



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 11.01.1972 (P. 152849)

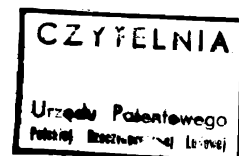
Pierwszeństwo: 07.12.1974 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1976

MKP C07c 87/28

Int. Cl². C07C 87/28



Twórca wynalazku: Marcia Elizabeth Christy

Urawniony z patentu: Merck and Co. Inc. Rahway, New Jersey (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych związków aryloalkiloaminowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków aryloalkiloaminowych o wzorze ogólnym 1, w którym X i X' oznaczają atom wodoru, chlorowca, niską grupę alkilową, niską grupę alkoksylową, niską grupę perfluoroalkilową, niską grupę alkilomerkaptanową, niską grupę alkilosulonylową lub niską grupę dwualkilosulfonylową, a R₄ i R₅ oznaczają niskie grupy alkilowe o 1—3 atomach węgla.

Przykładami związków otrzymywanych sposobem według wynalazku są 2-/4-bromofenetylo/benzyloamina, 2-/4-bromofenetylo/-fenetyloamina, 2-fenetylobenzyloamina, 2-fenetylofenetyloamina, α,α -dwumetylo-4-fenetylobenzyloamina, α,α -dwumetylo/-4-fenetylobenzyloamina, α,α -dwu-n-propylo-4-fenetylobenzyloamina, α,α -dwumetylo-4-fenetylofenetyloamina, α,α -dwumetylo-4-fenetylofenetyloamina, ich odpowiednie pochodne N-niskoalkilowe i N,N-dwuniskoalkilowe, w których oba podstawniki alkilowe są albo takie same, albo różne. Typowymi takimi pochodnymi są ich pochodne N-metylowe, N-etylowe, N-propylowe, N-butyłowe, N,N-dwumetylowe, N,N-dwumetylowe, N,N-dwupropylowe, N-metylo-N-etylowe, N-etylo-N-propylowe i N-metylo-N-propylowe.

Wymienione wyżej związki, albo w postaci wolnej zasady, albo w postaci soli, mają użyteczne własności farmakologiczne. W szczególności stwierdzono, że wykazują one aktywność przeciw arytmii serca. Stwierdzono, że podawanie związków we-

2

dług niniejszego wynalazku, przedstawionych za pomocą powyższego wzoru, zapobiega arytmii u zwierząt w takich warunkach, które zwykle powodują rozwój arytmii u 100% badanych zwierząt.

Ponadto stwierdzono, że podawanie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku likwiduje arytmie serca występującą u zwierząt leczonych i powoduje powrót pracy serca do normalnego rytmu. Związki te, jako środki przeciwdziałające arytmii, mogą być podawane doustnie lub pozajelitowo. Receptury środków do podawania chorym mogą być przygotowane w zwykły sposób przy użyciu zwykłych nośników i zarówek farmaceutycznych.

Nietoksycznymi solami addycyjnymi, użytecznymi jako składniki kompozycji przewidzianych przez wynalazek są sole utworzone w wyniku reakcji równoważnej ilości związku aminowego o powyższym wzorze z kwasem, który jest dopuszczalny pod względem farmakologicznym w zamierzonej dawce. Użytecznymi solami powyższego związku są sole aminy z kwasem solnym, kwasem bromowodorowym, kwasem siarkowym, kwasem fosforowym, kwasem fumarowym, kwasem octowym, kwasem propionowym, kwasem mlekowym, kwasem glukonowym, kwasem maleinowym, kwasem bursztynowym, kwasem winowym i podobnymi. Sole tych kwasów z zasadą aminową są stosowa-

ne jako składnik aktywny kompozycji w sposobie według wynalazku.

Dawki dzienne związków o wzorze 1 oblicza się na podstawie całkowitej wagi ciała badanego zwierzęcia, wynoszą one od około 1,00 do 100,00 mg/kg dojrzałego zwierzęcia. Tak więc, przykładowo dawka jednostkowa, podawana cztery razy dziennie wynosi 2,5 mg do 250 mg dla psa o wadze 10 kg, a dawka całodzienna dla psa o wadze 10 kg od około 10 mg do 1000 mg. W przypadku zwierząt większych, o wadze do 100 kg oraz powyżej, stosuje się dawki proporcjonalnie większe, w przeliczeniu na wagę ciała zwierzęcia.

Odpowiednimi jednostkami dozowania przewidzianymi do podawania kompozycji zawierającej związek wytworzony sposobem według wynalazku są tabletki, kapsułki (które mogą być odpowiednio przygotowane do uwolnienia natychmiastowego lub opóźnionego), syropy, nalewki, roztwory pozajelitowe, i tym podobne. Te postaci dawkowania korzystnie zawierają jedną lub kilka połączonych jednostek dawkowania w połączeniu z dopuszczalnym farmaceutycznie rozcieńczalnikiem lub nośnikiem, wymaganym do przygotowania postaci dawkowania.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X, X', R₄ i R₅ mają znaczenie jak we wzorze 1, poddaje się hydrolizie.

