 199°C przy 4 mm ciśnienia;

(*p*-dwuetyloaminoetoksyfenylo)-benzyloketon, bezbarwne kryształy o p. topl. 36° ÷ 37°C i o p. wrz. 207° ÷ 208°C przy 3 mm ciśnienia;

(2-dwuetyloaminoetoksy-4-benzylooksyfenylo)-benzyloketon, winnożółty gęsty olej; jego pikrynian topi się w temperaturze 158° ÷ 159°C;

2-dwu-*n*-butyloaminoetoksy-4-metoksyacetofenon, żółty olej o p. wrz. 179° ÷ 180°C przy 0,24 mm ciśnienia.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania zasadowych eterów aromatycznie podstawionych ketonów, znamienny tem, że hydroksylowane w pierścieniu aromatycznie podstawione ketony lub ich pochodne sprzęga się w sposób zwykły w grupie hydroksylowej z aminami alifatycznymi lub ich pochodnymi chlorowcowymi lub z zestryfikowanymi pochodnymi wodorotlenowymi.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że sprzęgany keton doprowadza się uprzednio do reakcji ze związkami alkylenowymi, jak tlenek alkylenowy, jedno-

lub wielohaloidki alkylenowe, alkylenochlorowcohydryna i t. d., w ten sposób, iż po zakończeniu reakcji podwójnej wymiany otrzymuje się zdolną do reakcji resztę, jak grupa alkylenowa, hydroksylowa lub chlorowcowa, poczem resztę tę, ewentualnie po uprzednim traktowaniu środkami działającymi chlorowcująco, zastępuje grupą aminową przez działanie amin alifatycznych.

Gesellschaft für Chemische
Industrie in Basel.
Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.