



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 08. III. 1962 (P 98 453)

Pierwszeństwo: 10. III. 1961 Szwajcaria

Opublikowano: 18. V. 1964

Kl. 12 q 34

MKP C 07 c 93/08

UKD

BIBLIOTEKA

Urzedu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Rudolf Rüegg, Ulrich Schwieter, Peter Schudel

Właściciel patentu: F. Hoffmann-La Roche & Co. Akiengesellschaft,
Bazyleja (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania podstawionych związków trójfenylometanu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania podstawionych związków trójfenylometanu o ogólnym wzorze 1, w którym podstawniki oznaczone symbolem Ph są resztami fenylowymi, które łącznie zawierają co najmniej jedną resztę trzeciorzędowej alkoksyaminy i najwyżej po dwie grupy alkilowe, alkilosulfonyłowe, alkilotio-alkoksyłowe, trzeciorzędowe grupy alkoksyaminy, grupy dwualkiloaminowe albo ewentualnie estryfikowane grupy wodorotlenowe lub atomy chlorowca.

Reszty fenylowe oznaczone symbolem Ph mogą posiadać jednakowe albo różne podstawniki. Znajdującą się przynajmniej przy jednej reszcie fenylowej, resztę trzeciorzędowej alkoksyaminy stanowi korzystnie rodnik o wzorze 2, w którym n jest liczbą całkowitą od 1—7, zwłaszcza 2 albo 3, a R oznacza trzeciorzędową grupę aminową.

Korzystnie jest, jeżeli trzeciorzędowa grupa aminowa jest grupą dwualkiloaminową italką, jak dwumetyloaminowa, a zwłaszcza grupa dwuetyloaminowa. Można jednak zastosować grupę heterocykliczną, jak na przykład rodnik morfolinowy, piperidynowy albo piperidynowy.

Każdy z trzech pierścieni fenylowych może zawierać łącznie najwyżej dwa podstawniki, korzystnie na przykład niższe grupy alkilowe, takie jak grupy metylowe, etylowe, izopropylowe; niższe grupy alkilosulfonyłowe, jak grupy metylosulfonyłowe, etylosulfonyłowe; niższe grupy alkilotio, takie jak grupy metylomerkapto, etylomerkapto; niższe gru-

2

py alkoksylowe, takie jak metoksyłowe, etoksyłowe; niższe grupy dwualkiloaminowe, takie jak grupy dwumetyloaminowe, dwuetyloaminowe; grupy wodorotlenowe, które mogą być zestryfikowane za pomocą niższych kwasów alkanokarboksyłowych, takie jak reszty acetoksyłowe; atomy chlorowca, takie jak chlor, brom, jod albo fluor; albo dalsze reszty trzeciorzędowych alkoksyaminy o wyżej podanym składzie.

Jako przykłady związków, które można wytwarzać sposobem według wynalazku podaje się: p—(dwuetyloaminoetoksy) — fenilo — p' — toliło — m'' — chlorofenylometan, p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenilo — p' — toliło — p'' — chlorofenylometan, p — (dwumetyloaminoetoksy) — fenilo — p' — toliło — m'' — chlorofenylometan, p — (dwuetyloaminopropoksy) — fenilo — p' — toliło — m'' — chlorofenylometan, p — [piperidyno — (1) — etoksy] — fenilo — p' — toliło — m'' — chlorofenylometan, p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenilo — p' — toliło — m'' — bromofenylometan, p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenilo — p' — toliło — p'' — metoksyfenylometan, p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenilo — o' — toliło — m'' — chlorofenylometan, p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenilo — m' — chlorofenilo — m'' — metoksy — p'' — toliłometan,

p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenilo — p' — chlorofenilo — p'' — metylosulfonylofenylometan,

- p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — m' — chlorofenylo — p' — metylomerkaptofenylometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — m' — chlorofenylo — p'' — hydroksyfenylometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — m' — chlorofenylo — m'', p'' — dwumetylofenylometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — m' — chlorofenylo — p'' — izopropylófenylometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — p' — toli-
 lo — o'', p'' — dwuchlorofenylofenylometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — p' — toli-
 lo — m'' — chloro — p'' — toliometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — m' — chlorofenylofenylometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — p' — chlorofenylo — p'' — metoksyfenylometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — m' — chlorofenylo — m'' — metoksyfenylometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — p' — metoksyfenylo — p'' — metoksyfenylometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — o' — dwumetyloamino — fenylo — m'' — chlorofenylofenylometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — p' — dwumetyloaminofenylo — m'' — chlorofenylofenylometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — p' — dwuetyloaminofenylo — m'' — chlorofenylofenylometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — p' — dwumetyloaminofenylo — p'' — dwumetyloaminofenylofenylometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — m — toliło — m' — chlorofenylo — p'' — izopropylófenylometan,
 p — (dwuetyloaminoetoksy) — m' — chlorofenylo — p'' — izopropylófenylometan.