Szczególnie korzystne produkty otrzymuje się przez poddanie hydrolizie związku o wzorze ogólnym 2, w którym X i X' oznaczają atomy wodoru, zaś R₄ i R₅ oznaczają grupy metylowe.

Sposób wytworzenia substratów do powyższej reakcji oraz typ reakcji, będącej przedmiotem wynalazku można zilustrować schematem 1.

Sposób polega na tym, że 3- lub 4-bromopodstawiony związek dwuaryloalkilowy poddaje się działaniu magnezu w warunkach bezwodnych w celu otrzymania odczynnika Grignarda 2a₁, na który z kolei działa się ketonem alifatycznym, takim jak aceton, keton etylowy, keton n-propylowy lub mieszanym ketonem, takim, jak na przykład keton metyloetylowy, keton metylopropylowy, keton metyloizopropylowy w celu wytworzenia po hydrolizie odpowiedniego alkoholu benzylowego, zawierającego podstawniki alkilowe połączone z węglem alifatycznym alkoholu benzylowego.

W innej metodzie na 3'- lub 4'-alkilofenylopodstawiony acetofenon działa się niskoalkilowym odczynnikiem Grignarda w celu wytworzenia po hydrolizie alkoholu α,α-dwualkilobenzylowego. Odmienna metoda polega na tym, że odczynnik Grignarda poddaje się działaniu dwutlenku węgla, w celu wytworzenia po hydrolizie odpowiedniego kwasu benzoowego. Kwas ten estryfikuje się i poddaje działaniu niskoalkilowego odczynnika Grignarda w celu wytworzenia po hydrolizie alkoholu α,α-dwualkilobenzylowego.

Alkohol α,α-dwualkilobenzylowy stosuje się następnie w reakcji Rittera polegającej na przekształceniu wyjściowego trzeciorzędowego karbinolu lub nienasyconego związku olefinowego. Materiał wyjściowy miesza się z cyjanowodorem w

wodnym roztworze kwasu siarkowego, przy czym cyjanowodór wytwarza się korzystnie przez mieszaninę cyjanu sodowego w wodnym 50—90%-owym roztworze kwasu siarkowego lub jego innych, silnych, nieorganicznych lub organicznych mieszanin. Reakcję prowadzi się w ciągu okresu od 15 minut do około 24 godzin, korzystnie w ciągu 9 godzin, w temperaturze 0—50°C. Następnie związek 2-[(4-fenetylo)-fenylo]propanol-2 poddaje się reakcji w mieszaninie cyjanu sodowego i roztworze kwasu siarkowego w kwasie octowym jako rozpuszczalniku, w ciągu okresu od 1—12 godzin, w temperaturze 50°C. Otrzymany produkt jest związkiem pośrednim, który z łatwością ulega hydrolizie, przy czym ten ostatni etap ilustruje sposób według wynalazku.

Pośredni związek wytworzony w wyżej podanej reakcji powstaje obok pewnych ilości podstawowego etanu zawierającego grupę izopropenylową zamiast grupy α,α-dwumetyloformamidowej. Podstawioną grupą izopropenylową etan można w podobny sposób poddać działaniu HCN w celu wytworzenia pożądanego związku przejściowego typu α,α-dwumetyloformamidu.

Trzeciorzędowy karbinol zastosowany w podanej wyżej reakcji można zastąpić odpowiednim trzeciorzędowym halogenkiem, który aminuje się przy użyciu albo ciekłego amoniaku albo alkoholowych roztworów amoniaku, w celu wytworzenia pożądanego związku.

Przykład I. Chlorowodorek α,α-fenyletynylo/-benzylaminy.

A. 4-jodobenzoesan etylu.

Roztwór 100 g (0,403 mola) kwasu p-jodobenzoowego w 600 ml bezwodnego alkoholu etylowego zawierającego 30 ml stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 dni. Ochłodzony roztwór wylewa się na 350 g lodu i zubożętnia nasycionym roztworem węgla sodowego. Wydzielony olej ekstrahuje się sześcioma porcjami po 150 ml eteru. Te ekstrakty eterowe łączy się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i sączy. Odparowanie eteru daje 131,3 g 4-jodobenzoesanu etylu w postaci chromatograficznie czystego, klarownego, jasnego oleju.

