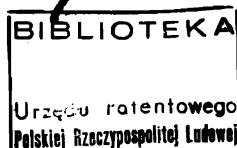


COZC 82/10



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 47440

Kl. 12 o, 10
Kl. internat. C 07 c

Laboratorio Guidotti & Co. S. p. A.

Pisa, Włochy

Sposób wytwarzania β -dwualkiloaminoetoksy fenylketonów

Patent trwa od dnia 31 marca 1961 r.

Pierwszeństwo: 25 maja 1960 r. (Włochy)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania orto- i para- β -dwualkiloaminoetoksyfenylketonów i ich pochodnych, o wzorze ogólnym 1, w którym *a* oznacza grupę $-O-CH_2-CH_2-X$, *b*, *c*, *d* i *e* oznaczają wodór, *R* oznacza $-CH_2-CH_2-C_6H_5$ i $-CH(C_2H_5)C_6H_5$, lecz gdy *c* oznacza $-O-CH_2-CH_2-X$, *a*, *b*, *d* i *e* oznaczają wodór, a *R* oznacza $-CH(C_2H_5)C_6H_5$; *X* w orto-związku oznacza $-N(CH_3)_2$; $-N(CH_3)_2HCl$; $-N(CH_3)_3I$; $-N(C_2H_5)_2$; $-N(C_2H_5)_2HCl$; $-N(CH_2H_5)_3I$ i $-N(C_2H_5)_2CH_3I$ podczas gdy *X* w związku para oznacza $-N(CH_3)_2$; $-N(CH_3)_2HCl$; $= -N(CH_3)_3I$; $-N(C_2H_5)_2$; $-N(C_2H_5)_2HCl$ i $-N(C_2H_5)_3I$.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku odpowiadają następującym orto- i para- β -dwualkiloaminoetoksyfenylketonom i ich pochodnym, o wzorze 2 dla orto- i o wzorze 3 dla para- położenia, przy czym we wzorze 2 *R* oznacza $-CH_2-CH_2-C_6H_5$ i $CH(C_2H_5)-C_6H_5$, *X* oznacza $-N(CH_3)_2$; $-N(CH_3)_2HCl$; $-N(CH_3)_3I$; $-N(C_2H_5)_2$; $-N(C_2H_5)_2HCl$; $-N(C_2H_5)_3I$

i $-N(C_2H_5)_2CH_3I$, a we wzorze 3 *R* oznacza $-CH(C_2H_5)C_6H_5$; *X* oznacza $-N(CH_3)_2$; $-N(CH_3)_2HCl$; $-N(CH_3)_3I$; $-N(C_2H_5)_2$; $-N(C_2H_5)_2HCl$; $-N(C_2H_5)_3I$.

Wszystkie te związki posiadają działanie rozszerzające naczynia wieńcowe, przy czym najaktywniejszym i o największym znaczeniu jest chlorowodurek orto- β -dwyetyloaminoetoksy (β -fenilo)-propiofenonu, o wzorze 4, który jest zdolny do wywołania w zwierzęciu działania zwalczającego skurcz tętnicy wywołany wyciągiem z tylnej przysadki. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku nie wykazują w stosowanych dawkach szkodliwych lub niepożądanych reakcji ubocznych. Toksyczność ich jest nieznaczna i może być stosowana korzystnie w terapii.

Omawiane związki wytwarza się według wynalazku przez kondensację w roztworze toluenu lub benzenu w obecności lub nieobecności soli alkalicznych chlorków β -dwualkiloaminoetylu

lub jeśli to jest pożądane ich chlorowodorków z orto- i para-hydroksyketonami i ich solami alkalicznymi z usunięciem utworzonego chlorku alkalicznego.

Ścisłej związki te można otrzymywać przez reakcję chlorków β -dwualkiloaminoetylu lub ich chlorowodorków z odpowiednimi orto- i para-hydroksyketonami w obecności węglanu potasowego w roztworze toluenu lub prościej wychodząc z odpowiednich soli sodowych hydroksyketonów przez reakcję z chlorkami β -dwualkiloaminoetylu, zawsze w roztworze toluenu.

Wynalazek wyjaśniają następujące przykłady bez ograniczania go.

