

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89347

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 23.06.73 (P. 163541)

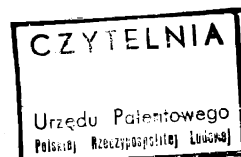
Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.74

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP
C07c 15/16

Int. Cl.².
C07C 15/16



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Gruppo Lepetit S.p.A., Mediolan (Włochy)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych dwufenylometanu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych dwufenylometanu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom chlorowca, grupę nitrową lub niższą grupę alkoksylową, R¹ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę nitrową, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową, R² oznacza atom wodoru, grupę acylową, karbamylową lub podstawioną grupę karbamylową zaś X oznacza grupę —OR³ lub —NHR⁴, w której R³ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę arylową, aryloalkilową, acylową, karbamylową lub podstawioną grupę karbamylową, zaś R⁴ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową bądź grupę acylową. Związki o ogólnym wzorze 1 mogą również posiadać więcej niż jeden ze zdefiniowanych uprzednio podstawników oznaczonych symbolami R i R¹.

W niniejszym opisie wynalazku oraz w zastrzeżeniu patentowym termin "niższa grupa alkilowa" i część alkilowa w rodniku określonym jako "niższa grupa alkoksylowa", oznacza alifatyczny łańcuch węglowodorowy zawierający 1–6 atomów węgla, który może być prosty lub rozgałęziony, jak również może zawierać wiązania podwójne lub potrójne.

Termin "grupa arylowa" oznacza rodniki fenyłowe, które ewentualnie posiadają również inne podstawniki, takie jak atomy chlorowców, grupę nitrową, niższą grupę alkilową, grupę hydroksylową, grupę dwumetylosulfamylową itp.

Termin "grupa aryloalkilowa" oznacza niższy rodnik alkilowy związany z grupą arylową.

Rodniki acylowe wywodzą się z niższych kwasów alifatycznych zawierających 1–6 atomów węgla, jak również z pochodnych innych kwasów karboksylowych, natomiast podstawione grupy karbamylowe są zasadniczo reprezentowane przez grupy alkilokarbamylowe i arylokarbamylowe.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku posiadają cenne własności farmakologiczne.

Niepodstawiony 2-hydroksymetylobenzhydrol został opisany przez Pernota i innych w Bull. Soc. Chim. France, 1953, 324. Inne pochodne benzhydrolu opisali K. Efeter i inni w Canadian Journal of Chemistry 48 1670 (1970). W artykułach tych brak jest wzmianek o tym, że związki te stanowią środki o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy.

Sposób wytwarzania opisanych związków, będących przedmiotem niniejszego wynalazku polega na uwodornieniu kwasów o-benzoilbenzoesowych o ogólnym wzorze 2 do odpowiednich dioli o wzorze 3, zgodnie ze schematem reakcji 1. We wzorach tych R i R¹ mają podane wyżej znaczenie, zaś Z oznacza atom tlenu lub dwa atomy wodoru. Jako środki uwodorniające stosuje się mieszanę wodorki metali, a zwłaszcza korzystne jest stosowanie glinowodoru litu.

Zgodnie z ogólnym sposobem postępowania jednomolową część związku o wzorze 2 dodaje się, jednocześnie mieszając, do zawiesiny glinowodoru litu w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, jak np. eter etylowy, czterohydrofuran, dioksan, benzen lub mieszaniny. Ilość użytego mieszanego wodorku metalu jest w znacznym nadmiarze ponad ilość stechiometryczną wymaganą dla tej reakcji, zaś temperaturę utrzymuje się w zakresie od 0°C do temperatury pokojowej.

Czas reakcji może zawierać się w szerokim zakresie od około 1 do wielu godzin, zależnie od reaktywności substratu o wzorze 2. Kompleks reakcyjny poddaje się rozkładowi przez dodanie 20%-owego roztworu chlorku amonu, a następnie wydziela się produkty uwodornienia przy zastosowaniu znanych metod, włączając odparowanie warstwy organicznej i krystalizację surowego produktu z odpowiedniego rozpuszczalnika.

