

CO7c 87/30



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44352

Kl. 12 q, 5

The Wellcome Foundation Limited

Londyn, Wielka Brytania

Sposób wytwarzania czwartorzędowych związków amoniowych

Patent trwa od dnia 21 maja 1959 r.

Pierwszeństwo: 13 czerwca 1958 r. dla zastrz. 1, 2, 3:

6 lutego 1959 r. dla zastrz. 4, 5, 6 (Wielka Brytania).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania czwartorzędowych związków amoniowych.

Brytyjski opis patentowy nr 765 850 opisuje czwartorzędowe sole amoniowe o wzorze (1) w którym R_1 , R_2 i R_3 oznaczają atom wodoru lub chlorowca lub niższą grupę alkilową, przy czym nie więcej niż jeden z R_1 , R_2 lub R_3 oznacza atom wodoru, A oznacza dwuwartościową grupę, wybraną z grup: $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$, $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ lub o wzorze (3) i wzorze (4), a z R_4 , R_5 i R_6 każdy oznacza niższą grupę alkilową, zawierającą nie więcej niż 4 atomy węgla. Związki te są środkami silnie znieczulającymi miejscowo.

Wykazano również, że pewne związki odpowiadające wyżej podanemu ogólnemu wzorowi, w szczególności bromek β — (2,6-dwumetylofenoksy) — etylotrójmetyloamoniowy (TM10) posiadają działanie sympatolityczne (Bain and Fielden, Lancet 1958 (2) str. 472; Exley Bri-

tish Journal of Pharmacology and Chemotherapy, Vol. 12 (1957) str. 297), lecz kliniczne badania na pacjentach o wysokim ciśnieniu krwi wykazały, że TM10 pomimo, że jest skuteczny jako czynnik przeciwnadciśnieniowy jest zbyt toksyczny przy stosowaniu ludziom z powodu swoich właściwości parasympatomimetycznych.

Stwierdzono, że szereg nowych czwartorzędowych związków amoniowych, odpowiadający ogólnemu wzorowi (2) wykazuje porównywalny rodzaj działania sympatolitycznego lecz są one wolne lub stosunkowo wolne od niepożądanych właściwości parasympatomimetycznych. Wskutek tego związki te przewyższają TM10 i znane analogi TM10. W tym i w następnym wzorze X oznacza atom chlorowca lub grupę metylową albo nitrową, R^1 oznacza grupę etylową, 2-hydroksyetylową, izopropylową lub alilową, jeśli NR^2R^3 oznacza grupę dwumetyloaminową lub pirolidynową, albo R^1 oznacza grupę metylo-

wą, jeśli R^1 i R^2 są takie same lub różne i oznaczają grupy etylową lub 2-hydroksyetylową.

Anionem związanym z kationem o wzorze (2) może być każdy odpowiedni anion na przykład chlorek, bromek, jodek, metylosiarczan, siarczan, p-toluenosulfonian lub embonian.

Najkorzystniejszymi kationami w związkach otrzymywanych sposobem według wynalazku są kationy N-o-bromobenzylu-N-etylu-N,N-dwumetyloamoniowy, N-o-bromobenzylu-N-2-hydroksyetylu-N,N-dwumetyloamoniowy, N-o-chlorobenzylu-N,N-dwu- (2-hydroksyetylu) - N-metyloamoniowy, N-o-metylobenzylu-N-2-hydroksyetylu-N,N-dwumetyloamoniowy i N-o-bromobenzylu-N-etylopirolidyniowy.

Sposób wytwarzania omawianych związków polega na reakcji odpowiedniej trzeciorzędowej aminy, mającej wszystkie grupy (oprócz jednej) pożądane w czwartorzędowym związku amoniowym związane bezpośrednio z atomem azotu, z aktywną pochodną grupy, którą chce się wprowadzić. Tego rodzaju reakcja jest ogólnie znana jako „reakcja czwartorzędowania”.

Na przykład omawiane związki można wytwarzać według wynalazku za pomocą czwartorzędowania trzeciorzędowej aminy czynnikiem benzylującym, jak wykazuje reakcja (5). We wzorze reagenta Z oznacza grupę zdolną do reakcji, na przykład chlorek, bromek, jodek lub resztę estru sulfonowego — $O\cdot SO_2Y$, w której Y oznacza podstawiony lub niepodstawiony węglowodór taki jak grupa p-tolilowa. Reakcję tę można prowadzić w rozpuszczalniku na przykład w acetonie, metyloetyloketonie lub izopropanolu.

Innym przykładem tego sposobu wytwarzania jest czwartorzędowanie trzeciorzędowej benzyloaminy o wzorze (6) zdolną do reakcji pochodną alifatycznej grupy, którą chce się wprowadzić, jak to wskazuje reakcja (7). Trzeciorzędowa amina o wzorze (6) może być utworzona *in situ*, jeśli R^1 , R^2 i R^3 są wszystkie grupami alifatycznymi i jeśli dwie z tych grup są takie same, za pomocą reakcji drugorzędowej benzyloaminy o wzorze (13) ze zdolną do reakcji pochodną alifatycznej grupy, którą chce się wprowadzić, jak to wskazuje reakcja (8) w obu reakcjach (7) i (8) R^4 , R^5 i R^6 oznaczają każde odpowiednio jedną z grup R^1 , R^2 i R^3 , a Z ma znaczenie jak wyżej. Jasne jest, że reakcja (8) zachodzi z przejściowym tworzeniem trzeciorzędowej benzyloaminy o wzorze (6) i dlatego następuje równoczesne tworzenie się tej aminy i jej czwartorzędowanie.

