

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

82835

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07c 87/28

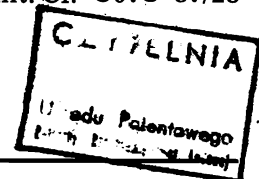
Zgłoszono: 01.02.1971 (P. 145941)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Int. Cl.² C07C 87/28

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1976



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co., Inc. Rahway, New Jersey (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych fluoroaralkiloamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych fluoroaralkiloamin o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1–6 atomach węgla.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, jak również ich addycyjne sole z kwasami, mają cenne właściwości farmakologiczne.

Związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, według wynalazku wytwarza się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z cyjankiem metalu alkalicznego w obecności kwasu siarkowego, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 3 poddaje się hydrolizie w obecności kwasu lub redukcji i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie alkiluje się znanymi sposobami, otrzymując związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a R_1 i/lub R_2 oznaczają rodniki alkilowe o 1–6 atomach węgla. Związek otrzymany w postaci wolnej zasady ewentualnie przeprowadza się w jego sól addycyjną z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem, na przykład takim jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, metanosulfonowy, izotionowy, fumaro-

2

wy, octowy, propionowy, mlekowy, glikonowy, maleinowy, bursztynowy, winowy i tym podobne.

Związek o wzorze 2, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, będące produktami wyjściowymi w procesie według wynalazku, wytwarza się na przykład w ten sposób, że związek o wzorze 4 poddaje się reakcji z magnezem w środowisku bezwodnym, po czym otrzymany związek o wzorze 5 traktuje się odpowiednim alifatycznym ketonem, na przykład acetonem, ketonem dwuetylowym, ketonem dwu-n-propylowym lub ketonem mieszanym, na przykład metyloetylowym, etylopropylowym lub metyloizopropylowym, po czym otrzymany produkt hydrolizuje się, otrzymując alkohol o wzorze 2, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie. Inny sposób polega na tym, że związek o wzorze 5 poddaje się działaniu dwutlenku węgla i następnie hydrolizuje, otrzymując kwas, który estryfikuje się za pomocą odczynnika Grignarda, zawierającego niższy rodnik alkilowy i następnie hydrolizuje, otrzymując związek o wzorze 2.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku i ich addycyjne sole z kwasami silnie przeciwdziałają niemiarowości serca i mogą być w tym celu podawane doustnie lub pozajelitowo, w postaci preparatów wytwarzanych znanymi sposobami, z dodatkiem znanych nośników lub rozcieńczalników. Dzienna dawka tych związków zależy

od masy ciała zwierzęcia i wynosi około 1–100 mg/kg. Na przykład, dzienna dawka dla psa o masie ciała 10 kg wynosi 10–1000 mg, przy czym może być podzielona na przykład na 4 dawki jednostkowe. Preparaty zawierające związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą mieć postać tabletek, kapsulek, syropów lub roztworów do wstrzykiwania.

Przykład I. A. 6 ml lodowatego kwasu octowego miesza się i chłodzi w kąpeli lodowej aż do przejścia w stan półstały, po czym w temperaturze 15–20°C dodaje porcjami 1,08 (0,022 mola) cyjanku sodowego, a następnie ochłodzony lodem roztwór 5,4 g stężonego kwasu siarkowego w 2,8 g lodowatego kwasu octowego. Miesza się w temperaturze 10–20°C w ciągu 10 minut, po czym odstawia kąpiel lodową i dodaje roztwór 5,58 g (0,01785 mola) 2-[3- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-fenylo]-propanolu-2 w 3 ml lodowatego kwasu octowego i miesza w temperaturze 25°C w ciągu 9 godzin. Otrzymaną mieszaninę wlewa się do około 80 ml wody z lodem i zobojętnia stałym węglanem sodowym, Oleisty produkt ekstrahuje się eterem, wyciąg płucze wodą, suszy i odparowuje, otrzymując N-[α,α -dwumetylo-3- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/benzylo]-formamid w postaci krzepnącego oleju. Produkt oczyszcza się na kolumnie z 200 g żelu krzemionkowego, eluując chloroformem. Zbiera się frakcje dające przy rozwijaniu chloroformem na cienkiej warstwie krzemionki jedną plamę o Rf 0,1 i łączy je oraz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując krystaliczny produkt o barwie białej i temperaturze topnienia 90–95°C.