B. Alkohol α,α-dwumetylo-4-jodobenzylowy.

Roztwór 2,76 g 4-jodobenzoesanu etylu w 10 ml eteru umieszcza się w suchej kolbie. Roztwór chłodzi się na łaźni lodowej i miesza. W ciągu 5 minut dodaje się 26,5 ml 1,52 M eterowego roztworu bromku metylomagnezowego. Roztwór miesza się w ciągu 3 godzin, na łaźni lodowej. Podczas mieszania dodaje się kroplami 6 ml wody. Roztwór sączy się i placek filtracyjny przemywa 6 razy porcjami po 20 ml eteru. Połączone fazy eterowe suszy się nad siarczanem magnezowym i sączy. Po usunięciu eteru otrzymuje się alkohol α,α-dwumetylo-4-jodobenzylowy w postaci klarownej, lekko żółtej cieczy.

Przez powtórzenie powyższego procesu i poddanie reakcji 4-jodobenzoesanu etylu z bromkiem etylomagnezowym lub z bromkiem n-propylomagnezowym otrzymuje się odpowiednio alkohol α,α-

-dwuetylo-4-jodobenzylowy lub alkohol α,α -dwu/n-propylo/-4-jodobenzylowy.

C. N-formylo- α,α -dwumetylo-4-jodobenzylamina.

W kolbie umieszcza się 19 ml lodowatego kwasu octowego. Kolbę chłodzi się na łaźni lodowej i kwas octowy tworzy gęstą papkę. W ciągu 30 minut dodaje się 4,18 g sproszkowanego cyjanku sodowego z jednoczesnym mieszaniem. Do mieszaniny mieszaniny cyjankowej dodaje się w ciągu 15 minut, uprzednio ochłodzony, roztwór 10,3 ml stężonego kwasu siarkowego w 9,5 ml lodowatego kwasu octowego. Usuwa się łaźnią lodową i dodaje 19,92 g alkoholu α,α -dwumetylo-4-jodobenzylowego w ciągu 10 minut. Białą zawiesinę miesza się w ciągu 90 minut i pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wylewa się na około 100 g lodu, 100 ml wody i 100 ml eteru. Mieszaninę zobojętnia się stałym węglanem sodowym. Wodną fazę oddziela się i ekstrahuje dwiema porcjami eteru po 100 ml.

Wszystkie fazy eterowe łączy się, przemywa trzy razy wodą, suszy nad siarczanem magnezu i sączy. Odparowanie eteru daje 18,17 g czerwonego oleju, który krystalizuje podczas przechowywania. Otrzymane krystaliczne ciało stałe rozciera się z gorącym heksanem i sączy, uzyskując N-formylo- α,α -dwumetylo-4-jodobenzylaminę w postaci jasno szarego ciała stałego. Produkt można rekrytalizować z mieszaniny benzen-cykloheksan, otrzymując białe igły o temperaturze topnienia 121—125°C.

Powtarzając powyższy proces przy użyciu zamiast alkoholu α,α -dwumetylo-4-jodobenzylowego alkoholu α,α -dwuetylo-4-jodobenzylowego albo alkoholu α,α -dwi/n-propylo/-4-jodobenzylowego, otrzymuje się odpowiednio N-formylo- α,α -dwuetylo-4-jodobenzylaminę lub 4-formylo- α,α -dwi/n-propylo/-4-jodobenzylaminę.

D. N-formylo- α,α -dwumetylo-4-fenylotynylo/-benzylamina.

Roztwór 1,0 g N-formylo- α,α -dwumetylo-4-jodobenzylaminy w 14 ml pirydyny umieszcza się w kolbie. Roztwór miesza się w atmosferze azotu. Do tego roztworu dodaje się 0,57 g fenylacetyleńku miedziawego i mieszaninę ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze 120°C. Mieszanina jest najpierw żółtą zawiesiną, lecz w ciągu 1,5 godziny otrzymuje się jednorodny ciemnobursztynowy roztwór.

Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 10 godzin w temperaturze 120°C. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną wylewa się na 150 ml wody i ekstrahuje trzema porcjami po 75 ml mieszaniny eter-benzen. Esktrakty łączy się, przemywa dwiema porcjami po 50 ml rozcieńczonego kwasu solnego, dwiema porcjami po 50 ml 5%owego wodorotlenku sodowego, dwiema porcjami po 100 ml wody i suszy nad siarczanem magnezowym. Po odsączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje 0,78 g N-formylo- α,α -dwumetylo-4-fenylotynylo/-benzylaminy w postaci klarownego oleju, który krystalizuje podczas przechowywania. Produkt można rekrytalizować z izopropanolu, temperatura topnienia 135—141°C.

Proces powtarza się przy użyciu zamiast N-formylo- α,α -dwumetylo-4-jodobenzylaminy odpowiednio N-formylo- α,α -dwuetylo-4-jodobenzylaminy lub N-formylo- α,α -dwi/n-propylo/-4-jodobenzylaminy, otrzymując N-formylo- α,α -dwuetylo-4-fenylotynylo/-benzylaminę lub N-formylo- α,α -dwi/n-propylo/-4-fenylotynylo/-benzylaminę.