Jako właściwe przykłady zdolnych do reakcji pochodnych które można stosować w reakcjach (7) i (8) należy wymienić jodek metylu, siarczan dwumetylu, p-toluenosulfonian metylu, jodek etylu, p-toluenosulfonian etylu, bromek 2-hydroksyetylu i bromek alilu. Obie reakcje można prowadzić w rozpuszczalniku, na przykład w acetonie, metyloetyloketonie, octanie etylu lub metanolu i często jest korzystne stosowanie w obu reakcjach raczej więcej niż jednej lub dwu ilości molowych zdolnej do reakcji pochodnej grupy alifatycznej, którą chce się wprowadzić, w celu otrzymania związku o wzorze (2) z dobrą wydajnością. Reakcja (8) wymaga obecności czynnika wiążącego kwas, na przykład alkalicznej soli, takiej jak węglan sodowy lub potasowy.

Innym przykładem sposobu wytwarzania według wynalazku omawianych związków, w których NR^2R^3 oznacza grupę pirolidynową, jest międzycząsteczkowe czwartorzędowanie trzeciorzędowej butyloaminy o wzorze (9), w którym Z posiada znaczenie jak wyżej. Aminę o wzorze (9) można wytwarzać jako sól, za pomocą reakcji odpowiedniego związku hydroksylowego, to znaczy związku o wzorze (9), w którym Z oznacza grupę wodorotlenową, z czynnikiem chlorowcującym, na przykład chlorkiem tionylu, kwasem bromowodorowym lub kwasem jodowodorowym albo chlorkiem sulfonylu, na przykład chlorkiem p-toluenosulfonylu. Sól przeprowadza się w wolną zasadę aminową, po czym przegrupowanie osiąga się ogrzewając albo samą tę zasadę, albo w rozpuszczalniku takim jak izobutanol, mieszanina benzenu z lekką frakcją nafty lub mieszanina benzenu i etanolu, przy czym szybkość reakcji jest różna w zależności od charakteru Z.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku, w którym NR_2R_3 oznacza grupę pirolidynową, można również wytwarzać za pomocą reakcji drugorzędowej benzyloaminy o wzorze (11) w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie z 1,4-dwupodstawionym butanem o wzorze (13), jak podaje reakcja (12).

We wzorze (13) znaczenie Z podano wyżej, chociaż te dwie grupy mogą być różne. Jako odpowiednie przykłady związków o wzorze (13) można wymienić 1,4-dwubromobutan, 1,4-dwuchlorobutan, 1,4-dwumetylosulfonylooksybutan, 1,4-dwu-p-toluenosulfonylooksybutan i 1-bromo-4-chlorobutan. Reakcję prowadzi się w obecności czynnika wiążącego kwas, na przykład alkalicznej soli takiej, jak węglan sodowy lub potasowy, przez ogrzanie samej aminy lub

w rozpuszczalniku takim, jak izobutanol lub mieszanina benzenu i etanolu. Zrozumiałe jest, że reakcja (12) zachodzi z pośrednim tworzeniem się trzeciorzędowej butyloaminy o wzorze (9) i powoduje jednocześnie utworzenie tej aminy i jej czwartorzędowanie międzycząsteczkowe w związek o wzorze ogólnym (2).

Sól czwartorzędowego kationu amoniowego o wzorze (2), wytworzona wyżej opisanym sposobem, jest solą grupy Z i może być przemieniona przez podwójny rozkład podczas albo po opisanych reakcjach, na przykład w roztworze albo w kolumnie wymiennicza jonów, w sól innego anionu. To może być szczególnie pożądane, jeśli są różne dwie grupy Z w związku o wzorze (13) zastosowanym w reakcji (12) na przykład jeśli użyje się 1-bromo-4-chlorobutanu.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą mieć zastosowanie w preparatach farmaceutycznych wytwarzanych powszechnie znanymi metodami farmaceutycznymi.

Do stosowania doustnego związki te subtelnie sproszkowane lub granulowane mogą zawierać rozcieńczalniki i czynniki rozpraszające i czynne powierzchniowo, mogą być w roztworze wodnym lub syropie, w kapsułkach lub opłatkach w stanie suchym lub w niewodnej zawieszynie, jeśli może być stosowany czynnik zawieszający, w tabletkach, jeśli mogą być włączone czynniki wiążące i stłuszczające lub w zawieszynie w wodzie albo w syropie lub w oleju lub w emulsji woda/olej, jeśli mogą być włączone czynniki nadające smak i zapach, konserwujące, zawieszające, zagęszczające i emulgujące. Granulki lub tabletki mogą być powlekane.