Sposób według wynalazku charakteryzuje się tym, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza ewentualnie estryfikowaną grupę hydroksylową albo atom chlorowca, a reszty oznaczone symbolem Ph mają wyżej podane znaczenie, albo sól tego związku, poddaje się hydrogenolizie, a otrzymany produkt przeprowadza się w sól.

Trójfenylkarbinole albo ich estry, stosowane jako produkty wyjściowe w sposobie według wynalazku, można otrzymywać, na przykład ze związków o ogólnym wzorze 4 przez metaloorganiczną kondensację z halodkiem o ogólnym wzorze 5, przy czym we wzorach 4 i 5 Hal oznacza atom chlorowca a R oznacza grupę alkoksylową, aralkoksylową albo aryloksylową albo oznacza Ph, przy czym Ph ma wyżej podane znaczenie i ewentualnie następującą potem acylację. Uwodornienie związku o wzorze 3 przeprowadza się korzystnie w obecności katalizatora uwodornienia, takiego jak na przykład węgiel palladowy, platyna itd. Poza tym okazało się, iż korzystne jest prowadzenie uwodornienia w kwaśnym środowisku. Kwaśne środowisko uzyskuje się korzystnie przez dodanie kwasu mineralnego, na przykład kwasu solnego, siarkowego itd. Proces prowadzi się korzystnie w obecności rozpuszczalnika, na przykład niższego alifatycznego alkoholu, takiego jak metanol albo etanol.

Produkty końcowe otrzymane sposobem według wynalazku można oczyszczać znanymi metodami, na

przykład przez destylację albo chromatografię na tlenku glinu.

Podstawione zasadowo trójfenylometany otrzymane sposobem według wynalazku można przeprowadzać w sole z kwasami. Takimi solami są na przykład sole z nieorganicznymi kwasami, takimi jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy i podobne, z kwasami organicznymi, takimi jak kwas szczawiowy, octowy, mlekowy, winowy, a zwłaszcza cytrynowy; z czynnikami czwartorzędowymi, na przykład haloidkami alkilowymi, takimi jak bromek metylowy i jodek etylowy; z siarczanami dwualkilowymi, takimi jak siarczan dwumetylowy oraz z haloidkami aralkilowymi, takimi jak bromek benzylu.

Stwierdzono, iż powyższe związki obniżają zawartość cholesterolu w krwi i wątrobie. Związki te przy zachowaniu odpowiednich dawek leczniczych w doświadczeniach ze zwierzętami nie wykazują szkodliwego wpływu na normalny rozwój (przyrost wagi). Wyżej wymienione związki stanowią środek leczniczy do leczenia arteriosklerozy. Związki otrzymane sposobem według wynalazku działają ponadto przeciw mięczakom i robakom i dzięki temu można je stosować do zwalczania tasiemca u żywiciela pośredniego i pasożytów przewodu pokarmowego. Produkty otrzymane sposobem według wynalazku można stosować na przykład w postaci farmaceutycznych preparatów, które zawierają te związki albo sole tych związków razem z nadającymi się do stosowania jelitowego albo pozajelitowego obojętnymi nieorganicznymi albo organicznymi substancjami nośnymi, takimi jak na przykład woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, guma, glikole polialkilenowe, wazelina itp. Preparaty farmaceutyczne można stosować w postaci stałej, na przykład w postaci tabletek, pigulek, czopków, kapsułek albo w postaci cieczy, np. w postaci roztworów, zawiesin albo emulsji. Mogą być one wyjałowione i (albo) zawierać środki pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące lub emulgujące, sole do zmiany ciśnienia osmotycznego albo środki buforujące. Mogą one zawierać również inne środki lecznicze.

Przykład I. 25 g p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — p' — toliło — m'' — chlorofenylokarbinolu rozpuszcza się w mieszaninie złożonej z 250 ml metanolu i 20 ml stężonego kwasu solnego i po dodaniu 4 g węgla palladowego (5%-owego) uwodarnia aż do zaprzestania pobierania wodoru. Następnie całość odsącza się od katalizatora i zagęszcza przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem. Po dodaniu wody alkaliczuje się wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i usuwa rozpuszczalnik w próżni uzyskanej pompą wodną. Otrzymany p — (dwuetyloaminoetoksy) — fenylo — p' — toliło — m'' — chlorofenylofenylometan destyluje w postaci bezbarwnego oleju w 193—194°/0,02 mm.