Przykład I. Otrzymuje się orto- β -dwumetyloaminoetoksy-(β -fenylo) - propiofenonu odpowiadający wzorowi 1, w którym $R = -CH_2-CH_2-C_6H_5$, a $X = -N(CH_3)_2$ przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 500 cm³ toluenu i 37 g bezwodnego węglanu potasowego, 0,1 mola orto-hydroksy-(β -fenylo) - propiofenonu; 0,35 mola chlorku i chlorowodorku β -dwumetyloaminoetylu. Następnie mieszaninę oziębia się i sączy; po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymaną pozostałość oczyszcza się w roztworze eteru siarkowego i ponownie wytrąca przez dodanie eteru naftowego. Otrzymuje się produkt w postaci białych krystalicznych igieł, o temperaturze topnienia 50°C.

Taki sam produkt otrzymano także przez reakcję 0,1 mola soli sodowej orto-hydroksy-(β -fenylo) - propiofenonu z 0,30 mola chlorku β -dwumetyloaminoetylu w 500 cm³ toluenu.

Przykład II. Chlorowodorek orto- β -dwumetyloaminoetoksy-(β -fenylo)-propiofenonu odpowiadający wzorowi 1, w którym $R = -CH_2-CH_2-C_6H_5$, a $X = -N(CH_3)_2 \cdot HCl$ otrzymuje się przez nasycenie roztworu eterowego orto- β -dwumetyloaminoetoksy-(β -fenylo) - propiofenonu jak w przykładzie I gazowym chlorowodorem. Otrzymany produkt występuje w postaci białych kryształów (z absolutnego etanolu) i topnieje w temperaturze 164–165°C.

Przykład III. Jodometylan orto- β -dwumetyloaminoetoksy-(β -fenylo)-propiofenonu odpowiadający wzorowi 1, w którym $R = -CH_2-CH_2-C_6H_5$, a $X = -N(CH_3)_2I$ otrzymuje się przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną metanolowego roztworu orto- β -dwumetyloaminoetoksy-(β -fenylo)-propiofenonu z przykładu I z CH_3I .

Produkt otrzymuje się w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 140°C (z absolutnego alkoholu).

Przykład IV. Orto- β -dwuetyloaminoetoksy-(β -fenylo)-propiofenonu odpowiadający wzorowi 1, w którym $R = -CH_2CH_2C_6H_5$, a $X = -N(C_2H_5)_2$ otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie I, przez reakcję 0,1 mola orto-hydroksy-(β -fenylo)-propiofenonu i 0,25 mola chlorowodorku chlorku dwuetyloaminoetylu w 500 cm³ toluenu i w obecności 40 g bezwodnego węglanu potasowego lub przez reakcję 0,1 mola soli sodowej orto-hydroksy-(β -fenylo)-propiofenonu z 0,2 molami chlorku β -dwuetyloaminoetylu. Otrzymuje się produkt w postaci gęstego oleju o temperaturze wrzenia np. 264 do 268°C /30 mm.

Przykład V. Chlorowodorek orto- β -dwuetyloaminoetylo-(β -fenylo)-propiofenonu, odpowiadający wzorowi 1, w którym $R = -CH_2-CH_2-C_6H_5$, a $X = -N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$, otrzymuje się przez nasycenie gazowym chlorowodorem eterowego roztworu orto- β -dwuetyloaminoetoksy-(β -fenylo)-propiofenonu z przykładu IV. Otrzymany produkt w postaci białych kryształów (z absolutnego metanolu) posiada temperaturę topnienia 129–130°C.

Przykład VI. Jodoetylan orto- β -dwuetyloaminoetoksy-(β -fenylo)-propiofenonu odpowiadający wzorowi 1, w którym $R = -CH_2-CH_2-C_6H_5$, a $X = -N(C_2H_5)_2I$ otrzymuje się przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną etanolowego roztworu orto- β -dwuetyloaminoetoksy-(β -fenylo)-propiofenonu z przykładu IV z C_2H_5I . Otrzymany produkt w postaci białych kryształów (z absolutnego etanolu) topnieje w temperaturze 122°C.

Przykład VII. Jodometylan orto- β -dwuetyloaminoetoksy-(β -fenylo)-propiofenonu odpowiadający wzorowi 1, w którym $R = -CH_2-CH_2-C_6H_5$, a $X = -N(C_2H_5)_2CH_3I$ otrzymuje się przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną roztworu metanolowego orto- β -dwuetyloaminoetoksy-(β -fenylo)-propiofenonu z przykładu IV z CH_3I . Otrzymany produkt w postaci biało-żółtawych kryształów (z absolutnego metanolu) topnieje w temperaturze 123–125°C.

Przykład VIII. Orto- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu odpowiadający wzorowi 1, w którym $R = -CH(C_2H_5)C_6H_5$,

a $X = -N(CH_3)_2$ otrzymuje się przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 150 cm³ bezwodnego benzenu i 42 g bezwodnego węglanu potasowego 0,1 mola orto-hydroksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu i 0,4 mola chlorku β -dwumetyloaminoetylu. Po usunięciu rozpuszczalnika przez destylację, pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się gęsty olej o temperaturze wrzenia 195—198°C/10 mm.

Ten sam produkt otrzymuje się przez reakcję 1 mola soli sodowej orto-hydroksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu i 0,35 mola chlorku β -dwumetyloaminoetylu w 150 cm³ bezwodnego benzenu.

Przykład IX. Chlorowoderek orto- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu odpowiadający wzorowi 1, w którym $R = -CH(C_2H_5)C_6H_5$, a $X = -N(CH_3)_2 \cdot HCl$ otrzymuje się przez nasycenie gazowym chlorowodorem eterowego roztworu orto- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu z przykładu VIII. Otrzymany produkt w postaci białych hygroskopijnych kryształów topnieje w zamkniętej rurce w temperaturze 95—98°C.

Przykład X. Jodometylan orto- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu otrzymuje się z orto- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu z przykładu VIII i CH_3I w absolutnym metanolu. Otrzymany produkt w postaci białych kryształów topnieje w temperaturze 98°C (z absolutnego etanolu).

Przykład XI. Orto- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenon odpowiadający wzorowi 1, w którym $R = -CH(C_2H_5)C_6H_5$, a $X = -N(C_2H_5)_2$ otrzymuje się jak w przykładzie VIII przez reakcję 0,1 mola orto-hydroksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu i 0,35 mola chlorowodoru chlorku β -dwumetyloaminoetylu w 150 cm³ bezwodnego benzenu w obecności 39 g bezwodnego węglanu potasowego przez reakcję 0,1 mola soli sodowej orto-hydroksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu z 0,30 mola chlorku β -dwumetyloaminoetylu. Otrzymany produkt w postaci gęstego oleju posiada temperaturę wrzenia 227—229°C/9 mm.

Przykład XII. Chlorowoderek orto- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu odpowiadający wzorowi 1, w którym $R = -CH(C_2H_5)C_6H_5$, a $X = -N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ otrzy-

muje się przez nasycenie gazowym chlorowodorem w roztworze eterowym orto- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu z przykładu XI. Otrzymany produkt w postaci białych hygroskopijnych kryształów topnieje w temperaturze 88—89°C w zamkniętej rurce.

Przykład XIII. Jodoetylan orto- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu odpowiadający wzorowi 1, w którym $R = -CH(C_2H_5)C_6H_5$, a $X = -N(C_2H_5)_2I$ otrzymuje się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną etanolowego roztworu orto- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu z przykładu XI z C_2H_5I . Otrzymany produkt w postaci białych kryształów, topnieje w temperaturze 91—92°C.

Przykład XIV. Jodometylan orto- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu, odpowiadający wzorowi 1, w którym $R = -CH(C_2H_5)C_6H_5$, a $X = -N(C_2H_5)CH_3I$ otrzymuje się przez ogrzewanie do wrzenia roztworu etanolowego orto- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu z przykładu XI z CH_3I . Otrzymany produkt w postaci białych kryształów topnieje w temperaturze 65°C.

Przykład XV. Para- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenon odpowiadający wzorowi 2, w którym $R = -CH(C_2H_5)C_6H_5$, a $X = -N(CH_3)_2$ otrzymuje się przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i mieszaninie 0,1 mola parahydroksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu i 0,4 mola chlorowodoru chlorku β -dwumetyloaminoetylu z 250 cm³ toluenu i 39 g bezwodnego węglanu potasowego. Mieszaninę oziębia się i sący i po usunięciu rozpuszczalnika przez destylację otrzymuje się olejową pozostałość, która wrze w temperaturze 218—219°C/9 mm. Taki produkt można również otrzymać z 0,1 mola soli sodowej para-hydroksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu i 0,35 mola chlorku β -dwumetyloaminoetylu w toluenie.

Przykład XVI. Chlorowoderek para- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu odpowiadający wzorowi 2, w którym $R = -CH(C_2H_5)C_6H_5$, a $X = -N(CH_3)_2 \cdot HCl$ otrzymuje się przez nasycenie gazowym chlorowodorem roztworu eterowego zasady z przykładu XV. Otrzymany produkt w postaci białych kryształów (z etanolu) topnieje w temperaturze 155°C.

Przykład XVII. Jodometylan para- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu odpowiadający wzorowi 2, w którym $R = -CH(C_2H_5)C_6H_5$ a $X = -N(CH_3)_3I$ wytwarza się z para- β -dwumetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu z przykładu XV i CH_3I w absolutnym alkoholu metylowym. Otrzymany produkt w postaci białych kryształów (z metanolu) topnieje w temperaturze $86^\circ C$.

Przykład XVIII. Para- β -dwuetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenon, odpowiadający wzorowi 2, w którym $R = -CH(C_2H_5)C_6H_5$, a $X = -N(C_2H_5)_2$ otrzymuje się przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 500 cm^3 toluenu i 39 g bezwodnego węgla potasowego, 0,1 mola para-hydroksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu i 0,25 mola chlorowodoru chlorku β -dwuetyloaminoetylu podczas mieszania. Następnie mieszaninę oziębia się i sączy, usuwa rozpuszczalnik i otrzymuje olejową pozostałość, którą destyluje w temperaturze $270 - 272^\circ C/21$ mm. Produkt ten można otrzymywać z 0,1 mola soli sodowej para-hydroksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu i 0,2 mola chlorku β -dwuetyloaminoetylu w toluenie.

Przykład XIX. Chlorowodorek para- β -dwuetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu odpowiadający wzorowi 2, w którym $R = -CH(C_2H_5)C_6H_5$, a $X = -N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ otrzymuje się przez nasycenie roztworu eterowego para- β -dwuetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu z przykładu XVIII gazowym chlorowodem. Otrzymany produkt w postaci białych kryształów (z absolutnego etanolu) topnieje w temperaturze $115 - 116^\circ C$.

Przykład XX. Jodoetylan para- β -dwuetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenon odpowiadający wzorowi 2, w którym $R = -CH(C_2H_5)C_6H_5$, a $X = -N(C_2H_5)_2I$ wytwarza się z para- β -dwuetyloaminoetoksy- ω -fenylo- ω -etyloacetofenonu z przykładu XVIII i C_2H_5I w absolutnym alkoholu etylowym. Otrzymany produkt w postaci białych kryształów (z etanolu) topnieje w temperaturze $88 - 89^\circ C$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania β -dwualkilaminofenoloetoksyketonów, znamieny tym, że kondensuje się chlorowodorek β -dwualkilaminoetylu ewentualnie chlorowodorek chlorku β -dwualkilaminoetylu z orto- lub para-hydroksyfenyloketonem lub chlorek- β -dwualkilaminoetylu z solą alkaliczną orto- lub para-hydroksyfenyloketonu, w roztworze w toluenie lub benzenie, w obecności węgla potasu i otrzymany produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się w odpowiedni chlorowodorek lub jodometylan lub jodoetylan.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że wprowadza się w reakcję chlorowodorek chlorku β -dwualkilaminoetylu z orto-oksy-(β -fenylo)-propiofenonem w obecności węgla potasowego w roztworze toluenu.
3. Sposób według zastrz. 1—2, znamieny tym, że wprowadza się w reakcję sól sodową orto-hydroksy-(β -fenylo)-propiofenonu z chlorkiem β -dwuetyloaminoetylu w roztworze toluenu.

Laboratorio Guidotti & Co. S. p. A.

Zastępca: mgr inż. Adolf Towpik
rzecznik patentowy