E. Chlorowodorek α,α -dwumetylo-4-fenylotynylo/-benzylaminy.

Mieszaninę 0,50 g N-formylo- α,α -dwumetylo-4-fenylotynylo/-benzylaminy, 10,7 ml lodowatego kwasu octowego, 6,7 ml wody i 1,07 ml stężonego kwasu solnego miesza się i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godzin. Roztwór odparowuje się do sucha i otrzymuje się chlorowodorek α,α -dwumetylo-4-fenylotynylo/-benzylaminy w postaci jasno brunatnego ciała stałego. Produkt rekrytalizuje się z mieszaniny alkohol izopropylowy-metanol-eter, otrzymując czysty chlorowodorek α,α -dwumetylo-4-fenylotynylo/-benzylaminy, temperatura topnienia: 275—278°C (z rozkładem). Analiza: obliczono dla $C_{17}H_{19}NCl$: C 75,13; H 6,68; N 5,15; Cl 13,04; znaleziono: C 74,18; H 6,77; N 5,30; Cl 13,11.

Powtarzając poprzedni proces przy użyciu zamiast N-formylo- α,α -dwumetylo-4-fenylotynylo/-benzylaminy odpowiednio N-formylo- α,α -dwuetylo-4-fenylotynylo/-benzylaminy lub N-formylo- α,α -dwi/n-propylo/-4-fenylotynylo/-benzylaminy otrzymuje się odpowiednio α,α -dwuetylo-4-fenylotynylo/-benzylaminę i α,α -dwi/n-propylo/-4-fenylotynylo/-benzylaminę.

Przykład II. Chlorowodorek N, α,α -trójmetylo-4-fenylotynylo/-benzylaminy.

Roztwór 2,92 g N-formylo- α,α -dwumetylo-4-fenylotynylo/-benzylaminy w 30 ml benzenu umieszcza się w suchej kolbie. Roztwór miesza się. Roztwór 6,6 g 70%owego roztworu „Red-Al” w benzenie rozcieńcza się 30 ml benzenu; roztwór ten dodaje się kroplami w ciągu około 30 minut do roztworu N-formylo- α,α -dwumetylo-4-fenylotynylo/-benzylaminy. Mieszaninę reakcyjną hydrolizuje się wodą i ekstrahuje dokładnie mieszaniną benzen-eter 1:1. Połączone ekstrakty suszy się nad siarczanem magnezowym, sączy i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 3,34 g oleju. Olej ten rozpuszcza się w eterze i działa nań etanolowym roztworem chlorowodoru. Zbiera się osad i rekrytalizuje z izopropanolu, otrzymując chlorowodorek N, α,α -trójmetylo-4-fenylotynylo/-benzylaminy, temperatura topnienia 266—268 °C.

Analiza: obliczono dla $C_{18}H_{21}N.HCl$: C 75,64; H 7,05; N 4,90. Znaleziono: C 75,72; H 6,90; N 4,76.

Powtarzając powyższy sposób przy użyciu jako innych substancji wyjściowych albo N-fenyl- α,α -dwuetylo-4-fenylotynylo/-benzylaminy lub N-formylo- α,α -dwi/n-propylo/-4-fenylotynylo/-benzylaminy otrzymuje się odpowiednio α,α -dwuetylo-N-metylo-4-fenylotynylo/-benzylaminę lub N-metylo- α,α -dwi/n-propylo/-4-fenylotynylo/-benzylaminę.

Przykład III. Powtarzając przykład I przy użyciu niżej wymienionych składników otrzymuje

się odpowiednie niżej podane produkty, przy czym wyjściowy karbinol przedstawia wzór 3, fenylo-acetylenek miedziawy przedstawia wzór 4, zaś

otrzymaną aminę przedstawia wzór 5. Podstawniki wymienione we wzorach mają znaczenie wymienione w tablicy I.

Tablica I

R ₄ i R ₅	X	X'	R ₄ i R ₅	X	X'
metyl	wodór	3-fluoro	metyl	wodór	3-fluoro
metyl	wodór	4-fluoro	metyl	wodór	4-fluoro
metyl	wodór	2-metoksy	metyl	wodór	2-metoksy
metyl	wodór	3-etoksy	metyl	wodór	3-etoksy
metyl	wodór	4-metoksy	metyl	wodór	4-metoksy
metyl	wodór	2-metylo	metyl	wodór	2-metylo
metyl	wodór	3-metylo	metyl	wodór	3-metylo
metyl	wodór	4-metylo	metyl	wodór	4-metylo
metyl	wodór	4-etylo	metyl	wodór	4-etylo
metyl	wodór	2-hydroksy	metyl	wodór	2-hydroksy
metyl	wodór	3-hydroksy	metyl	wodór	3-hydroksy
metyl	wodór	4-hydroksy	metyl	wodór	4-hydroksy
etyl	wodór	3-fluoro	etyl	wodór	3-fluoro
etyl	wodór	4-fluoro	etyl	wodór	4-fluoro
etyl	wodór	2-metoksy	etyl	wodór	2-metoksy
etyl	wodór	3-etoksy	etyl	wodór	3-etoksy
etyl	wodór	4-metoksy	etyl	wodór	4-metoksy
etyl	wodór	2-metylo	etyl	wodór	2-metylo
etyl	wodór	3-metylo	etyl	wodór	3-metylo
etyl	wodór	4-metylo	etyl	wodór	4-metylo
etyl	wodór	4-etylo	etyl	wodór	4-etylo
etyl	wodór	2-hydroksy	etyl	wodór	2-hydroksy
etyl	wodór	3-hydroksy	etyl	wodór	3-hydroksy
etyl	wodór	4-hydroksy	etyl	wodór	4-hydroksy
metyl	3-fluoro	wodór	metyl	3-fluoro	wodór
metyl	4-fluoro	wodór	metyl	4-fluoro	wodór
metyl	2-metoksy	wodór	metyl	2-metoksy	wodór
metyl	3-metoksy	wodór	metyl	3-metoksy	wodór
metyl	4-metoksy	wodór	metyl	4-metoksy	wodór
metyl	2-metylo	wodór	metyl	3-metylo	wodór
metyl	3-metylo	wodór	metyl	4-metylo	wodór
metyl	4-metylo	wodór	metyl	4-metylo	wodór
metyl	4-etylo	wodór	metyl	4-etylo	wodór
metyl	2-hydroksy	wodór	metyl	2-hydroksy	wodór
metyl	3-hydroksy	wodór	metyl	3-hydroksy	wodór
metyl	4-hydroksy	wodór	metyl	4-hydroksy	wodór
metyl	wodór	4-metylo-sulfonylo	metyl	wodór	4-metylo-sulfonylo
metyl	wodór	4-metylo-merkaptto	metyl	wodór	4-metylo-merkaptto
metyl	wodór	4-trójfluorometylo	metyl	wodór	4-trójfluorometylo

Niektóre z innych związków wyjściowych sposobu według wynalazku, to jest aryloalkilofenylo-nitryle i aryloalkiloaryloamidy zawierające podstawniki X i X' w pierścieniach aromatycznych, są albo związkami znanymi lub mogą być otrzymane z odpowiednich związków podstawionych chlorowcem przez zamianę chlorowca na grupę cyjanową w wyniku reakcji z cyjankiem miedziawym w pirydynie. Inne podobnie podstawione związki można otrzymać zgodnie ze schematem 2.

W takim przypadku znany cyjano- lub bromo-

⁵⁵ podstawiony benzaldehyd kondensuje się z kwasem fenyllooctowym w celu wytworzenia, jako pierwszego związku przejściowego związku A, będącego odpowiednio podstawionym kwasem fenyllo-cynamonowym. Ten z kolei przeprowadza się w odpowiedni przejściowy związek stilbenowy przez dekarboksylację. Następnie związek stilbenowy w postaci „trans” katalicznie uwodornia się dla utworzenia związku C, pochodnej etanu mającej jeden podstawnik aryłowy połączony z każdym węglem etanowym. W dowolnym etapie opisanego

powyżej sposobu, związki przejściowe stosowane do otrzymywania substancji wejściowej, w której Y jest podstawnikiem bromo-, mogą być zamienione na odpowiedni związek, w którym Y jest podstawnikiem cyjano-, przez działanie cyjankiem miedziawym.

Przykład IV. 2-/4-bromofenetylo/-N-metylobenzyloamina.

A. 2-/4-bromofenetylo/N-metylobenzamid.

15 g (0,049 mola) kwasu 2-/4-bromofenetylo/-benzoesowego, razem z 30 ml chlorku tionylu i 250 ml suchego benzenu miesza się i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 18 godzin. Rozpuszczalnik i nadmiar chlorku tionylu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość uwalnia się od ostatnich śladów chlorku tionylu przez dwukrotny dodatek suchego benzenu i odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały oleisty chlorek kwasowy rozpuszcza się w 50 ml acetonu i roztwór dodaje się kroplami, jednocześnie mieszając, do 65 ml 40%-owej wodnej metyloaminy — 25 ml wody. Wydziela się białe osady, który jednak rozpuszcza się ponownie, gdy mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Po ochłodzeniu wykrystalizowany produkt, zbiera się i przemywa wodą, temperatura topnienia otrzymanego związku wynosi 138—141°C. Dwie rekrytalizacje z mieszaniny metanol — aceton-eter dają próbkę oczyszczoną o temperaturze topnienia 142—143°C.