Substancję wyjściową — p — (dwumetyloaminoetoksy) — fenylo — p' — toliło — m'' — chlorofenylokarbinol otrzymuje się w następujący sposób:

255 g estru fenylowego kwasu p-toluilowego rozpuszcza się w 600 ml nitrobenzenu i po dodaniu

204 g sproszkowanego chlorku glinu ogrzewa 24 godziny do temperatury 60°C. Ochłodzony roztwór wylewa się następnie na 3 n kwas solny, ochłodzony lodem i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy przemywa się jeszcze dwa razy 2 n kwasem solnym i następnie ekstrahuje za pomocą 7,5%-owego wodorotlenku sodowego, aż do uzyskania bezbarwnego wyciągu. Alkaliczny wodny wyciąg zakwasza się stężonym kwasem solnym, ekstrahuje eterem i fazę eterową przemywa cztery razy wodą, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje w próżni. Otrzymuje się surowy p — hydroksy — p' — metylobenzofenon, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny aceton-benzen (stosunek 1:10) topnieje w temperaturze 164—165°C.

142,4 g p — hydroksy — p' — metylobenzofenonu rozpuszcza się na ciepło w mieszaninie składającej się z 2,8 litrów chlorobenzenu i 150 ml etanolu. Po dodaniu 37 g metylanu sodu oddestylowuje się pod ciśnieniem normalnym około 1/3 mieszaniny rozpuszczalników (aż do osiągnięcia temperatury wrzenia chlorobenzenu) i pozostawia mieszaninę reakcyjną w celu ochłodzenia. Następnie wkrapla się 110 g chlorku N-dwuetyloaminoetylowego i po ukończeniu wkraplania ogrzewa 20 godzin do wrzenia. Otrzymaną zawiesinę pozostawia się do ochłodzenia, ekstrahuje za pomocą chlorku metylenowego i przemywa otrzymany wyciąg kolejno 2%-owym wodorotlenkiem sodowym i cztery razy wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym, wyciąg ten po przesączeniu odparowuje się w próżni. Otrzymany p - dwuetyloaminoetoksy - p' - metylobenzofenon można oczyścić przez destylację w wysokiej próżni. Temperatura wrzenia tego związku wynosi 108°/0,02 mm.

Do kolby reakcyjnej wprowadza się 2,6 g wiórków magnezowych a następnie 10 ml suchego eteru i zadaje ziarenkiem jodu. Następnie wkrapla się powoli roztwór 21 g m-bromochlorobenzenu w 50 ml suchego eteru. Po skończonym wkraplaniu ogrzewa się pół godziny pod chłodnicą zwrotną. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną zadaje się kroplami roztworem 31 g p-dwuetyloaminoetoksy - p'-metylobenzofenonu w 60 ml suchego eteru, po czym ogrzewa 1 1/2 godziny pod chłodnicą zwrotną i pozostawia na noc. Otrzymany roztwór reakcyjny wylewa się następnie na lód, oddziela warstwę organiczną i wytrząsa cztery razy z roztworem chlorku amonowego. Następnie suszy się organiczną warstwę nad siarczanem sodowym i odparowuje. Z otrzymanej pozostałości uzyskuje się po trzykrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru naftowego (niskowrzącego) bezbarwne kryształy, topniejące w temperaturze 99—101°C. Po dalszym przekrystalizowaniu z octanu etylu i eteru naftowego (niskowrzącego) otrzymuje się p-dwuetyloaminoetoksy - fenylo - p'-tolilo-m" - chlorofenylokarbinol, topniejący w temperaturze 103—105°C.

Przykład II. Zgodnie z danymi zawartymi w przykładzie I przez uwodornienie 6,8 g p - (dwuetyloaminoetoksy) - fenylo - p' - tolilofenylokarbinolu w 70 ml metanolu i 6 ml stężonego kwasu solnego w obecności 1,1 g 5%-owego węgla palladowego otrzymuje się p - (dwuetyloaminoetoksy) - fenylo -

- p' — tolilofenylometan, wrzący w temperaturze 182—185°/0,02 mm.

Przykład III. Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się przez uwodornienie 10,4 g p - (dwuetyloaminoetoksy) - fenylo - p' - tolilofenylokarbinolu w 110 ml metanolu i 9 ml stężonego kwasu solnego w obecności 1,7 g 5%-owego węgla palladowego, p - (dwuetyloaminoetoksy) - fenylo - p' - tolilofenylokarbinolu, wrzący w temperaturze 158—162°/0,02 mm.

Przykład IV. Postępując według wskazówek podanych w przykładzie I otrzymuje się przez uwodornienie 10 g p - (dwumetyloaminoetoksy) - fenylo - o' - tolilokarbinolu w 200 ml metanolu i 8 ml stężonego kwasu solnego w obecności 5 g węgla palladowego, p - (dwumetyloaminoetoksy) - fenylo - o' - tolilo - o" - tolilometan, wrzący w temperaturze około 165°/0,01 mm.