Diole o wzorze 3 można z kolei przeprowadzić w inne związki o wzorze 1, będące przedmiotem wynalazku, na drodze prostych operacji chemicznych. Na przykład, działając na diole o wzorze 3 kwasem izocyjanowym lub izocyjanianami w nadmiarze według znanych sposobów prowadzenia reakcji, otrzymuje się odpowiednie związki o wzorze 1, gdzie R² i R³ oznaczają grupy karbamyłowe, ewentualnie podstawione.

Działanie na diole o wzorze 3 bezwodnikami kwasowymi lub halogenkami kwasowymi w obecności akceptorów kwasowych prowadzi do wytworzenia mieszaniny pochodnych mono- i dwuacylowych, które można łatwo rozdzielić na drodze frakcjonowanej krystalizacji. Stosunek ilościowy pomiędzy pochodnymi mono- i dwuacylowymi waha się w szerokich granicach, zależnie od warunków prowadzenia reakcji.

Intensywne ogrzewanie lub długi czas reakcji faworyzują tworzenie się pochodnych dwuacylowych.

Pochodne monoacyłowe związków o wzorze 3, gdzie pierwszorzędowa funkcja alkoholowa została zacylowana mogą być nadal stosowane jako cenne półprodukty do wytwarzania związków o wzorze 1, w którym X jest grupą inną niż grupa hydroksylowa.

W tym celu korzystnie jest stosować związki o wzorze 4, gdzie R i R¹ mają podane wyżej znaczenie, zaś R² stanowi resztę acylową pochodzącą od niższego kwasu alifatycznego. Wolną grupę hydroksylową można łatwo przeprowadzić w grupę halogenową za pomocą halogenku fosforu lub tionylu i tak otrzymany związek halogenowy ewentualnie przeprowadza się w odpowiednią pochodną aminową w wyniku nukleofilowej wymiany z wybraną aminą. Dalsza hydroliza alkaliczna prowadzi do wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R² oznacza atom wodoru, zaś X jest grupą o wzorze NHR⁴, gdzie R⁴ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową. Związki te z kolei ewentualnie przeprowadza się w inne pochodne w wyniku znanych operacji chemicznych, w których reakcji ulega grupa hydroksylowa i/lub aminowa. Zwykle wykonuje się tu alkilowanie, acylowanie lub karbamyłowanie.

Podczas ogrzewania opisanych pochodnych halogenowych w postaci roztworów w niższych alkoholach wraz z amoniakiem pod zwiększonym ciśnieniem zachodzi równocześnie z nukleofilową wymianą grupy halogenowej na aminową, przemieszczanie się niższej alifatycznej grupy acylowej od reszty alkoholowej do aminowej grupy funkcyjnej, dając związki o wzorze 1, w którym R² oznacza atom wodoru, zaś R⁴ niższą alifatyczną grupę acylową.

Hydroliza tych ostatnich związków za pomocą kwasów mineralnych prowadzi do wytworzenia pochodnych o wzorze 1, w którym zarówno R¹ jak i R⁴ oznaczają atomy wodoru. Oczywiście w tym przypadku obie grupy funkcyjne można modyfikować dalej na drodze acylowania, alkilowania lub karbamyłowania.

Wyjściowe kwasy o-benzoilbenzoesowe oraz o-hydroksymetylobenzofenony można wytworzyć znanymi i opisanymi w literaturze metodami, jak np. reakcja Friedla-Craftsa pomiędzy bezwodnikiem ftalowym i pochodnymi benzenu oraz przez otwarcie pierścienia pochodnej ftalidu za pomocą określonych halogenków aryłomagnetyzowych.

Związki będące przedmiotem wynalazku są cennymi środkami o działaniu hamującym czynności ośrodkowego układu nerwowego, wykazując znaczne działanie rozluźniające mięśnie, działanie uspokajające oraz nasenne w odniesieniu do zwierząt laboratoryjnych.

W reprezentatywnych badaniach związków będących przedmiotem wynalazku podawano je w dawkach od około 30 do około 60 mg/kg wagi ciała myszom oraz stwierdzono w wyniku testu Irwinga wspomniane wcześniej działanie, to jest wpływ na napięcie mięśniowe, zmniejszenie samoistnej aktywności oraz pogorszenie koordynacji ruchowej i odruchu postawy.