Analiza: obliczono dla $C_{16}H_{16}BrNO$: C 60,39; H 5,07; N 4,40; znaleziono: C 60,51; H 4,74; N 4,37.

B. 2-/4-bromofenetylo/-N-metylobenzyloamina.

1,52 g (0,04 mola) wodoru litowoglinowego odważa się pod azotem, przenosi do suchej, przepłukanej azotem kolby reakcyjnej i zawiesza w 25 ml bezwodnego eteru. Dodaje się kroplami roztwór 5,34 g (0,04 mola) chlorku glinu w 60 ml bezwodnego eteru. Mieszaninę, zawierającą białe osady, miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu kilku minut, następnie dodaje się kroplami roztwór 6,36 g (0,02 mola) 2-/4-bromofenetylo/-N-metylobenzamidu w 1,5 l bezwodnego eteru. Mieszaninę miesza się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 18 godzin. Po ochłodzeniu przeprowadza się hydrolizę przez wkroplenie 48 ml wody. Po zdekantowaniu warstwy eterowej i przemyciu galaretowatego osadu dwiema porcjami wrzącego eteru zawiesza się osad w 40 ml 40%-owego wodnego wodorotlenku sodowego i 160 ml wody. Mieszaninę ekstrahuje się kilka razy mieszaniną benzen-eter 1:1.

Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem z przemytego i osuszonego ekstraktu organicznego pozostaje produkt w postaci oleju. Zasadę przeprowadza się w sól — chlorowodorek przez działanie na roztwór w etanolu nieznacznym nadmiarem chlorowodoru w roztworze etanolowym. Rozcieńczenie eterem powoduje wytrącenie chlorowodoru, temperatura topnienia wynosi 200—202°C. Rekrytalizacja z mieszaniny bezwodnej metanol-bezwodny eter daje próbkę analityczną, temperatura topnienia wynosi 199—200°C. Analiza: obliczono dla $C_{16}H_{16}BrN.HCl$: C 56,41; H 5,62; N 4,11, znaleziono: C 56,71; H 5,42; N 4,08.

Otrzymaną zasadę można przeprowadzić w sól (—) winianową przez działanie na eterowy roztwór nieznacznym nadmiarem kwasu (—) winowego w bezwodnym etanolu. Wytrąca się (—) winian, którego temperatura topnienia wynosi 150,5—151,5°C. Kilkakrotna rekrytalizacja z mieszaniny bezwodny etanol — bezwodny eter daje oczyszczony związek, którego temperatura topnienia wynosi 151,5—152,5°C. Analiza: obliczono dla $C_{16}H_{16}BrN$. $C_4H_6O_6$: C 52,87; H 5,32; Br 17,59; Znaleziono: C 52,39; H 5,18; Br 17,29.

Przykład V. N-metylo-2-fenetylobenzyloamina.

Roztwór 2,0 g (0,00657 mola) chlorowodoru 2-(4-bromofenetylo)-N-metylobenzyloaminy w 200 ml bezwodnego etanolu i 1 ml trójetyloaminy wytrząsa się z wodorem pod ciśnieniem atmosferycznym i w temperaturze 25°C nad 400 mg 10%-owego palladu na węglu tak długo, aż skończy się przyłączanie wodoru. Katalizator usuwa się przez sączenie, przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozdziela pomiędzy wodnym roztworem wodorotlenku sodowego a mieszaniną eter-benzen 1:1. Odparowanie rozpuszczalników z przemytego i wysuszonego ekstraktu organicznego pozostawia produkt w postaci oleju.

Oleistą zasadę przeprowadza się w sól — chlorowodorek przez działanie na roztwór w bezwodnym etanolu nieznacznym nadmiarem chlorowodoru w roztworze etanolowym. Rozcieńczenie bezwodnym eterem powoduje wytrącenie chlorowodoru w postaci białych kryształów, temperatura topnienia 204—206°C. Po kilkakrotnej rekrytalizacji z mieszaniny bezwodny etanol-bezwodny eter próbka analityczna topi się w temperaturze 205—206°C. Analiza: obliczono dla $C_{16}H_{16}N$. HCl : C 73,41; H 7,70; N 5,35.

Znaleziono: C 73,18; H 7,44; N 5,41.

Przykład VI. 2-(4-bromofenetylo)-benzyloamina.

A. 2-(4-bromofenetylo)-benzamid.

Postępując w sposób taki sam, jak podano w przykładzie IV A otrzymuje się 2-(4-bromofenetylo)-benzamid z kwasu 2-(4-bromofenetylo)-benzoesowego i amoniaku. Białe krystaliczny produkt o temperaturze topnienia 141—142°C rekrytalizuje się kilkakrotnie z mieszaniny octan etylu — heksan, otrzymując oczyszczony materiał o temperaturze topnienia 143—144°C. Analiza: obliczono dla $C_{15}H_{14}BrNO$: C 59,23; H 4,64; Br 26,27. Znaleziono: C 59,33; H 4,55; Br 26,64.

