

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 41602

Kl. 12 q, 32/01

VEB Fahlberg-List
Chemische und Pharmazeutische Fabriken
Magdeburg, Niemiecka Republika Demokratyczna

Sposób wytwarzania trzeciorzędowych aminoalkoholi

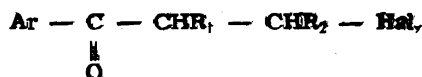
Patent trwa od dnia 19 października 1956 r.

Znaną jest rzeczą, że można otrzymywać, lecz tylko z bardzo złą wydajnością, trzeciorzędowe aminoalkohole, na przykład 1-arylo-1-cykloalkilo-3-aminopropanole, przez poddawanie reakcji Grignard'a odpowiednich zasadowo podstawionych ketonów (patrz na przykład Denton, Neier i Lawson, J. Amer. chem. Soc. 71, 2054-2056/1949). Stwierdzono, że reakcję Grignard'a daje się prowadzić z parokrotnie wyższą wydajnością i w sposób bardziej prosty z ketonami, które zamiast reszty zasadowej zawierają halogenki, przy czym otrzymuje się odpowiednie asymetryczne chlorowcoalkohole.

Wiadomo wprawdzie, że trzeciorzędowe chlorowcoalkohole można z aminami przeprowadzać do odpowiednich trzeciorzędowych aminoalkoholi albo bezpośrednio albo ewentualnie po uprzednim odszczepieniu chlorowcowodoru, można jednakże w ten sposób wytworzyć tylko aminoalkohole z dwoma jednakowymi podstawnikami (CHR. Weizmann i E. Bergmann,

J. chem. Soc. Londyn 1936, 401/2). Wytwarzanie na tej drodze odpowiednich chlorowco- lub aminoalkoholi podstawionych resztami aromatycznymi dotychczas w ogóle nie było opisane w literaturze.

Sposób według wynalazku przeprowadza się tak, że otrzymane według znanych metod aromatyczno-alifatyczne ketony, podstawione w reszcie alifatycznej chlorowcem w pozycji β , o ogólnym wzorze:



w którym Ar oznacza resztę aromatyczną ewentualnie podstawioną, R_1 i R_2 oznaczają wodór i (lub) alkil zaś Hal oznacza Cl, Br lub J poddaje się reakcji z organicznymi magnezohalogenkami o wzorze ogólnym $R_3\text{-Mg-Hal}$, w którym R_3 = cykloalkil, alkil, aralkil albo aromatyczna reszta różna od Ar, otrzymując odpowiednie chlorowcoalkohole, po czym te ostatnie

przeprowadza się w odpowiednie aminoalkohole albo bezpośrednio przez reakcję z aminami albo również po uprzednim odszczepieniu chlorowco-wodoru poprzez odpowiednie związki alilowe.

W sposobie według wynalazku nie jest konieczne wyodrębnianie w czystej postaci chlorowcoalkoholi lub związków alilowych, stanowiących produkty pośrednie, lecz można każdorazowo surowe produkty reakcji poddawać dalszej kolejnej reakcji.

Osiągane wydajności aminoalkoholi wytwarzanych w ten sposób w postaci wyjątkowo czystej, są przeważnie parokrotnie wyższe niż przy zastosowaniu innych sposobów znanych z literatury. Otrzymywane związki są pełnowartościowymi środkami leczniczymi, zwłaszcza jako środki spazmolityczne albo jako półprodukty do ich wytwarzania.

Przykład I. Chlorowodorek 1-fenyl-1-cykloheksylo-3-piperydynopropanolu-1.

1) 1-fenyl-1-cykloheksylo-3-chloro-propanol-1. Do roztworu Grignard'a, sporządzonego w znany sposób z 40 g bromku cykloheksyłu, rozpuszczonego w 100 cm³ absolutnego eteru, i 6,4 g wiórków magnezowych, wkrapla się przy stałym mieszaniu w temperaturze 5–10°C, roztwór 17 g β -chloropropiofenonu w 100 cm³ absolutnego eteru i następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 30°C w ciągu 3 godzin. W końcu mieszaninę wylewa się do lodu i zadaje 20 gramami chlorku amonowego. Po oddzieleniu i wysuszeniu roztworu eterowego odpędza się rozpuszczalnik, po czym destyluje się dalej podnosząc temperaturę do 100°C przy ciśnieniu 1 mm Hg. Otrzymuje się brunatną olejistą pozostałość (20 g), która zaraz w nieczystej postaci może być dalej przerabiana dwoma różnymi sposobami.