Do stosowania pozajelitowego, związki te mogą występować w wodnych roztworach iniekcyjnych, zawierających przeciwutleniacze, czynniki buforujące, hamujące wzrost bakterii, przeprowadzające w stan rozpuszczalny stosunkowo nierozpuszczalny związek oraz substancje rozpuszczone, które sprawiają, że sole są izotoniczne z krwią; w wodnych zawiesinach, jeśli mogą zawierać czynniki zawieszające i zagęszczające lub w niewodnych roztworach i zawiesinach jeśli woda wpływa niekorzystnie na związek. Odrębne roztwory iniekcyjne można wytwarzać ze sterylnych pigułek, granulok lub tabletek, mogących zawierać rozcieńczalniki, czynniki dyspergujące i działające powierzchniowo, czynniki wiążące i stłuszczające.

Związki te mogą także występować w postaci czopków lub pesariów, przez włączenie do podstawy do czopków.

Następujące przykłady obrazują wynalazek. Temperatura w przykładach podana jest w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór tlenku etylenu (24 ml), o-metylobenzyloaminy (60 g) w metanolu (80 ml) ogrzewa się w autoklawie w temperaturze 100° w ciągu 3 godzin. Następnie przez odparowanie metanolu i frakcjonowaną destylację pozostałości w próżni otrzymuje się 1-hydroksy-2-o-metylobenzyloaminoetan, o temperaturze wrzenia 118 — 124° (0,9 mm Hg).

Mieszaninę tej zasady (3 g) z węglanem sodowym (3 g) i jodkiem metylu (5 ml) w acetonie (20 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny i odsacza jeszcze na gorąco. Do przesącza dodaje się octanu etylu otrzymując jodek N-2-hydroksyetylo-N,N-dwumetylo-N-o-metylobenzyloamoniowy, który po przekrystalizowaniu w mieszaninie etanolu i octanu etylu topnieje w temperaturze 118 — 119°.

Przykład II. Roztwór jodku etylu (6 g) i N,N-dwumetylo-N-o-metylobenzyloaminy (5 g) w acetonie (10 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym do oziębionej mieszaniny reakcyjnej dodaje się eteru. Otrzymuje się jodek N-etylo-N,N-dwumetylo-N-o-metylobenzyloamoniowy, który po przekrystalizowaniu w izopropanolu topnieje w temperaturze 78 — 81°.

Przykład III. Do roztworu N,N-dwumetylo-N-o-metylobenzyloaminy (6 g) w acetonie (10 ml) dodaje się wolno bromek allilu. Reakcja zachodzi z wydzieleniem stałego produktu krystalicznego. Po odstaniu w ciągu 1 godziny, mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Następnie oziębia się i utworzony bromek N-alkilo-N,N-dwumetylo-N-o-metylobenzyloamoniowy odsacza się i przekrystalizowuje w mieszaninie etanolu i eteru. Temperatura topnienia 159 — 160°.

Przykład IV. Chlorek o-chlorobenzylo (4,0 g) dodaje się powoli do roztworu 1-dwumetyloamino-2-hydroksyetanu (3,5 g) w acetonie (10 ml). Mieszanina ogrzewa się samorzutnie. Po 90 minutach mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut. Następnie do oziębionej mieszaniny reakcyjnej dodaje się eteru i otrzymuje chlorek N-o-chlorobenzylo-N-2-hydroksyetylo-N,N-dwumetyloamoniowy w postaci higroskopijnego produktu stałego, którego nie można przekrystalizować. Osuszony staran-

nie w próżni topnieje w temperaturze 72 — 75°.

Przykład V. Roztwór N-o-chlorobenzylu-N,N-dwumetyloaminy (5 g) i jodku etylu (5 g) w acetonie (15 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Do oziębionej mieszaniny reakcyjnej dodaje się eteru i otrzymuje jodek N-o-chlorobenzylu-N-etylo-N,N-dwumetyloamoniowy, który przekrystalizowany w izopropanolu topnieje w temperaturze 129 — 130°.

Przykład VI. Do roztworu izopropyluaminy (59 g) metanolu (200 ml) dodaje się powoli chłodząc i mieszając chlorek o-chlorobenzylu (40 g). Po 48 godzinach odparowuje się rozpuszczalnik i nadmiar izopropyluaminy i do pozostałości dodaje się nadmiar 5 n ługu sodowego. Otrzymaną N-o-chlorobenzylu-N-izopropyluaminę ekstrahuje się eterem. Eterowy wyciąg suszy się nad stałym wodorotlenkiem potasowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość destyluje się w próżni. Temperatura wrzenia 115 — 117° (mm Hg).

Mieszaninę tej zasady (5 g), bezwodnego węglanu sodowego (5 g) i jodku metylu (30 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut i przesącza na gorąco. Następnie do przesącza dodaje się octanu etylu lub eteru i otrzymuje jodek N-o-chlorobenzylu-N,N-dwumetylo-N-izopropyluamoniowy, który po przekrystalizowaniu w izopropanolu topnieje w temperaturze 165 — 166°.

Przykład VII. Bromek o-bromobenzylu (20 g) dodaje się powoli do metanolowego roztworu dwumetyloaminy (50% w stosunku wagowym) (70 ml), oziębiając i utrzymując temperaturę 10 — 20°. Po 24 godzinach mieszaninę odparowuje się na łaźni parowej i do oziębionej pozostałości dodaje nadmiar 5 n ługu sodowego. Utworzoną N-o-bromobenzylu-N,N-dwumetyloaminę ekstrahuje się eterem. Eterowy wyciąg suszy się nad stałym wodorotlenkiem potasowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość destyluje się w próżni. Temperatura wrzenia 108 — 112°/20 mm Hg.

Roztwór tej zasady (5 g) i jodku etylu (4,5 g) w acetonie (15 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Do oziębionej mieszaniny reakcyjnej dodaje się eteru lub octanu etylu. Otrzymuje się jodek N-o-bromobenzylu-N-etylo-N,N-dwumetyloamoniowy, który przekrystalizowuje się w acetonie i octanie etylu lub w izopropanolu. Temperatura topnienia 116 — 117°, mięknie w temperaturze 114°.

Przykład VIII. Do oziębionego roztworu N-etylo-N-metyloaminy (12 g) w metanolu (20 ml) dodaje się powoli bromek o-bromobenzylu (25 g). Po 48 godzinach mieszaninę odparowuje się na łaźni parowej i dodaje 5 n — ługu sodowego w nadmiarze. Otrzymaną N-o-bromobenzylu-N-etylo-N-metyloaminę ekstrahuje się eterem. Wyciąg eterowy suszy się nad stałym wodorotlenkiem potasowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość destyluje się w próżni, temperatura wrzenia 120 — 122° (20 mm Hg).

Do roztworu tej zasady (4,5 g) w octanie etylu (40 ml) dodaje się jodku metylu (3,5 g). Jodek N-o-bromobenzylu-N-etylo-N,N-dwumetyloamoniowy krystalizuje w mieszaninie gwałtownie. Odsącza się go i przekrystalizowuje w izopropanolu. Temperatura topnienia 116 — 117° po zmięknieniu w temperaturze 114°. Produkt jest identyczny z produktem otrzymanym w przykładzie poprzednim.

Przykład IX. Do roztworu N-etylo-N,N-dwumetyloaminy (0,9 g) w acetonie (5 ml) dodaje się powoli w trakcie oziębiania jodek o-bromobenzylu (3 g). Powstaje przezroczysty roztwór, który następnie krystalizuje. Po 24 godzinach utworzony jodek N-o-bromobenzylu-N-etylo-N,N-dwumetyloamoniowy odsącza się i przekrystalizowuje w izopropanolu. Temperatura topnienia 117 — 118°, po zmięknieniu w temperaturze 114°. Produkt ten jest identyczny z produktem otrzymanym w dwóch przykładach poprzednich.

Przykład X. Do oziębionego roztworu N-etylo-N,N-dwumetyloaminy (8,0 g) w acetonie (40 ml) dodaje się powoli bromek o-bromobenzylu (25 g). Reakcja zachodzi z wydzielaniem stałego krystalicznego produktu. Po 96 godzinach mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, oziębia i odsącza stały bromek N-o-bromobenzylu-N-etylo-N,N-dwumetyloamoniowy, który przekrystalizowuje się w izopropanolu i octanie etylu; temperatura topnienia 164 — 165°.

Przykład XI. Do oziębionego roztworu dwumetyloaminy (19 g) w benzenie (50 ml) dodaje się powoli bromek o-bromobenzylu (25 g). Reakcja zachodzi energicznie. Po odstaniu w ciągu 24 godzin, mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, oziębia i przesącza, a pozostałość przemycza dokładnie świeżym benzenem. Połączony przesącz z cieczą z przemycania wytrząsa się z nadmiarem 5 n ługu sodowego i usuwa warstwę wodną. Pozostałą warstwę benzenową suszy się nad stałym wodorotlenkiem potasowym.

wyną, przesącza i odparowuje, a pozostałość destyluje w próżni. Otrzymana N-o-bromobenzyl-N,N-dwumetyloamina jest bezbarwną cieczą, o temperaturze wrzenia 130 — 134° (17 mm Hg).

Roztwór tej zasady (3,0 g) i jodku metylu (3,5 g) w acetonie (10 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Następnie chłodzi się i dodaje powoli octanu etylu, przy czym wydziela się masa krystaliczna. Utworzony jodek N-o-bromobenzyl-N,N-dwumetylo-N-metyloamoniowy przekrystalizowuje się w mieszaninie etanolu i octanu etylu. Temperatura topnienia 113 — 115°.

Przykład XII. Do oziębionego roztworu izopropylloaminy (18 g) w metanolu (50 ml) dodaje się powoli bromek o-bromobenzylu (25 g). Po odstaniu w temperaturze pokojowej w ciągu 72 godzin, otrzymany roztwór odparowuje się na łaźni parowej. Na pozostałość działa się nadmiarem 5 n ługu sodowego i wydzielony olej ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy suszy się nad wodorotlenkiem potasowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość destyluje się w próżni i otrzymuje N-o-bromobenzyl-N-izopropylloaminę, o temperaturze wrzenia 119 — 122° (12 mm Hg).

Mieszaninę tej zasady (4,5 g) jodku metylu (7,0 g) i bezwodnego węglanu sodowego (2,0 g) w acetonie (20 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Mieszaninę przesącza się na gorąco i nieorganiczną nierozpuszczalną pozostałość przemywa się świeżym, gorącym acetonem. Bromek N-o-bromobenzyl-N,N-dwumetylo-N-izopropylloamoniowy krystalizuje gwałtownie. Zbiera się go i przekrystalizowuje w izopropanolu. Temperatura topnienia 174 — 175° po zmięknięciu w temperaturze 172°.

Przykład XIII. Do oziębionego roztworu N-o-bromobenzyl-N,N-dwumetyloaminy (4,0 g) w acetonie (10 ml) dodaje się powoli bromek allilu (2,6 g). Po zakończeniu samorzutnej reakcji początkowej, mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, oziębia i dodaje eteru, wskutek czego wydziela się bromek N-allilo-N-o-bromobenzyl-N,N-dwumetyloamoniowy, w postaci stałej krystalicznej. Produkt bardzo higroskopijny, odsącza się i przekrystalizowuje przez staranne wytrącenie eterem z gorącego acetonu. Temperatura topnienia 116 — 117°.

Przykład XIV. Do roztworu 1-dwumetyloamino-2-hydroksyetanu (3,0 g) w acetonie (10 ml) dodaje się powoli bromek o-bromoben-

zylu (8,3 g). Reakcja zachodzi z wydzieleniem oleju. Następnie dodaje się eteru, przy czym wytworzony bromek N-o-bromobenzyl-N-2-hydroksyetyl-N,N-dwumetyloamoniowy powoli zestala się. Stały produkt, którego nie można przekrystalizować, suszy się w próżni. Temperatura topnienia 68 — 72°.

Przykład XV. Do roztworu etylodwumetyloaminy (0,5 g) w metanolu (2,5 ml) dodaje się w trakcie oziębiania bromek o-jodobenzylu (2,2 g). Wydziela się olej. Po odstaniu w ciągu 24 godzin, mieszaninę ogrzewa się do temperatury 40° w ciągu 30 minut. Przy oziębianiu olej krystalizuje. Utworzony bromek N-etylo-N-o-jodobenzyl-N,N-dwumetyloamoniowy przekrystalizowuje się w izopropanolu i eterze. Temperatura topnienia 145 — 146°.

Przykład XVI. Do roztworu 1-dwumetyloamino-2-hydroksyetanu (0,68 g) w acetonie (2,5 ml) dodaje się wolno, oziębiając bromek o-jodobenzylu (2,2 g). Oddziela się olej, który następnie krystalizuje. Po 3 godzinach, mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny i następnie oziębia. Utworzony bromek N-2-hydroksyetyl-N-o-jodobenzyl-N,N-dwumetyloamoniowy przekrystalizowuje się w gorącym izopropanolu. Temperatura topnienia 110 — 112°.

Przykład XVII. Do roztworu 1-dwumetylo-2-hydroksyetanu (3,05 g) w acetonie (10 ml) dodaje się powoli bromku o-fluorobenzylu (6,4 g). Mieszanina ogrzewa się samorzutnie i wydziela się stały krystaliczny produkt. Po odstaniu w ciągu 3 godzin, mieszaninę ogrzewa się w ciągu 30 minut, oziębia i utworzony bromek N-o-fluorobenzyl-N-2-hydroksyetyl-N,N-dwumetyloamoniowy odsącza się i przekrystalizowuje w izopropanolu. Temperatura topnienia 118 — 119°.

Przykład XVIII. Do roztworu dwumetyloaminy w metanolu (50% w stosunku wagowym; 51 g) dodaje się powoli, mieszając i oziębiając bromek o-fluorobenzylu (26,6 g). Utworzoną mieszaninę pozostawia się w pokojowej temperaturze na 24 godziny, po czym odparowuje się na łaźni parowej. Do pozostałości dodaje się 5 n ługu sodowego w nadmiarze i mieszaninę ekstrahuje kilkakrotnie eterem. Połączone wyciągi eterowe suszy się nad stałym wodorotlenkiem potasowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość destyluje się w próżni. Otrzymuje się N-o-fluorobenzyl-N,N-dwumetyloaminę o temperaturze wrzenia 85 — 92° (27 mm Hg).

Roztwór tej zasady (5,1 g) i jodku etylu

(6,0 g) w acetonie (10 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 minut. Po oziębieniu, wydzielony jodek N-etylo-N-o-fluorobenzylu-N,N-dwumetyloamoniowy odfiltrowuje się i przekrystalizowuje w izopropanolu. Temperatura topnienia 130 — 131°.

Przykład XIX. Do oziębionego roztworu etyldwumetyloaminy (0,8 g) w acetonie (10 ml) dodaje się powoli bromek o-nitrobenzylu (2,16 g). Tworzy się przezroczysty roztwór w którym wkrótce osadza się stały krystaliczny produkt. Tę mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin, po czym ogrzewa się do temperatury 40° w ciągu 1 godziny. Utworzony bromek N-etylo-N,N-dwumetylo-N-o-nitrobenzyluamoniowy odsadza się i przekrystalizowuje w izopropanolu. Temperatura topnienia 148 — 149°.

Przykład XX. Roztwór chlorku o-metylobenzylu (7,0 g) i N,N-dwu-(2-hydroksyetylo)-N-metyloaminy (6,0 g) w acetonie (20 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 90 minut. Utworzony chlorek N,N-dwu-(2-hydroksyetylo)-N-metylo-N-o-metylobenzyluamoniowy odsadza się i przekrystalizowuje dwukrotnie w izopropanolu. Temperatura topnienia 114 — 115°.

Przykład XXI. Roztwór chlorku o-chlorobenzylu (4,8 g) i N,N-dwu-(2-hydroksyetylo)-N-metyloaminy (3,6 g) w acetonie (15 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Utworzony chlorek N-o-chlorobenzylu-N,N-dwu-(2-hydroksyetylo)-N-metyloamoniowy oddziela się i przekrystalizowuje w izopropanolu. Temperatura topnienia 120 — 121°.

Przykład XXII. Roztwór bromku o-bromobenzylu (9,2 g) i N,N-dwu-(2-hydroksyetylo)-N-metyloaminy (4,4 g) w acetonie (10 ml) pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, po czym ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut. Utworzony bromek N-o-bromobenzylu-N,N-dwu-(2-hydroksyetylo)-N-metyloamoniowy oddziela się i przekrystalizowuje w izopropanolu. Temperatura topnienia 111 — 112°.

Przykład XXIII. Do roztworu pirolidyny w metanolu dodaje się powoli bromek o-bromobenzylu (12,5 g). Po odstaniu w ciągu 17 godzin w temperaturze pokojowej ogrzewa się mieszaninę pod chłodnicą zwrotną do temperatury 50° w ciągu 30 minut, po czym odparowuje się ją w próżni. Do pozostałości dodaje się 5 n lugu sodowego w nadmiarze i ekstrahuje dwukrotnie eterem. Połączone wyciągi eterowe suszy się nad węglanem pota-

sowym, przesadza i odparowuje. Pozostałość destyluje się w próżni, otrzymując N-o-bromobenzylpirolidynę, o temperaturze wrzenia 145 — 152° (20 mm Hg).

Do roztworu tej zasady (2,4 g) w acetonie (5 ml) dodaje się jodek etylu (2,4 g). Utworzoną mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, oziębia i traktuje eterem. Wykrystalizowuje jodek N-o-bromobenzylu-N-etylopirolidynowy. Produkt ten oddziela się i przekrystalizowuje w izopropanolu. Temperatura topnienia 110—111°.

Przykład XXIV. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XXIII chlorek o-chlorobenzylu poddaje się reakcji z pirolidyną. Tworzy się N-o-chlorobenzylpirolidyna, o temperaturze wrzenia 136 — 139° (18 mm Hg), którą poddaje się reakcji z jodkiem etylu w roztworze acetonowym. Utworzony jodek N-o-chlorobenzylu-N-etylopirolidynowy przekrystalizowuje się w izopropanolu. Temperatura topnienia 125 — 126°.

Przykład XXV. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XXIII chlorek o-metylobenzylu poddaje się reakcji z pirolidyną. Tworzy się N-o-metylobenzylpirolidyna, o temperaturze wrzenia 113 — 115° (12 mm Hg), którą poddaje się reakcji z jodkiem etylu w roztworze acetonowym. Utworzony jodek N-o-metylobenzylu-N-etylopirolidynowy przekrystalizowuje się w izopropanolu. Temperatura topnienia 121 — 122°.

Przykład XXVI. Do roztworu N-2-hydroksyetylopirolidyny (7,0 g) w acetonie (60 ml) dodaje się bromek o-bromobenzylu (12,5 g). Następuje samorzutnie gwałtowna reakcja z wydzielaniem oleju, który następnie krystalizuje. Produkt stały odsadza się, przemycza niewielką ilością świeżego acetonu i suszy w próżni. Przekrystalizowuje się go przez wytrącenie z izopropanolu i eteru. Otrzymuje się bromek N-o-bromobenzylu-N-2-hydroksyetylopirolidynowy, o temperaturze topnienia 100 — 101,5°.

Przykład XXVII. Roztwór p-toluenosulfonianu etylu (4,4 g) i o-bromobenzylodwumetyloaminy (4,3 g) w metyloetyloketonie (10 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Do oziębionego roztworu dodaje się eteru (2 ml), przy czym wydziela się szybko stały, krystaliczny produkt. Produkt ten odsadza się i przekrystalizowuje przez wytrącenie z acetonu octanem etylu i małą ilością eteru. Utworzony p-toluenosulfonian N-o-bromobenzylu-N-etylo-N,N-dwumetyloamoniowy ma dużą skłonność do krystalizowania z różnymi ilościami

mi wody krystalizacyjnej, lecz po dłuższym suszeniu w temperaturze 60° w próżni otrzymuje się bezwodny produkt, o temperaturze topnienia 85 — 86°.

Po suszeniu w ciągu 24 godzin w próżni w temperaturze pokojowej otrzymuje się jednowodzian, o temperaturze topnienia 78 — 79°.

Przykład XXVIII. Subtelnie sproszkowany wodorek sodowy (2,4 g), w postaci 50% zawiesziny w oleju mineralnym) dodaje się do roztworu alkoholu o-bromobenzylowego (19,3 g) w suchym eterze (100 ml). Otrzymaną mieszaninę miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 16 godzin, po czym ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Tak utworzoną zawiesinę oziębia się do temperatury około — 20° miesza i powoli traktuje roztworem chlorku p-toluenosulfonylowym (19,5 g) w suchym eterze (100 ml). Mieszaninę trzyma się w temperaturze 0° w ciągu nocy, a następnie ogrzewa do temperatury pokojowej w ciągu 30 minut. Wydzielony produkt nieorganiczny odsącza się na lejku Schott'a i przesącza odparowuje w próżni, aż do rozpoczęcia wydzielania się stałego produktu. Po pozostawieniu w ciągu nocy w temperaturze 0°, odsącza się p-toluenosulfonian o-bromobenzylu i suszy w próżni. Temperatura topnienia 92°.

Ester sulfonowy (9,8 g) i etyldwumetyloaminę (2 g) miesza się ze sobą w etylometyloketonie (20 ml). Po pozostawieniu w ciągu 10 minut otrzymany roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, oziębia i traktuje eterem w celu wytrącenia p-toluenosulfonianu N-o-bromobenzylu-N-etylo-N,N-dwumetyloamoniowego, o temperaturze topnienia 73°. Ponownie krystalizuje się go przez wytrącenie z acetonu eterem i wreszcie suszy w temperaturze 60° w próżni. Otrzymany produkt topnieje w temperaturze 86° i jest identyczny z (bezwodnym) produktem opisanym w przykładzie XXVII.

Przykład XXIX. Roztwór embonianu dwusodowego (1,1 g) w gorącej wodzie (15 ml) dodaje się do roztworu jodku N-o-bromobenzylu-N-etylo-N,N-dwuamoniowego (1,85 g) w wodzie (5 ml). Wydziela się olej który koaguluje się za pomocą odwirowania, górną warstwę cieczy odsysa się, a pozostałość przemywa zimną wodą. Następnie do pozostałości składającej się z embonianu dwu-N-o-bromobenzylu-N-etylo — dodaje się wody (10 ml) wraz z 2 n kwasem siarkowym (2,5 ml). Wytrącony kwas embonowy odsącza się. Do przesącza wykazującego wartość pH = 4 dodaje się mają ilość

węglań barowego i wytrząsa, aż do osiągnięcia wartości pH = 5 — 6. Zawiesinę odsącza się i przesącza odparowuje do sucha w próżni. Pozostałą żywicę rozciera się z acetonem zawierającym 5% izopropanolu. Otrzymuje się siarczan dwu-(N-o-bromobenzylu-N-etylo-N,N-dwumetyloamoniowy) w postaci stałego krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 98 — 100°, bardzo higroskopijnego.

Przykład XXX. Do roztworu N-o-bromobenzylpirolidyny (2,4 g) w acetonie (5 ml) dodaje się jodku allilu (2,1 g). Po odstaniu w temperaturze pokojowej w ciągu 15 minut mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut, po czym traktuje się ją eterem. Otrzymaną żywicę rozpuszcza się w mieszaninie izopropanolu i etanolu (1:1) i roztwór ten ostrożnie traktuje octanem etylu. Wydziela się wówczas stały produkt o charakterze żywicy który kilkakrotnie krystalizuje się w izopropanolu, otrzymując w rezultacie czysty jodek N-allilo-N-o-bromobenzylpirolidynowy, o temperaturze topnienia 79 — 80°.

Przykład XXXI. Do roztworu etylo-4-hydroksybutyloaminy (30 g) w etanolu (50 ml) dodaje się powoli bromek o-bromobenzylu (15 g). Mieszanina ogrzewa się samorzutnie. Po odstaniu w ciągu 1 godziny, mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Większą część etanolu usuwa się przez odparowanie w próżni. Do pozostałości dodaje się nadmiar 2 n — ługu sodowego. Wytrącony olej rozpuszcza się w eterze, a oddzieloną warstwę wodną ponownie ekstrahuje się świeżym eterem. Połączenie warstwy eterowej suszy się nad stałym wodorotlenkiem potasowym, przesącza, odparowuje, a pozostałość destyluje w próżni. Otrzymuje się N-o-bromobenzylu-N-etylo-N-4-hydroksybulaminę, o temperaturze wrzenia 128—134°/0,5 mm Hg.

Roztwór tej zasady (3 g) w stężonym, wolnym od jodu kwasie solnym, ogrzewa się do temperatury 100° w strumieniu dwutlenku węgla. Po 3 godzinach mieszaninę oziębia się, przy czym wydziela się produkt w postaci gumy, który po pewnym czasie krystalizuje. Otrzymany jodowodorek N-o-bromobenzylu-N-etylo-N-4-jodobutyloaminy odsącza się, przemywa wodą i suszy w próżni. Następnie przekrystalizowuje się go przez wytrącenie z izopropanolu octanu etylu. Temperatura topnienia 128 — 130°.

Sól tę (1,16 g) dodaje się do oziębionej lodem mieszaniny lekkiej frakcji nafty (temperatura wrzenia 40 — 60°) i benzenu (1:5) (10

ml). Następnie dodaje się nadmiar oziębionego lodem 2 n węglanu sodowego i mieszaninę wytrząsa się energicznie w ciągu 1 minuty. Wodną warstwę usuwa się i ekstrahuje natychmiast ponownie świeżą mieszaniną benzenu i lekkiej frakcji nafty (10 ml). Z pozostawionych połączonych warstw organicznych gwałtownie wydziela się olej, który krystalizuje po zaszczepieniu jodkiem N-o-bromobenzylu-N-etylopirolidyniowym. Reakcję doprowadza się do końca ogrzewając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut. Utworzony jodek N-o-bromobenzylu-N-etylopirolidyniowy odsącza się i przekrystalizowuje w izopropanolu. Temperatura topnienia 112°. Produkt ten jest identyczny z produktem opisanym w przykładzie XXIII.

Przykład XXXII. Do oziębionego lodem roztworu etyloaminy w etanolu (33% w stosunku wagowym, 100 g) dodaje się powoli bromek o-bromobenzylu (50 g). Po odstaniu w ciągu 24 godzin mieszaninę odparowuje się i dodaje do pozostałości nadmiar amoniaku. Wytrącony olej ekstrahuje się eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy nad węglanem sodowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość destyluje się w próżni i otrzymuje N-o-bromobenzylu-N-etyloaminę o temperaturze wrzenia 118 — 122°/15 mm Hg.

Zasadę tę (10 g) dodaje się do papki bezwodnego węglanu sodowego (6 g) w etanolu (30 ml). Następnie dodaje się 1,4-dwubromobutan (10 g) i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut. Nieorganiczny produkt odsącza się i dodaje eteru do przesącza. Wydziela się produkt w postaci gumy, który następnie krystalizuje. Stały produkt rozciera się acetonem, przesącza ponownie i kilkakrotnie przekrystalizowuje przez wytrącenie z izopropanolu eterem. Otrzymuje się czysty bromek N-o-bromobenzylu-N-etylopirolidyniowy o temperaturze topnienia 95 — 96°.

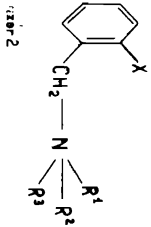
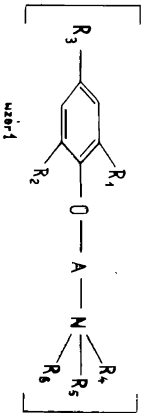
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania czwartorzędowych związków amoniowych o wzorze (2) w którym X oznacza atom chlorowca albo grupę metylową lub nitrową, R¹ oznacza grupę etylową, 2-hydroksyetylową, izopropylową

lub allylową jeśli NR²R³ oznacza grupę dwumetyloaminową lub pirolidynową, albo R¹ oznacza grupę metylową jeśli R² i R³ są takie same lub różne i oznaczają grupy etylową lub 2-hydroksyetylową, znamienny tym, że wprowadza się w reakcję trzeciorzędową aminę, mającą wszystkie grupy, oprócz jednej, pożądane w czwartorzędowym związku amoniowym związane bezpośrednio z atomem azotu, ze zdolną do reakcji pochodną grupy która chce się wprowadzić.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że trzeciorzędową aminę poddaje się reakcji z czynnikiem benzylującym.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że trzeciorzędową aminę o wzorze (6) w którym R⁴ i R⁵ oznaczają dwie z grup R¹, R² i R³, poddaje się reakcji ze zdolną do reakcji pochodną grupy alifatycznej którą chce się wprowadzić.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że poddaje się reakcji drugorzędową benzyloaminę o wzorze (10), w którym R⁴ oznacza jedną z grup R¹, R² i R³, ze zdolną do reakcji pochodną grupy alifatycznej którą chce się wprowadzić, przy czym reakcja ta zachodzi z przejściowym tworzeniem się trzeciorzędowej benzyloaminy, która następnie ulega czwartorzędowaniu.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że trzeciorzędową butyloaminę o wzorze (9), w którym Z oznacza grupę zdolną do reakcji, poddaje się reakcji międzycząsteczkowego czwartorzędowania.
6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że poddaje się reakcji drugorzędową benzyloaminę o wzorze (11), w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie z 1,4-dwupodstawionym butanem, o wzorze Z (CH₂)₄Z, w którym Z oznacza grupę zdolną do reakcji.

The Wellcome
Foundation Limited
Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy



wzór 4