B. 2-(4-bromofenetylo)-benzyloamina.

Postępując w sposób taki sam, jak podany w przykładzie IV B, redukuje się 2-(2-bromofenetylo)-benzamidowodorkiem litowoglinowym do 2-(4-bromofenetylo)-benzyloaminy. Produkt, jasno żółty olej, zamienia się na sól — chlorowodorek przez działanie na roztwór w bezwodnym etanolu małym nadmiarem chlorowodoru w roztworze etanolowym. Rozcieńczenie bezwodnym eterem powoduje wytrącenie chlorowodoru w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 189—190°C. Kilkakrotna rekrytalizacja z mieszaniny bezwodny etanol — bezwodny eter daje próbkę analityczną, o temperaturze topnienia 194,5—195,5°C. Analiza: obliczono

dla $C_{15}H_{16}BrN \cdot HCl$: C 55,15; H 5,25; Br 24,46. Znalezione: C 54,97; H 5,13; Br 24,59.

Przykład VII. 2-(4-bromofenetylo)-N,N-dwumetylobenzylamina.

Roztwór 3,2 g (0,011 mola) 2-(4-bromofenetylo)-benzylaminy w 9 ml 88%-owego kwasu mrówkowego poddaje się działaniu 2,4 g (0,03 mola) 37%-owego formaldehydu i ogrzewa się mieszaninę na łaźni parowej w ciągu około 18 godzin. Po dodaniu 2 ml stężonego kwasu solnego roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Syropowatą pozostałość rozpuszcza się w 30 ml wody a ochłodzony roztwór silnie alkalizuje się 40%-owym wodnym wodorotlenkiem sodowym. Zasadę ekstrahuje się benzenem. Odparowanie przebytego i osuszonego ekstraktu benzenowego pod zmniejszonym ciśnieniem daje produkt w postaci oleju.

Zasadę przeprowadza się w sól — chlorowodorek przez działanie na przesączony roztwór w bezwodnym eterze nieznanym nadmiarem chlorowodoru w roztworze etanolowym. Chlorowodorek wytrąca się w postaci białych kryształów, temperatura topnienia chlorowodoru wynosi 168—169°C. Kilkakrotnie rekrytalizacje z mieszaniny bezwodny etanol — bezwodny eter i z mieszaniny alkohol izopropylowy — bezwodny eter dają oczyszczony związek o temperaturze topnienia 173,5—174,5°C. Analiza: obliczono dla $C_{17}H_{20}BrN \cdot HCl$: C 57,56; H 5,97; Br 22,53. Znalezione: C 57,35; H 5,87; Br 22,55.

Przykład VIII. 2-(4-bromofenetylo)-fenetyloamina.

A. 2-(4-bromofenetylo)-benzoasany etylu.

Roztwór 40 g (0,131 mola) kwasu 2-(4-bromofenetylo)-benzoesowego w 250 ml bezwodnego etanolu miesza się i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z jednoczesnym wprowadzeniem chlorowodoru do roztworu w ciągu 2 godzin. Po odstawieniu w temperaturze pokojowej na okres 2 1/2 dnia, mieszaninę ponownie miesza się ogrzewając do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin przepuszczając jednocześnie chlorowódor przez roztwór w ciągu 1 godziny.

Dwufazową mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozdziela w rozdzielaczu na warstwę benzenową i wodną. Połączone warstwy benzenowe ekstrahuje się 5%-owym wodnym wodorotlenkiem sodowym a następnie przemywa dokładnie wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Odparowanie rozpuszczalnika i destylacja pozostałości pod próżnią daje produkt w postaci oleistego destylatu o temperaturze wrzenia 142°/0,2 mm Hg. Analiza: obliczono dla $C_{17}H_{17}BrO_2$: C 61,27; H 5,14; Br 23,98. Znalezione: C 61,12; H 4,89; Br 23,60.

B. Alkohol 2-(4-bromofenetylo)-benzylowy.

3,8 g (0,1 mola) wodoru litowoglinowego odważa się w atmosferze azotu, przenosi do suchej, przedmuchanej azotem kolby reakcyjnej i zawiesza w 300 ml bezwodnego eteru. Mieszaninę miesza się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut a następnie, po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, dodaje się kroplami roztwór 36,16 g (0,108 mola) 2-(4-bromofenetylo)-ben-

zoasany etylu w 100 ml bezwodnego eteru. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej przez całą noc. Nadmiar wodoru litowoglinowego rozkłada się przez dodanie 5 ml octanu etylu i następnie mieszaninę hydrolizuje się przez dodanie 30 ml nasyconego roztworu chlorku amonowego. Oddziela się warstwę eterową a warstwę wodną ponownie ekstrahuje eterem.