B. Roztwór 2,62 g (0,0077 mola) N-[α,α -dwumetylo-3- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-benzylo]-formamidu w 56 ml lodowatego kwasu octowego z dodatkiem 35 ml wody i 5,6 ml stężonego kwasu solnego miesza się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując krystaliczny chlorowodorek α,α -dwumetylo-3- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-benzyloaminy o barwie białej. Po przekrystalizowaniu z bezwodnej mieszaniny metanolu z eterem otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 179–180°C. Temperatura ta nie ulega zmianie po ponownej krystalizacji.

Analiza produktu: $\%C$ $\%H$ $\%N$
obliczono dla wzoru $C_{17}H_{17}F_4N \cdot HCl$ 58,71 5,22 4,02
znaleziono 58,93 5,58 3,85

Stosowany w tym przykładzie 2-[3- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-fenylo]-propanol-2 wytwarza się w następujący sposób.

0,72 g (0,0297 gramoatomu) wiórków magnezowych zalewa się w atmosferze azotu 6 ml bezwodnego eteru, dodaje kryształek jodu i kilka mililitrów roztworu 8,97 g (0,027 mola) 3-bromo- α,α,α' -czterofluorodwubenzylu w 30 ml bezwodnego eteru i mieszając ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się kilka kropel roztworu 0,2 g bromku etylenu w 1 ml bezwodnego eteru, wkrapla resztę roztworu produktu wyjściowego i mieszając utrzymuje w stanie wrzenia

pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia reakcji powstawania związku Grignarda o wzorze 5. W tym czasie do mieszaniny dodaje się w kilku porcjach łącznie 0,1 g świeżo przygotowanych wiórków magnezowych i pozostawia część roztworu bromku etylenu. Otrzymany roztwór chłodzi się na kąpeli lodowej i wkrapla roztwór 3,5 g (0,06 mola) acetonu 5 ml bezwodnego eteru, po czym miesza się w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu w ciągu nocy, chłodzi w kąpeli lodowej i poddaje hydrolizie, wkraplając 2 ml wody. Eterowy roztwór dekantuje się od galaretowatego osadu, który ekstrahuje się kilkakrotnie eterem. Połączone wyciągi eterowe płucze się wodą, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość surowy, stały 2-[3- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-fenylo]-propanol-2. Produkt ten oczyszcza się chromatograficznie na kolumnie z 200 g żelu krzemionkowego, eluując benzenem. Łączy się frakcje wykazujące przy rozwijaniu chloroformem na cienkiej płytce krzemionkowej jedną plamę Rf 0,2. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się krystaliczny produkt o barwie białej. Próbkę przekrystalizowaną z heksanu topnieje w temperaturze 76–78°C.

Analiza produktu: $\%C$ $\%H$
obliczono dla wzoru $C_{17}H_{16}F_4O$ 65,37 5,16
znaleziono 65,54 5,15

Przykład II. A. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I A, z

2-[4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-fenylo]-propanolu-2 otrzymuje się produkt zawierający N-[α,α -dwumetylo-4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-benzylo]-formamid w postaci krzepnącego oleju. Produkt rozdziela się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując chloroformem zawierającym 2% metanolu. Łączy się frakcje, które rozwijane chloroformem dają na fluoryzującej, cienkiej płytce krzemionkowej jedną plamę o Rf 0,17. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się krystaliczny produkt o temperaturze topnienia 115,5–117°C. Próbkę przekrystalizowaną z bezwodnej mieszaniny eteru z eterem naftowym topnieje w temperaturze 116,5–118°C.

