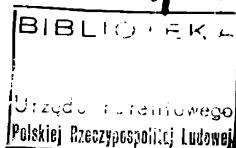


Co7c 91/22



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44968

Kl. 12 q, 32/21

Politechnika Warszawska
(Katedra Technologii Organicznej II*)

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania pochodnych fenyloetanolamin podstawionych przy azocie. o określonej konfiguracji erytro lub treo oraz o określonej izomerii położeniowej

Patent trwa od dnia 5 marca 1960 r.

Aminoalkohole, pochodne fenyloetanolaminy o wzorze ogólnym (1) lub (2) dla dwóch izomerów położeniowych, w których to wzorach R , R_1 , R_2 oznaczają podstawniki alkilowe, dzięki obecności dwóch asymetrycznych atomów węgla, istnieć mogą w dwóch formach racematów diastereoizomerycznych, erytro i treo. W przypadku związku o wzorze (1) formom tym odpowiadają wzory przestrzenne (3) i (4).

Szereg aminoalkoholi tego typu znanych jest jako związki o silnym działaniu fizjologicznym lub antybiotycznym, np. efedryna, norefedryna, aludryna, chloramfenikol i inne. Czynność tych związków zależy przede wszystkim od konfiguracji erytro lub treo, następnie zaś

może być związana z izomerią optyczną D lub L w obrębie każdej z wymienionych konfiguracji.

Najwyższą czynność biologiczną wykazują następujące izomery: L-erytro dla efedryny, norefedryny i aludryny, zaś D-treo dla chloramfenikolu.

Otrzymywanie tego typu związków na drodze pełnej syntezy prowadzi do mieszaniny diastereoizomerycznych racematów, których rozdział jest uciążliwy. Rozdział poszczególnych zaś racematów na antypody optyczne jest sprawą odrębną; operację tę prowadzi się w znany sposób za pomocą czynnika optycznie czynnego.

Jedną z ogólnych metod otrzymywania pochodnych etanolaminy polega na otwieraniu za pomocą amoniaku lub I- i II-rzędowych amin pierścienia odpowiednich α -epoksyzwiązków.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są mgr inż. Jerzy Lange i dr Czesław Bełżecki.

ków, pochodnych 1,2-epoksy-1-fenylalkanu. Reakcja ta przebiega stereoselektywnie jako reakcja transprzylączenia, to znaczy powoduje całkowitą inwersję Waldena, zmieniając konfigurację wyjściowego epoksyzwiązku. Jednocześnie w reakcji tej otworzenie pierścienia oksiranowego zachodzi w obu możliwych kierunkach, prowadząc do powstawania dwóch aminoalkoholi będących względem siebie izomerami położeniowymi, o tej samej jednakże konfiguracji przestrzennej. Np. z erytro-epoksyzwiązku o wzorze (5) powstają w ten sposób dwa izomeryczne aminoalkohole o konfiguracji treo: wzór (5) forma erytro i formy treo.

Stwierdzono, że otworzenie pierścienia oksiranowego przebiega w obu szeregach (erytro i treo) w różnym stosunku ilościowym, a mianowicie w szeregu erytro otworzenie pierścienia zachodzi w przeważającej mierze po stronie podstawnika fenylowego, natomiast w szeregu treo zależność ta jest odwrotna, to jest dominuje otworzenie pierścienia po stronie podstawnika alkilowego.

Sposób według wynalazku pozwala na prowadzenie syntezy pochodnych fenyletanolaminy tak, że otrzymany produkt jest mieszaniną tylko izomerów położeniowych, a nie diastereoizomerów; mieszanina ta jest łatwiejsza do rozdzielania na drodze fizyko-chemicznej niż mieszanina diastereoizomerów, gdyż izomery położeniowe są związkami o wyraźnie zróżnicowanych właściwościach fizycznych. Ponadto, mieszanina izomerów otrzymana sposobem według wynalazku jest jednorodna, jeżeli chodzi o konfigurację przestrzenną (erytro lub treo).

Tak więc stwierdzono, że syntezę pochodnych 2-fenyletanolaminy (1), a więc zawierających grupę wodorotlenową i fenylową przy tym samym atomie węgla, należy prowadzić działając amoniakiem lub aminami I- lub II-rzędowymi na epoksyzwiązki o konfiguracji erytro, które dają z dużą wydajnością aminoalkohole o wzorze (1) o konfiguracji treo.

W przypadku gdy konfiguracja ta nie odpowiada założeniom syntezy, możliwe jest przejście do konfiguracji erytro według znanych metod.

Analogicznie wychodząc z epoksyzwiązku o konfiguracji treo, otrzymuje się również z wysoką wydajnością pochodną 1-fenyletanolaminy o wzorze (2) o konfiguracji erytro, która w razie potrzeby może być konwertowana.

Jeżeli chodzi o otrzymywanie 1-fenyl-2-ami-

nopropanoli według wzoru (1), w którym $R = R_1 = CH_3$ i $R_2 = H$, to znaczy D, L-efedryny (erytro) oraz D, L-ψ-efedryny (treo), należy działać metyloaminą na odpowiedniej konfiguracji 1,2-epoksy-1-fenylpropan. W myśl podanych wyżej zasad ogólnych, otworzenie pierścienia epoksyzwiązku o konfiguracji treo daje jedynie około 10% D, L-efedryny obok wielokrotnie większej ilości D, L-izofedryny, to znaczy erytro-2-fenyl-1-metyloaminopropanolu, nieinteresującego z punktu widzenia czynności fizjologicznej. Natomiast otworzenie metyloaminą erytro-1,2-epoksy-1-fenylpropanu daje mieszaninę izomerycznych aminoalkoholi o konfiguracji treo, w której przeważającą część stanowi D, L-ψ-efedryna. Ta ostatnia może być łatwo konwertowana znanymi metodami do D, L-efedryny.

Wyjściowe epoksyzwiązki o konfiguracji treo lub erytro otrzymuje się, działając na odpowiednie olefiny o konfiguracji cis lub trans nadkwasami organicznymi.

Przykład. 236 g cis-propenylbenzenu, otrzymanego na drodze dekarboksylacji kwasu trans-α-metylocynamonowego, wkrapla się do roztworu 412 g kwasu nadftalowego w 4800 ml suchego chloroformu. Po 24 godz. odsącza się osad kwasu ftalowego. Przesącz przemywa się roztworem H_2CO_3 , wodą, suszy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Surowy erytro-1,2-epoksy-fenylpropan rektyfikuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 240 g produktu o temperaturze wrzenia 95–97°C/18 mm Hg i $n_D^{20} = 1,5222$. 134 g epoksyzwiązku ogrzewa się w ciągu 10 godzin w autoklawie w temperaturze 100°C z 68 g metyloaminy w roztworze etanolowym o stężeniu 10–20%-owym. Po ochłodzeniu do temperatury 0°C odsącza się wydzieloną D, L-ψ-efedrynę, której drugi rzut otrzymuje się po oddestylowaniu alkoholu i wymrożeniu otrzymanego oleju do temperatury 0°C w ciągu 72 godzin. Krystalizacja z benzyny 122 g D, L-ψ-efedryny, temperatura topnienia 116–117°C. Chlorowodorek temperatura topnienia 165°C.

201 g chlorowodorku D, L-ψ-efedryny rozpuszcza się w 11 ml 25%-owego kwasu solnego i ogrzewa do wrzenia 30–40 godzin. Ochłodzony roztwór zobojętnia się dokładnie i strąca szczawian D, L-efedryny przez dodanie stechiometrycznej ilości kwasu szczawowego. Odsączony osad rozkłada się w zawiesinie wodnej w trakcie chłodzenia za pomocą 50%-owego NaOH, odsącza wydzieloną wolną zasadę i przeprowadza w chlorowodorek przez wysycanie

suchego benzenowego roztworu gazowym chłorowodem. Analogicznie regeneruje się z przesączu po szczawianie efedryny D, L-ψ-efedrynę. Cykliczne prowadzenie konwersji daje ponad 90% wydajności.

W analogiczny sposób, stosując ten sam epoksyzwiązek oraz inne aminy jak izopropyloamina, etyloamina i inne, oraz hydroksyaminy jak etanoloamina, dwutanoloamina itd., otrzymuje się mieszaniny izomerycznych aminoalkoholi o konfiguracji *treo*. Z mieszanin tych na drodze frakcjonowanej krystalizacji odpowiednich soli (szczawianów, kwaśnych szczawianów, siarczanów, chlorowodorków) wyodrębnia się przeważający izomer 1-fenyl-2-alkilaminopropanol. Związki te stosowane są jako leki, bądź też są półproduktami do syntezy leków. W szczególności dotyczy to pochodnych etanolaminowych, które można cyklizować do odpowiednich podstawionych pochodnych morfoliny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych fenyleta-

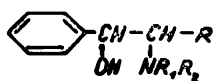
noloamin podstawionych przy azocie, o określonej konfiguracji *erytro* lub *treo* oraz o określonej izomerii położeniowej przez działanie na 1,2-epoksy-1-fenylalkan amoniakiem lub aminami pierwszo — lub drugorzędowymi, znamieny tym, że w celu otrzymania pochodnych 2-fenyletanolamin jako produkt wyjściowy stosuje się 1,2-epoksy-1-fenylalkan o konfiguracji *erytro*, a w celu otrzymania pochodnych 1-fenyletanolamin stosuje się 1,2-epoksy-1-fenylalkan o konfiguracji *treo*.

2. Sposób według zastrz. 1 znamieny tym, że konfigurację otrzymanego aminoalkoholu (*erytro* lub *treo*) zmienia się na przeciwną według znanych metod.

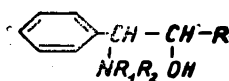
Politechnika Warszawska
(Katedra Technologii
Organicznej II)

Zastępca: mgr inż. Aleksander Zetel

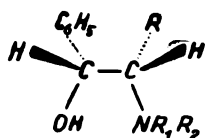
rzecznik patentowy



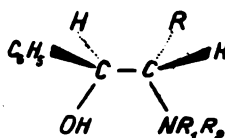
wzór 1



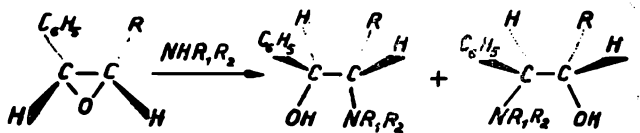
wzór 2



wzór 3
forma *erytro*



wzór 4
forma *treo*



wzór 5
forma *erytro*

forma *treo*

forma *treo*