W szczególności związek opisany w przykładzie I wykazuje dostateczną aktywność w odniesieniu do omawianych efektów przy podawaniu go małpom w dawce od 0,5 mg/kg wagi ciała.

Związki te wykazują jednocześnie niewielką toksyczność ponieważ LD_{50} dla myszy wynosi zwykle powyżej 500 mg/kg wagi ciała.

W podanych niżej przykładach bliżej opisano niektóre reprezentatywne związki oraz metodę ich wytwarzania, będącą przedmiotem wynalazku.

Przykład I. 5-chloro-2-hydroksymetylobenzhydrol.

Zawiesinę 120 g kwasu 2-benzoilo-4-chlorobenzoesowego w 900 ml bezwodnego eteru etylowego dodano kroplami do zawiesiny 41 g $LiAlH_4$ w 700 ml bezwodnego eteru etylowego w temperaturze około $0^\circ C$, stale mieszając. Po zakończeniu dodawania całość mieszano przez okres 4 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie kompleks reakcyjny poddano rozkładowi dodając podczas mieszania 125 ml 20%-wego roztworu chlorku amonu. Wytrącony osad nieorganiczny odsączono i przemyto eterem etylowym. Roztwory eterowe połączono, wysuszono nad siarczanem sodu i odparowano do sucha. Oleistą pozostałość roz tarto z lekką frakcją ropy naftowej i ciało stałe rekrytalizowano z eteru dwuizopropylowego, uzyskując z wydajnością 105 g produkt o temperaturze topnienia $102-107^\circ C$.

Przykład II. Metylokarbaminian 5-chloro-2-metylo-karbamyloksymetylobenzhydrolu.

2 g związku opisanego w przykładzie I ogrzewano przez okres 7 godzin w temperaturze $80-90^\circ C$ z 2 g izocyjanianu metylu i 6 ml pirydyny w aparacie ciśnieniowym Parra. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną gotowano z metanolem przez okres 5 min. a następnie oddestylowano rozpuszczalnik.

Surową pozostałość roz tarto z zakwaszoną wodą i po dekantacji rozpuszczono w bezwodnym eterze etylowym. Zatężenie roztworu eterowego dało produkt, który rekrytalizowano z eteru dwuizopropylowego otrzymując 2 g związku o temperaturze topnienia $128-131^\circ C$.

Przykład III. Fenylokarbaminian 5-chloro-2-fenilo-karbamyloksymetylobenzhydrolu.

Mieszaninę 2 g związku opisanego w przykładzie I i 2 ml izocyjanianu fenylu i 4 ml pirydyny ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 45 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną gotowano przez okres 5 min z metanolem, po czym oddestylowano rozpuszczalnik. Surowe ciało stałe roz tarto z zakwaszoną wodą i po przekrytalizowaniu z etanolu otrzymano 2,5 g produktu o temperaturze topnienia $192-196^\circ C$.

Przykład IV. 2-acetoksymetylo-5-chlorobenzhydrol.

Do roztworu 97 g związku opisanego w przykładzie I w 550 ml benzenu dodano 75 ml bezwodnika octowego i mieszaninę delikatnie ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 3 godzin. Ochłodzony roztwór przemyto wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, a następnie wodą. Warstwę organiczną wysuszono nad siarczanem sodu i odparowano do sucha. Pozostałość roz tarto z lekką frakcją ropy naftowej i rekrytalizowano z mieszaniny eteru etylowego i benzenu, otrzymując 60 g produktu o temperaturze topnienia $86-88^\circ C$.

Przykład V. Bromek 2-acetoksymetylo-5-chloro- α -(fenilo)-benzylu.

Do roztworu 45 g 2-acetoksymetylo-5-chlorobenzhydrolu w 270 ml eteru etylowego dodano 13,7 g trójbromku fosforu w 45 ml eteru etylowego i roztwór mieszano przez okres 3 godzin. W temperaturze pokojowej. Roztwór organiczny przemyto kolejno wodnym roztworem wodorowęglanu sodu i wodą.