Przykład V. Postępując według wskazań podanych w przykładzie I otrzymuje się wychodząc z 10 g p - (dwumetyloaminoetoksy) - fenylo - p' - izopropylfenylo - p" - izopropylfenylokarbinolu, p - (dwumetyloaminoetoksy) - fenylo - p' - izopropylfenylo - p" - izopropylfenylokarbinolu, wrzący w temperaturze około 195°/0,01 mm.

Przykład VI. Postępując według wskazówek podanych w przykładzie I otrzymuje się wychodząc z 10 g p - (dwumetyloaminoetoksy) - fenylo - o', p' - dwumetylofenylo - o", p" - dwumetylofenylokarbinolu, p - (dwumetyloaminoetoksy) - fenylo - o', p' - dwumetylofenylo - o", p" - dwumetylofenylokarbinolu, wrzący w temperaturze około 185°/0,01 mm.

Przykład VII. Postępując według wskazówek podanych w przykładzie I otrzymuje się wychodząc z 10 g p - (dwumetyloaminoetoksy) - fenylo - p' - tolilo - p" - tolilokarbinolu, p - (dwumetyloaminoetoksy) - fenylo - p' - tolilo - p" - tolilometan, wrzący w temperaturze około 185°/0,01 mm, który krystalizuje przy dłuższym staniu.

Przykład VIII. Postępując według danych podanych w przykładzie I, otrzymuje się wychodząc z 10 g p - (dwuetyloaminoetoksy) - fenylo - o' - tolilo - o" - tolilokarbinolu, p - (dwuetyloaminoetoksy) - fenylo - o' - tolilo - o" - tolilometan, wrzący w temperaturze około 170°/0,01 mm.

Przykład IX. Postępując według danych podanych w przykładzie I, otrzymuje się wychodząc z 10 g p - (dwuetyloaminoetoksy) - fenylo - p' - izopropylfenylo - p" - izopropylfenylokarbinolu, p - (dwuetyloaminoetoksy) - fenylo - p' - izopropylfenylo - p" - izopropylfenylokarbinolu, wrzący w temperaturze około 205°/0,01 mm.

Przykład X. Postępując według danych podanych w przykładzie I, otrzymuje się wychodząc z 10 g p - (dwuetyloaminoetoksy) - fenylo - p' - tolilo - p" - tolilokarbinolu, p - (dwuetyloaminoetoksy) - fenylo - p' - tolilo - p" - tolilometan, wrzący w temperaturze około 195°/0,02 mm.

Przykład XI. Postępując według danych podanych w przykładzie I, otrzymuje się wychodząc z 10 g p - (dwuetyloaminoetoksy) - fenylo - p' - tert. butylofenylo - p" - III - rzęd. butylofenylokarbinolu, p - (dwumetyloaminoetoksy) - fenylo - p' - III - rzęd. butylofenylo - p" - III - rzęd. butylofenylo-

metan, destylujący w temperaturze około 210/°0,02 mm.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania podstawionych związków trójfenylometanu o ogólnym wzorze 1, w którym podstawniki oznaczone symbolem *Ph* oznaczają reszty fenylowe, zawierające razem przynajmniej jedną resztę trzeciorzędowej alkoksyaminy i najwyżej po dwie grupy alkilowe, alkilosulfonylowe, alkilotio, alkoksylowe, trzeciorzędowe alkoksyaminy, dwualkiloaminowe albo ewentualnie estryfikowane grupy wodorotlenowe lub atomy chlorowca, znamieny tym, że związek o ogólnym wzorze 3 lub jego sól, w którym *X* oznacza ewentualnie estryfikowaną grupę wodorotlenową albo atom chlorowca, a reszty określone symbolami *Ph* posiadają wyżej podane znaczenie lub jego sól, poddaje się hydrogenolizie, a otrzymany produkt przeprowadza się ewentualnie w sól.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że trójfenylokarbinole uwodarnia się w obecności katalizatora z szlachetnego metalu, jak na przykład palladu.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym, że uwodarnianie prowadzi się w kwaśnym środowisku.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że uwodarnianie prowadzi się w roztworze alkoholowym, zawierającym kwas solny.
5. Sposób według zastrz. 1—4, znamieny tym, że uwodarnia się związki o wzorze 3, w których oznaczone symbolem *Ph* reszty fenylowe zawierają kilka podstawników.
6. Sposób według zastrz. 1—5, znamieny tym, że uwodarnia się związki o wzorze 3, w których resztę trzeciorzędowej alkoksyaminy stanowi rodnik o ogólnym wzorze 2, w którym *R* oznacza trzeciorzędową grupę aminową, a *n* oznacza liczbę całkowitą od 1—7.
7. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że uwodarnia się związki o wzorze 3, w których *n* oznacza liczbę 2 lub 3.
8. Sposób według zastrz. 6 albo 7, znamieny tym, że uwodarnia się związki o wzorze 3, w których trzeciorzędowa grupa aminowa jest grupą dwualkiloaminową.