Analiza produktu: $\%C$ $\%H$ $\%N$
obliczono dla wzoru $C_{18}H_{17}F_4NO$ 63,71 5,05 4,13
znaleziono 63,96 4,83 4,01

B. Chromatografując na żelu krzemionkowym surowy produkt otrzymany w sposób opisany w ustępie A, otrzymuje się jako drugi składnik mieszaniny 2-[4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-fenylo]-propen. Związek ten znajduje się we frakcjach początkowych. Frakcje te łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując krystaliczny produkt o barwie białej i temperaturze topnienia 97–104°C. Próbkę przesublimowaną w temperaturze 80°C/0,02 mm Hg topnieje w temperaturze 106,5–111°C.

Analiza produktu: $\%C$ $\%H$
obliczono dla wzoru $C_{17}H_{14}F_4$ 69,38 4,79
znaleziono 69,58 4,83

C. Postępując w sposób opisany w przykładzie I A, poddając 2-[4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-fenylo]-propen reakcji z cyjankiem sodu, otrzymuje się N-[α,α -dwumetylo-4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/benzylo]-formamid. Surowy produkt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej z żelu krzemionkowego w sposób opisany w przykładzie II A, otrzymując oczyszczony produkt o temperaturze topnienia 115–119°C.

D. Postępując w sposób opisany w przykładzie I B, przez hydrolizę N-[α,α -dwumetylo-4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-benzylo]-formamidu otrzymuje się α,α -dwumetylo-4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-benzyloaminę. Związek ten wyosabnia się w postaci chlorowodoru, topniejącego w temperaturze 271,5–272,5°C. Po przekrystalizowaniu z bezwodnej mieszaniny etanolu i eteru produkt topnieje w temperaturze 274–275°C.

Analiza produktu:	%C	%H	%N
obliczono dla wzoru $C_{17}H_{17}F_4N \cdot HCl$	58,71	5,22	4,02
znaleziono	58,55	5,26	4,09

Stosowany w tym przykładzie jako produkt wyjściowy 2-[4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-fenylo]-propanol-2 wytwarza się z 4-bromo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -czterofluorodwubenzylu w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Surowy produkt o konsystencji oleistej oczyszcza się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując chloroformem. Łączy się frakcje, które badano na cienkiej, fluoryzującej płycie krzemionkowej, wywołane chloroformem, dają jedną plamę o Rf 0,25. Frakcje te odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując krystaliczny produkt o barwie białej i temperaturze topnienia 60–62°C. Próbkę przesublimowaną w temperaturze 60°C/0,02 mm Hg topnieje w temperaturze 62–63,5°C.

Analiza produktu:	%C	%H	%F
obliczono dla wzoru $C_{17}H_{16}F_4O$	65,37	5,16	24,33
znaleziono	65,46	5,19	24,52

Inny sposób polega na tym, że roztwór 500 mg (0,00169 mola) 4'- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-acetofenonu w 18 ml bezwodnego eteru wkrapla się mieszając do roztworu około 0,00189 mola bromku metylomagnezowego w 5 ml bezwodnego eteru w temperaturze pokojowej i w atmosferze azotu, po czym mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, a następnie w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, chłodzi w kąpeli lodowej i hydrolizuje wkraplając 4 ml wody. Po przesączeniu oddziela się warstwę eterową, przemywa wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się krystaliczny 2-[4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-fenylo]-propanol-2, który po przesublimowaniu w temperaturze 67°C/0,02 mm Hg topnieje w temperaturze 54–60°C.

Przykład III. W sposób opisany w przykładzie II A, wytwarza się N-[α,α -dwumetylo-4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-benzylo]-formamid i 1,3 g (0,00386 mola) tego produktu rozpuszcza w 25 ml bezwodnego eteru i roztwór wkrapla do zawiesiny 290 mg (0,0077 mola) wodoru litowoglinowego w 10 ml bezwodnego eteru, przy czym wo-

derek odważa się w atmosferze azotu i zawieszinę przygotowuje w suchym naczyniu, przemytym azotem. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną i miesza w ciągu 18 godzin, po czym dodaje się bezwodnego eteru i chłodzi w kąpeli lodowej. Następnie wkrapla się kolejno 0,3 ml wody i 0,2 ml 20% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i 0,6 ml wody, po czym odsącza się osad i przemywa go eterem.

Eterowy roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując surową 4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/- α,α , N-trójmetylobenzyloaminę. Surowy produkt rozpuszcza się w izopropanolu i traktuje molowym równoważnikiem kwasu cytrynowego w izopropanolu. Po rozcieńczeniu bezwodnym eterem wytrąca się dwuwodorocytrnian tej zasady w postaci kryształów o barwie białej, topniejących w temperaturze 169–170°C. Próbkę przekrystalizowaną z bezwodnej mieszaniny etanolu i metanolu topnieje w temperaturze 166–168°C.

Analiza produktu:	%C	%H	%N
obliczono dla wzoru $C_{18}H_{19}F_4N \cdot C_6H_5O_7$	55,70	5,26	2,71
znaleziono	55,82	5,23	2,53

Surową zasadę można też oczyścić przez sublimowanie w temperaturze 80°C/0,02 mm Hg, przy czym otrzymuje się kryształy o barwie białej, topniejące w temperaturze 65–80°C. Oczyszczoną zasadę rozpuszcza się w bezwodnym eterze i traktuje małym nadmiarem 8,2 n roztworu chlorowodoru w etanolu. Otrzymany chlorowodorek topnieje w temperaturze 203–205°C, a próbka przekrystalizowana ponownie topnieje w temperaturze 206–208°C.

Analiza produktu:	%C	%H	%N
obliczono dla wzoru $C_{18}H_{18}F_4N \cdot HCl$	59,76	5,57	3,87
znaleziono	59,92	5,55	3,68

Przykład IV. Roztwór 5,8 g (0,0167 mola) chlorowodoru α,α -dwumetylo-4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-benzyloaminy w 8 ml 88% kwasu mrówkowego traktuje się 3 g (0,1 mola) 37% aldehydu mrówkowego i mieszając ogrzewa na łaźni olejowej w temperaturze 95°C w ciągu nocy, po czym chłodzi się i dodaje 5 ml stężonego kwasu solnego i roztwór odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci syropu rozpuszcza się w 120 ml wody i silnie alkalizuje za pomocą 40% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje benzenem. Wyciąg benzenowy płucze się wodą, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 6,7 g 4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/- α,α ,N,N-czterome-tylobenzyloaminy z dodatkiem nieprzereagowanego produktu wyjściowego, którego obecność stwierdza się za pomocą badania metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Otrzymany produkt przeprowadza się w chlorowodorki, rozpuszczając mieszaninę w izopropanolu i traktując małym nadmiarem 8,2 n roztworu chlorowodoru w etanolu. Wytrąconą mieszaninę chlorowodorów o temperaturze topnienia 182–190°C łączy się z podobną mieszaniną otrzymaną w wyniku poprzednio prowadzonej syntezy, w łącznej

ilości 7,75 g, rozpuszcza się w 13,3 ml 88% kwasu mrówkowego i traktuje 5,3 g 37% aldehydu mrówkowego. Mieszaninę ogrzewa się mieszając na łaźni olejowej w temperaturze 95°C w ciągu około 2,5 dni, po czym poddaje opisanej wyżej obróbce i otrzymaną oleistą 4-/α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo-/α,α,N,N-czterometylobenzyloaminę przeprowadza wyżej opisanym sposobem w chlorowodorek. Produkt ten topnieje w temperaturze 171–173°C, a próbka przekrystalizowana z izopropanolu topnieje w temperaturze 174–175,5°C.

Analiza produktu: %C %H %N
obliczono dla wzoru $C_{19}H_{21}F_4N \cdot HCl$ 60,72 5,90 3,72
znaleziono 60,90 5,75 3,84

Przykład V. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, 2-[4-/p-metylo-α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo/-fenilo]-propanol-2 przekształca się w N-[α,α-dwumetylo-4-/p-metylo-α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo/-benzylo]-formamid. Związek ten oddziela się z mieszaniny poreakcyjnej metodą chromatografii na żelu krzemionkowym, eluując chloroformem zawierającym 2% metanolu. Łączy się frakcje, które rozwijane chloroformem wykazują na fluoryzującej cienkiej warstwie krzemionkowej jedną dużą plamę przy R_f 0,15. Po odparowaniu tych frakcji pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się krystaliczny produkt o barwie jasnożółtej, topniejący w temperaturze 109–110°C. Próbka przekrystalizowana z etanolu z wodą i eteru z eterem naftowym topnieje w temperaturze 121–122,5°C.

Analiza produktu: %C %H %N
obliczono dla wzoru $C_{19}H_{19}F_4NO$ 64,58 5,42 3,96
znaleziono 64,34 5,35 3,76

B. Postępując w sposób opisany w przykładzie III, przez redukcję N-[α,α-dwumetylo-4-/p-metylo-α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo/-benzylo]-formamidu otrzymuje się 4-/p-metylo-α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo-/α,α,N-trójmetrylobenzyloaminę. Oleistą surową zasadę rozpuszcza się w etanolu i traktuje małym nadmiarem 8 n roztworu chlorowodoru w etanolu, po czym rozcieńcza bezwodnym eterem, otrzymując krystaliczny chlorowodorek tej zasady, topniejący w temperaturze 189–190°C. Temperatura ta nie ulega zmianie po przekrystalizowaniu produktu z mieszaniny izopropanolu z eterem.

Analiza produktu: %C %H %N
obliczono dla wzoru $C_{19}H_{21}F_4N \cdot HCl$ 60,72 5,90 3,73
znaleziono 61,12 5,81 3,61

Przykład VI. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, przez hydrolizę N-[α,α-dwumetylo-4-/p-metylo-α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo/-benzylo]-formamidu otrzymuje się α,α-dwumetylo-4-/p-metylo-α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo/-benzyloaminę. Zasadę tę wyosabnia się w postaci chlorowodoru, który topnieje w temperaturze 254,5–256,5°C. Produkt przekrystalizowany z bezwodnego etanolu topnieje w temperaturze 256–258°C.

Analiza produktu: %C %H %N
obliczono dla wzoru $C_{18}H_{19}F_4N \cdot HCl$ 59,75 5,57 3,87
znaleziono 59,70 5,59 3,90

Przykład VII. A. 15 g (0,1 mola) izotionianu sodowego rozpuszcza się w 50 ml wody i wprowadza

na starannie wymytą kolumnę z 160 g silnie kwaśnego organicznego wymiennika jonowego w postaci wodorowej znanego pod nazwą Rexyn 101 (H). Kolumnę eluuje się wodą w ilości 400 ml aż do uzyskania wartości pH 5,5, po czym stęża się eluat pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 50 ml, otrzymując stężenie kwasu izetionowego w roztworze, oznaczone metodą potencjometryczną, wynoszące 3,8 n.

3,7 ml tego roztworu dodaje się do roztworu 4,1 g (0,0132 mola) α,α-dwumetylo-4-/α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo/-benzyloaminy w 20 ml izopropanolu, po czym rozcieńcza się 400 ml bezwodnego eteru, powodując krystalizację izetionianu. Po odstaniu w ciągu kilku godzin w temperaturze pokojowej produkt odsąca się, przemywa bezwodnym eterem i rozpuszcza w 300 ml benzenu, a następnie oddestylowuje wodę azeotropowo z 200 ml benzenu. Do pozostałego roztworu dodaje się 200 ml bezwodnego eteru, powodując wytrącenie izetionianu α,α-dwumetylo-4-/α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo/-benzyloaminy. Otrzymuje się 5,8 g tego związku, topniejącego w temperaturze 134,5–136°C. Produkt przekrystalizowany z mieszaniny 50 ml izopropanolu z 200 ml bezwodnego eteru topnieje w temperaturze 135–136,5°C.

Analiza produktu: %C %H %N %S
obliczono dla wzoru $C_{17}H_{17}F_4N \cdot C_2H_5O_4S$ 52,17 5,30 3,20 7,51
znaleziono 52,33 5,31 3,10 7,41

Rozpuszczalność tej soli w wodzie wynosi powyżej 400 mg/ml, a wartość pH 1% roztworu w wodzie jest 4,7.

B. 6,0 g (0,0172 mola) chlorowodoru α,α-dwumetylo-4-/α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo/-benzyloaminy miesza się z nasyconym roztworem węgla sodowego i otrzymaną zawiesinę ekstrahuje heksanem. Połączone wyciągi heksanowe płucze się dokładnie wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem,

Tablica 1

Próba	Kwas	Otrzymana sól
A	maleinowy	wodoromaleinian α,α-dwumetylo-4-/α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo/-benzyloaminy
B	cytrynowy	dwuwodorocytrynian α,α-dwumetylo-4-/α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo/-benzyloaminy
C	winowy	(+) wodorowinian α,α-dwumetylo-4-/α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo/-benzyloaminy
D	fosforowy	uwodniony dwuwodorofosforan α,α-dwumetylo-4-/α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo/-benzyloaminy
E	siarkowy	trójwodny siarczan α,α-dwumetylo-4-/α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo/-benzyloaminy
F	metanosulfonowy	metanosulfonian α,α-dwumetylo-4-/α,α,β,β-czterofluorofeniloetylo/-benzyloaminy

otrzymując jako pozostałość 5,3 g α,α -dwumetylo-4- $-\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-benzyloaminy w postaci krystalicznego produktu o barwie białej i temperaturze topnienia 82—84°C.

0,017 mola tej zasady rozpuszcza się w 25 ml acetonu i dodaje roztwór 1,85 g (0,0175 mola) 85—90% kwasu ($\pm$) mlekowego w 5 ml acetonu. Po rozcieńczeniu 125 ml bezwodnego eteru rozpoczyna się powolna krystalizacja mleczanu. Krystalizację prowadzi się w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie w ciągu 16 godzin w temperaturze 0°C, po czym odsącza się, otrzymując 6,5 g to jest 95% wydajności teoretycznej, ($\pm$) mleczanu α,α -dwumetylo-4- $-\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-benzyloaminy o temperaturze topnienia 146—148°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny 30 ml

acetonu i 125 ml bezwodnego eteru otrzymuje się 4,75 g produktu pierwszego rzutu, topniejącego w temperaturze 146—148°C.

5	Analiza produktu:	%C	%H	%N
	obliczono dla wzoru			
	$C_{17}H_{17}F_4N \cdot C_3H_5O_2$	59,84	5,78	3,49
	znaleziono	59,78	5,75	3,36

10 C. Roztwór α,α -dwumetylo-4- $-\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-benzyloaminy w alkoholu izopropylowym miareczkuje się równoważną ilością kwasu podanego w tablicy 1, po czym wytrąca się sól tego kwasu dodając taką samą objętość eteru. Sól tę odsącza się i suszy. W tablicy 2 podano temperatury topnienia otrzymanych soli oraz wyniki analizy.

Tablica 2

Temperatura topnienia	%C		%H		%N	
	obliczono	znaleziono	obliczono	znaleziono	obliczono	znaleziono
A. 160—161°C	59,01	59,43	4,95	5,10	3,28	3,20
B. 165—166°C	54,87	54,87	5,01	5,15	2,78	2,58
C. 185—187°C (rozkład)	54,66	54,60	5,02	5,46	3,04	2,76
D. 251—253°C	53,96	53,51	5,46	5,21	3,70	3,71
E. 209,5—211,5°C	52,70	52,51	5,46	5,00	3,62	3,52
F. 206,5—211,5°C	53,06	53,22	5,20	5,32	3,44	3,32

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych fluoroaralkiloamin o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—6 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, traktuje się cyjankiem metalu alkalicznego w

30 obecności kwasu siarkowego, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie w obecności kwasu lub redukcji i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 35 oznaczają atomy wodoru, a R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie alkiluje się znanymi sposobami.