2a) 20 g pozostałości (nieoczyszczony 1-fenyl-1-cykloheksylo-3-chloro-propanol-1) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin z 15 g piperydyny. Następnie nadmiar piperydyny oddestylowuje się pod próżnią, pozostałość rozpuszcza w eterze i roztwór eterowy przemawia najpierw stężonym roztworem sody, a następnie parę razy wodą.

Po osuszeniu roztworu eterowego i odpędzeniu eteru zasadę przekrystalizowuje się w alkoholu (temperatura topnienia 112–115°C) albo destyluje pod próżnią (temperatura wrzenia

185–190°C) 7 mm Hg i następnie przeprowadza się w chlorowodorek (temperatura topnienia 245–247°C).

2b) 20 g pozostałości miesza się z 12 g bezwodnego octanu potasowego i 50 cm³ absolutnego metanolu i ogrzewa do wrzenia w ciągu 1 godziny, po czym dodaje się 8 g piperydyny i ogrzewa jeszcze 20 godzin na łaźni wodnej. Po ostudzeniu produkt reakcji rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym, części nierozpuszczalne oddziela przez wyekstrahowanie eterem i kwaśną warstwę chłodząc alkalizuje ługiem sodowym. Wydzieloną zasadę ekstrahuje się eterem i przerabia dalej w sposób podany pod 2a.

Przykład II. Chlorowodorek 1-piperydino-3-fenyl-heptanolu-3.

1) 1-chloro-3-fenyl-heptanol-3. Z 17 g β -chloropropiofenonu w 100 cm³ absolutnego eteru i roztworu Grignard'a, wytworzonego z 17,5 g bromku butylu w 50 cm³ absolutnego eteru i 3,2 g wiórków magnezowych, otrzymuje się 21 g surowego 1-chloro-3-fenyl-heptanolu-3.

2) Z 21 g surowego 1-chloro-3-fenyl-heptanolu-3 i 17 g piperydyny otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie I punkt 2a) 1-piperydino-3-fenyl-heptanol-3. Chlorowodorek posiada temperaturę topnienia 217–219°C. Wydajność wynosi 49%.

Przykład III. Chlorowodorek 1-piperydino-3-fenyl-i 20-oktanolu-3.

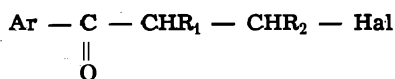
1) 1-chloro-3-fenyl-i 20-oktanol-3.

Z 17 g β -chloropropiofenonu w 100 cm³ absolutnego eteru i roztworu Grignard'a, wytworzonego z 20 g bromku izoamylu w 50 cm³ absolutnego eteru i 3,2 g wiórków magnezowych otrzymuje się 22 g surowego 1-chloro-3-fenyl-i 20-oktanolu-3.

2) Z 22 g surowego 1-chloro-3-fenyl-i 20-oktanolu-3 i 17 g piperydyny otrzymuje się w sposób podany w przykładzie I punkt 2a) 1-piperydino-3-fenyl-i 20-oktanol-3. Chlorowodorek posiada temperaturę topnienia 233–234°C. Wydajność wynosi 47%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania trzeciorzędowych aminoalkoholi, znamieny tym, że aromatyczno-alifatyczne chlorowcoetony o wzorze ogólnym:



w którym *Ar* oznacza resztę aromatyczną ewentualnie podstawioną, *R*₁ i *R*₂ oznaczają wodór i (lub) alkil, a *Hal* oznacza *Cl*, *Br* lub *J*, poddaje się reakcji z organicznymi magnezohalogenkami o wzorze ogólnym:



w którym *R*₃ = cykloalkil, alkil, aralkil albo

aromatyczną resztę różną od *Ar*, i otrzymane w ten sposób odpowiednie trzeciorzędowe chlorowcoalkohole przeprowadza w odpowiednie aminoalkohole albo przez bezpośrednią reakcję z aminami albo również po uprzednim odszczerpieniu chlorowcowodoru poprzez odpowiednie związki allilowe.

VEB Fahlberg-List
Chemische und Pharmazeutische
Fabriken

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych