



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14.IV.1967 (P 120 014)

Pierwszeństwo: 22.IV.1966 Szwajcaria

Opublikowano: 30.IV.1970

Kl. 12 p, 5

MKP C 07 *xc*

87/32

UKD

Twórca wynalazku: dr Jeff Hamish Russel

Właściciel patentu: dr A. Wander A. G., Berno (Szwajcaria)

Sposób otrzymywania pochodnych 5-aminometylo 5H-dwubenzo (a, d) cykloheptenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych pochodnych 5-aminometylo 5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkinylowy, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, przy czym jeden z podstawników R_4 i R_5 oznacza atom wodoru, a drugi atom wodoru, atom chlorowca lub niższy rodnik alkilowy. Jako niższe rodniki alkilowe, alkenylowe lub alkinylowe rozumie się grupę zawierającą najwyżej 3 atomy węgla w łańcuchu.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują silne działanie przeciwdrgawkowe i mogą być stosowane jako środki przeciwpadaczkowe.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się przez rozkład czwartorzędowych związków amoniowych o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a X— oznacza grupę hydroksylową lub resztę kwasową, w szczególności jon chlorowca.

Korzystny sposób polega na tym, że czwartorzędowe sole amoniowe przeprowadza się przez działanie alkali, takimi jak wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu lub tlenek srebra w czwartorzędowe zasady amoniowe, a te z kolei rozkłada się na drodze termicznej na związki o wzorze 1. Do tego celu nie jest konieczne stosowanie czwartorzędowych soli amoniowych w postaci wyodrębnionej. Przy otrzy-

2

mywaniu wymienionych czwartorzędowych zasad amoniowych do reakcji można wprowadzić również związek poddawany czwartorzędowaniu, na przykład czwartorzędowany za pomocą halogenku alkilu, związek o wzorze 3, w którym R_1 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkinylowy, otrzymanie więc czwartorzędowej soli amoniowej i zasady amoniowej przebiega w jednej jedyniej operacji, przy czym czwartorzędowa sól amoniowa nie zostaje wydzielona.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związki o wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się poddając reakcji reaktywny ester alkoholi o wzorze 4, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie z aminą o wzorze HNR_2R_3 , w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.

Jako reaktywne estry stosuje się korzystnie estry kwasów chlorowcowodorowych lub kwasów toluenosulfonowych.

Reakcję tę można prowadzić w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak benzen, toluen lub ksylen, w obecności nadmiaru aminy lub innej zasady wiążącej kwasy, jak np. trójetylamina przy równoczesnym ogrzewaniu reagentów.

Stosowane jako substancje wyjściowe estry można otrzymać przez estryfikację alkoholi o wzorze 4, na przykład chlorkiem tionylu. Alkohole natomiast można otrzymać przez redukcję, na przykład za

pomocą wodoru litowoglinowego, odpowiednich kwasów, które z kolei można otrzymać z odpowiednich nitryli.

Inna odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związki o wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się, poddając alkielowaniu, alkenyloowaniu lub alkinyloowaniu aminy pierwszorzędowe lub drugorzędowe o wzorze 5, w którym R_1 , R_4 , R_5 mają wyżej podane znaczenie, a R' oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkiłowy, alkenyłowy lub alkinyłowy.

Alkiłowanie można prowadzić przez reakcję z odpowiednimi aldehydami w obecności środka redukującego, takiego jak kwas mrówkowy, albo, podobnie jak alkenyloowanie lub alkinyloowanie, przez reakcję z reaktywnymi estrami odpowiednich alkoholi, szczególnie halogenkami.

Stosowane jako substancje wyjściowe pierwszorzędowe aminy otrzymuje się korzystnie przez redukcję odpowiednich nitryli wodorkiem glinowo-litowym (chlorkiem glinowym). Drugorzędowe aminy powstają na przykład w reakcji reaktywnych estrów alkoholi o wzorze 4, w którym R_1 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie z aminami o wzorze H_2N-R_2 , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze 1 można otrzymywać jak i stosować zarówno w postaci wolnej zasady jak również w postaci ich soli addycyjnych z kwasami, takimi jak kwasy chlorowcowodorowe, kwasy toluenosulfonowe, kwas siarkowy, kwas azotowy, kwas fosforowy, kwas octowy, kwas szczawiowy, kwas malonowy, kwas bursztynowy, kwas jabłkowy, kwas maleinowy lub kwas winowy.

Przykład I. 20 g metylojodku N-metylo-5,11-metylenoimino - 10,11-dwuwodoro-11-metylo-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu (temperatura topnienia 203—206°C) wytrząsa się silnie w 200 ml wody z tlenkiem srebra świeżo otrzymanym z 17,6 g azotanu srebra w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną sączy się, odparowuje w próżni, i następnie ogrzewa przez 2 godziny w próżni do 100°C, po czym pozostałość rozpuszcza się w eterze. Po dodaniu bezwodnego kwasu szczawiowego wytrąca się substancja stała, a po krystalizacji z acetonu/eteru otrzymuje się 16,25 g 90% wydajności teoretycznej szczawianu 5-dwumetyloaminometylo-11-metylo-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 157—160°C.

Przykład II. 4,4 g metylojodku N-metylo-1-chloro-5, 11-metylenoimino-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenzono(a,d) cykloheptenu (temperatura topnienia 225—226°C) wytrząsa się silnie w 200 ml wody z tlenkiem srebra świeżo otrzymanym z 3,65 g azotanu srebra w ciągu 6 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną sączy się, odparowuje w próżni i następnie ogrzewa przez 2 godziny w próżni do 100°C, po czym pozostałość rozpuszcza się w absolutnym eterze. Przez wprowadzenie gazowego chlorowodoru wytrąca się substancja stała, a po krystalizacji z metanolu/eteru otrzymuje się 2,9 g (84% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-chloro - 5 - dwumetyloaminometylo-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 220—222°C.

Przykład III. 10 g metylojodku N-metylo-5, 11-metylenoimino-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu (temperatura topnienia 235—237°C) wytrząsa się w 200 ml wody z tlenkiem srebra świeżo otrzymanym z 8,0 g azotanu srebra w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną sączy się, odparowuje w próżni, a następnie ogrzewa w próżni do 100°C, po czym pozostałość rozpuszcza się w eterze absolutnym. Po wprowadzeniu gazowego chlorowodoru wytrąca się substancja stała, a po krystalizacji z metanolu/eteru otrzymuje się 6,6 g (94% teoretycznej wydajności) chlorowodoru 5-dwumetyloaminometylo-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu w postaci bezbarwnych igieł o punkcie topnienia 207—209°C.

Przykład IV. 2,35 g N-metylo-5,11-metylenoimino-10-11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu (temperatura topnienia 63—64°C) i 2—8 g siarczanu dwumetylu podgrzewa się w 20 ml 2n ługu sodowego w ciągu 3,5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się następnie i czterokrotnie wytrząsa z eterem. Wyciągi eterowe przemycywa się jeden raz wodą, osusza nad siarczanem sodowym i odparowuje. Bezbarwna pozostałość krystalizuje samorzutnie na bezbarwne graniastosłupy o temperaturze topnienia 40—41°C. Zasadę przenosi się następnie do chlorowodoru, przy czym otrzymuje się 2,16 g (74% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 5-dwumetyloaminometylo-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 207—209°C (z metanolu/eteru), przy czym substancja ta jest identyczna ze związkiem otrzymanym w przykładzie III.

Przykład V. 2,54 g 5-chlorometylo-11-metylo-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu (temperatura topnienia 53°C) i 1,2 g dwumetyloaminy ogrzewa się z 30 ml benzenu w rurze do zatapiania w ciągu 6 godzin do 110°C. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, następnie przemycywa sześciokrotnie wodą i potem wytrząsa czterokrotnie z 2n kwasem solnym.

Kwaśne wodne wyciągi alkalizuje się 2n ługiem sodowym i wytrząsa pięciokrotnie z chloroformem. Wyciągi chloroformowe przemycywa się jeden raz wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymaną oleistą zasadę przeprowadza się w szczawian, przy czym po krystalizacji z acetonu/eteru otrzymuje się 3,1 g (88% wydajności teoretycznej) szczawianu 5-dwumetyloaminometylo-11-metylo-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 157—160°C, przy czym produkt ten jest identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie I.

Przykład VI. 3,8 g 5-aminometylo-11-metylo-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu (temperatura topnienia 77—78°C) ogrzewa się z 4,5 ml 35% roztworu formaldehydu i 12,8 g kwasu mrówkowego przez 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 2n kwasem solnym i odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, alkalizuje 2n ługiem sodowym i wytrząsa czterokrotnie z chloroformem. Wyciągi chloroformowe przemycywa się jeden raz wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Oleistą pozostałość przeprowadza się w szczawian, przy czym otrzymuje się po krystalizacji z acetonu/eteru 4,7 g (82% wydajności

teoretycznej) szczawianu 5-dwumetyloaminometylo-11-metylo-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 157–160°C. Produkt ten jest identyczny ze związkami otrzymanymi w przykładach I i V. W sposób

analogiczny, jak w wyżej przedstawionych przykładach, otrzymuje się z odpowiednich substancji wyjściowych związku o wzorze 1, w których podstawniki R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają znaczenie podane w ta-

T a b e l a

Przykład	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Punkt topnienia
VII	H	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	Chlorowodorek: 185–186°C
VIII	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	2-Cl	H	Szczawian: 153–154°C
IX	CH_3	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	H	7-Cl	Chlorowodorek: 230–232°C
X	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	H	7-Cl	Chlorowodorek: 218–220°C
XI	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_3$	H	H	Chlorowodorek: 218–219°C
XII	H	$-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$	$-\text{CH}_3$	H	H	Chlorowodorek: 205–206°C
XIII	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	2- CH_3	H	Szczawian: 161–162°C
XIV	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	H	7- CH_3	Chlorowodorek: 198–203°C
XV	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	H	H	Szczawian: 173–174°C
XVI	H	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	H	H	Szczawian: 163–164°C

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 5-aminometylo-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_2 niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkinyłowy, R_3 niższy rodnik alkilowy, przy czym jeden z podstawników R_4 i R_5 oznacza atom wodoru, a drugi atom wodoru, atom chlorowca lub niższy rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że termicznemu rozkładowi poddaje się czwartorzędowe związki amoniowe o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają podane znaczenie, a X^- oznacza grupę hydroksylową lub resztę kwasową, po czym wydziela się otrzymany produkt reakcji jako wolną zasadę lub w postaci kwaśnych soli addycyjnych.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że poddaje się reakcji zdolne do reakcji estry alkoholi o wzorze ogólnym 4 w którym R_1 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, z aminą o wzorze HNR_2R_3 , w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany produkt reakcji wydzielają się jako wolną zasadę lub w postaci kwaśnych soli addycyjnych.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pierwszo- lub drugorzędowe aminy o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a R' oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkinyłowy, alkiluje się, alkenyluje się lub alkinyluje, po czym otrzymany produkt reakcji wydzielają się jako wolną zasadę lub w postaci kwaśnych soli addycyjnych.

Dokonano trzech poprawek