Po wysuszeniu nad siarczanem sodu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 43,1 g surowego produktu, który można zastosować w dalszej syntezie. Produkt miał temperaturę wrzenia $175-180^\circ C$ pod ciśnieniem 0,5 mm Hg.

Przykład VI. Alkohol 4-chloro-2-[α -(metyloamino)-benzylu]-benzylowy.

Do roztworu 24 g związku opisanego w przykładzie V w 400 ml bezwodnego benzenu dodano 53 ml benzenowego roztworu metyloaminy o stężeniu 5,1%. Mieszaninę utrzymywano w temperaturze pokojowej przez okres 24 godzin. Wytrącone ciało stałe odsączono, zaś roztwór benzenowy odparowano do sucha. Pozostałość przeprowadzono w odpowiednią sól kwasu chlorowodorowego przez dodanie eteru metylowego nasyconego chłorowodorem. Produkt ten można zastosować w następnym etapie hydrolizy.

7,5 g powyższego związku rozpuszczono w temperaturze pokojowej w mieszaninie 160 ml etanolu, 24 ml 11%-owego roztworu wodorotlenku potasu i 50 ml wody. Po upływie 12 godzin oddestylowano etanol w temperaturze około $50^\circ C$, zaś pozostałość ekstrahowano eterem etylowym. Warstwę organiczną odparowano do sucha uzyskując 2,3 g produktu, który po rekrytalizacji z eteru dwuizopropylowego charakteryzował się temperaturą topnienia $117-118^\circ C$.

Przykłady VII-IX. Powtarzając zasadniczo te same operacje jak w przykładzie VI, lecz zastępując metyloaminę równoważnymi ilościami innych amin otrzymano następujące związki: alkohol 4-chloro-2-[α -etyloamino/-benzylu]-benzylowy o temperaturze wrzenia $190-195^\circ$ pod ciśnieniem 0,5 mm Hg, chlorowodorek alkoholu 4-chloro-2-[α -(propyloamino)-benzylu]-benzylowego o temperaturze topnienia $225-227^\circ C$ i alkohol 4-chloro-2-[α -butyloamono/-benzylu]-benzylowy o temperaturze wrzenia $190-195^\circ C$ pod ciśnieniem 0,4 mm Hg.

Przykład X. Alkohol 4-chloro-2-[α -(acetamido)-benzylu]-benzylowy.

W aparacie ciśnieniowym Parra umieszczono roztwór 47 g związku opisanego w przykładzie V w 200 ml etanolu i wprowadzono suchy amoniak, aż do uzyskania ciśnienia 5 atm. Po ogrzewaniu mieszaniny przez okres 4

godzin w temperaturze 100°C odparowano otrzymany roztwór. Oleistą pozostałość przemyto kolejno lekką frakcją ropy naftowej, eterem dwuizopropylowym, a następnie wymieszano z mieszaniną wody i eteru etylowego, otrzymując z wydajnością 16 g ciała stałego, które można wykorzystać w następnym etapie hydrolizy.

Próbkę produktu przekrystalizowano z mieszaniny eteru etylowego z lekką frakcją ropy naftowej uzyskując związek o temperaturze topnienia 131–135°C.

Przykład XI. Alkohol 4-chloro-2-[α -(amino)-benzylo]-benzyloowy.

12 g związku opisanego w przykładzie X ogrzewano do wrzenia przez okres 2 godzin z 300 ml 10%-owego roztworu kwasu solnego. Ochłodzony roztwór przemyto eterem etylowym, a następnie zalkalizowano za pomocą wodorotlenku sodu. Po ekstrakcji eterem etylowym i odparowaniu fazy organicznej otrzymano oleistą pozostałość, którą roztarto z eterem izopropylowym. Otrzymano 9 g ciała stałego o temperaturze topnienia 113–115°C. Chlorowodorek związku otrzymany przez dodanie suchego HCl do jego roztworu w eterze etylowym miał temperaturę topnienia 194–197°C po rekrytalizacji z mieszaniny etanolu i eteru etylowego.

Przykład XII. 4,5-dwuchloro-2-hydroksymetylobenzhydrol.

Do mieszaniny 12 g LiAlH_4 w 100 ml eteru etylowego dodano 24 g 4',5-dwuchloro-2-hydroksymetylobenzofenonu w temperaturze od 0–5°C. Całość mieszano przez okres 2 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie po ochłodzeniu do temperatury 5°C dodano 36 ml wody. Nieorganiczny osad odsączono, zaś roztwór organiczny odparowano pod próżnią. Pozostałość oczyszczono w kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę benzenu z eterem etylowym w stosunku 95:5. Otrzymano 14 g produktu o temperaturze topnienia 84–86°C, po krystalizacji z eteru izopropylowego.

Przykład XIII. 4',5-dwuchloro-2-hydroksymetylobenzofenon.

Sporządzono zawiesinę 2,5 g wiórków magnezowych 20 ml eteru etylowego i dodano 1 g 1-chloro-4-bromobenzenu w 35 ml eteru etylowego, a następnie mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 2 godzin.

Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodano 16,8 g 6-chloroftalidu w 100 ml bezwodnego benzenu i otrzymany roztwór ogrzewano do temperatury 50–60°C przez okres około 1 godziny.

Mieszaninę reakcyjną ochłodzono i wymieszano z 50 ml 20% wodnego roztworu chlorku amonowego. Warstwę organiczną oddzielono, przemyto wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, a następnie wodą.

Po odparowaniu otrzymano 24 g surowego produktu, który zastosowano w etapie uwodornienia, zgodnie z metodą opisaną w następnych przykładach.

Przykłady XIV–XX. Otrzymane metodą opisaną w przykładzie XIII odpowiednie benzofenony poddano redukcji w warunkach opisanych w przykładzie XII i uzyskano następujące benzhydrole:

- XIV 2',5-dwuchloro-2-hydroksymetylobenzhydrol
o temperaturze topnienia 91–93°C
- XV 3',5-dwuchloro-2-hydroksymetylobenzhydrol
o temperaturze topnienia 115–117°C
- XVI 2'-metylo-5-chloro-2-hydroksymetylobenzhydrol
o temperaturze topnienia 112–114°C
- XVII 3'-metylo-5-chloro-2-hydroksymetylobenzhydrol
o temperaturze topnienia 75–77°C
- XVIII 4'-metylo-5-chloro-2-hydroksymetylobenzhydrol
o temperaturze wrzenia 220°C pod ciśnieniem 0,8 mm Hg
- XIX 2'-chloro-5-fluoro-2-hydroksymetylobenzhydrol
o temperaturze topnienia 95–97°C
- XX 2'-fluoro-5-chloro-2-hydroksymetylobenzhydrol
o temperaturze topnienia 109–111°C.

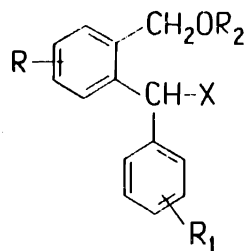
Postępując zgodnie z metodami opisanymi w poprzednich przykładach otrzymać można inne związki o wzorze 1, w którym znaczenie poszczególnych symboli podano niżej:

R	R ¹	R ²	X
5-NO ₂	2-CH ₃	H	OC ₆ H ₅
5-Cl	3-Cl	H	OC ₃ H ₇
4,5-CH ₃ O-	H	H	OH
5-(CH ₃) ₂ NSO ₂	H	H	OH
5-Cl	3-NO ₂	H	OH

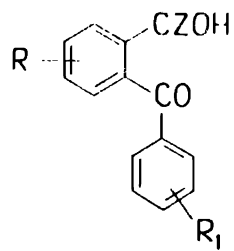
R	R ¹	R ²	X
5-Cl	4-Cl	COOH ₂ CH ₃	OCOCH ₂ CH ₃
4-OC ₂ H ₅	4,5-Cl	H	OH
5-Cl	H	H	OCOOCH ₂ CH ₂ OH
4-Cl	H	COOCH ₂ CH ₂ OH	OCOOCH ₂ -CH ₂ OH
5-F	3-CH ₃	COC ₄ H ₉	NHC ₄ H ₉
4-Cl	H	H	NH-CH ₂ -CH=CH ₂
5-Cl	H	H	NH-CH ₂ -C≡CH
5-Cl	4-Br	H	NH ₂
6-NO ₂	2-CH ₃	H	OH
5-CH ₃	2-CH ₃	H	OH
4-NO ₂	4-CH ₃	H	OH
6-Cl	2,5-CH ₃	H	OH
4-Cl	2-F	COOC ₂ H ₅	OCOOC ₂ H ₅

Zastrzeżenie patentowe

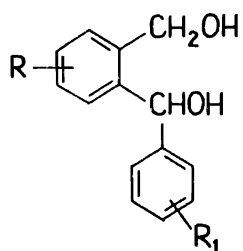
Sposób wytwarzania pochodnych dwufenylometanu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom chlorowca, grupę nitrową lub niższą grupę alkoksylową, R¹ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę nitrową, niższą grupę alkilową, lub niższą grupę alkoksylową, R² oznacza atom wodoru, grupę acylową, karbamylową, lub podstawioną grupę karbamylową, X oznacza grupę o wzorze -OR³ lub -NHR⁴, w której R³ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę aryłową, aryloalkilową, acylową, karbamylową lub podstawioną grupę karbamylową zaś R⁴ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę acylową, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R i R¹ mają podane wyżej znaczenie, zaś Z oznacza atom tlenu lub 2 atomy wodoru, poddaje się uwodornieniu przy użyciu środka redukującego takiego jak wodorek boru, wodorek glinu, bórowoderek metalu alkalicznego lub glinowoderek metalu alkalicznego, przy czym powstaje diol o ogólnym wzorze 3, w którym R i R¹ mają podane wyżej znaczenie, który z kolei poddaje się reakcji ze związkiem, takim jak bezwodnik niższego kwasu alifatycznego, halogenek niższego kwasu alifatycznego lub izocyjanian, przy czym otrzymuje się acylowany produkt mono- i dwupodstawiony, przy czym wolną grupę hydroksylową w monoacylowych pochodnych dioli zastępuje się atomem chlorowca przy użyciu środka chlorowcującego, takiego jak halogenek tionylu, halogenek fosforu lub ich odpowiedniki, a następnie atom chlorowca, zastępuje się grupą aminową lub grupą alkiloaminową z niższym rodnikiem alkiloaminowym przez działanie amoniakiem lub niższą aminą alifatyczną, zaś pozostałą grupę acylową odszczepia się na drodze hydrolizy.



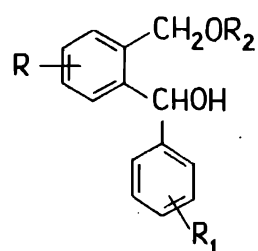
Wzor 1



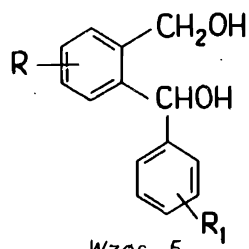
Wzor 2



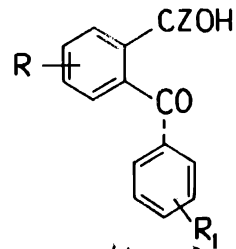
Wzor 3



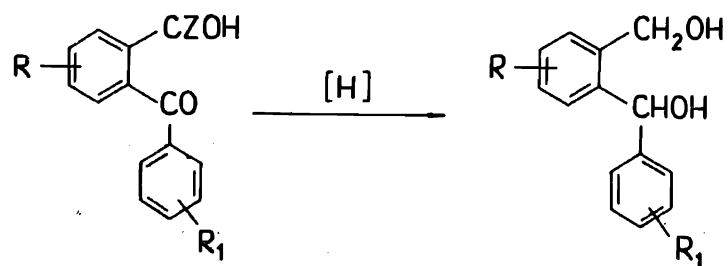
Wzor 4



Wzor 5



Wzor 6



Schemat 1