Odparowanie połączonych, przemytych i wysuszonych ekstraktów eterowych pod zmniejszonym ciśnieniem daje produkt w postaci ciała stałego o temperaturze topnienia 72—75,5°C. Rekrytalizacja z mieszaniny heksacykloheksan daje oczyszczony związek o temperaturze topnienia 74—75,5°C. Próbką do analizy topi się w temperaturze 75—76,5°C po rekrytalizacji z heksanu. Analiza: obliczono dla $C_{15}H_{15}BrO$: C 61,87; H 5,19; Br 27,44. Znalezione: C 62,13; H 5,00; Br 27,64.

C. Bromek 2-(4-bromofenetylo)-benzylu.

Zawiesinę 28,5 g (0,098 mola) alkoholu 2-(4-bromofenetylo)-benzylowego w 150 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego miesza się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Ochłodzoną dwufazową mieszaninę ekstrahuje się benzenem. Odparowanie przebytego i osuszonego ekstraktu benzenowego pod zmniejszonym ciśnieniem daje produkt w postaci ciała stałego o temperaturze topnienia 63—75°C. Rekrytalizacja z heksanu daje oczyszczony związek o temperaturze topnienia 76—77,5°C. Próbką do analizy topi się w temperaturze 76,5—78°C po dalszej rekrytalizacji z heksanu. Analiza obliczono dla $C_{15}H_{14}Br_2$: C 50,88; H 3,98; Br 45,14. Znalezione: C 51,03; H 3,78; Br 45,21.

D. 2-(4-bromofenetylo)-fenyloacetonitryl.

27,0 g (0,0764 mola) bromku 2-(4-bromofenetylo)benzylu i 6,2 g (0,0954 mola) cyjanku potasowego zawiesza się w 180 ml 95%-owego etanolu i miesza się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Dodaje się 70 ml 95%-owego etanolu i miesza w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną prowadzi się dalej w ciągu 2 godzin.

Osad usuwa się przez sączenie i etanolowy przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały brązowy olej rozpuszcza się w benzenie i roztwór przemywa się dokładnie wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Odparowanie benzenu pod zmniejszonym ciśnieniem daje produkt w postaci ciemno żółtego oleju, który pozwoli została się na oleiste ciało stałe. Rekrytalizacja z mieszaniny cykloheksan-eter naftowy daje oczyszczony produkt o temperaturze topnienia 59—60,5°C. Chromatografia gazowa wykazuje czystość równą w przybliżeniu 99%.

E. 2-(4-bromofenetylo)-fenetyloamina.

0,61 g (0,016 mola) wodoru litowoglinowego odważa się w atmosferze azotu, przenosi do suchej, przedmuchanej azotem kolby reakcyjnej i zawiesza w 50 ml bezwodnego eteru. Mieszaninę miesza się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, następnie chłodzi do temperatury pokojowej i dodaje kroplami roztwór 2,4 g (0,008 mola) 2-(4-bromofenetylo)-fenyloacetonitrylu w 30 ml bezwodnego eteru. Po 16 godzinach ogrze-

wania do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, ochłodzoną mieszaniną hydrolizuje się przez kolejne dodawanie kroplami 0,7 ml wody, 0,7 ml 20%-owego wodnego wodorotlenku sodowego i 1,5 ml wody.

Warstwę eterową oddziela się i miesza z 18 ml 3N kwasu solnego. Oddziela się sól — chlorowodorek produktu o temperaturze topnienia 148—153°C (stop mętny). Kilkakrotna rekrytalizacją z mieszaniny bezwodny etanol — eter i z wody daje oczyszczony produkt o temperaturze topnienia 148—150°C (stop mętny). Chlorowodorek przeprowadza się w zasadę przez silne zalkalizowanie wodnego roztworu. Oleistą zasadę ekstrahuje się benzenem. Odparowanie przemytego i wysuszonego ekstraktu benzenowego pod zmniejszonym ciśnieniem daje produkt w postaci oleju. Zasadę można przeprowadzić w kwaśną sól kwasu maleinowego przez działanie na jej roztwór w metanolu nieznacznym nadmiarem kwasu maleinowego. Rozcieńczenie bezwodnym eterem powoduje wytrącenie kwaśnego maleinianu w postaci białych kryształków o temperaturze topnienia 158—160°C. Analiza: obliczono dla $C_{16}H_{18}BrN$. $C_4H_4O_4$: C 57,15 ; H 5,28 ; Br 19,01. Znaleziono: C 57,49 ; H 5,31 ; Br 18,93.

Przykład IX. 2-(4-bromofenetylo)-N-etylofenetyloamina.

A. N-[2-(4-bromofenetylo)-fenetylo]-formamid.

Roztwór 0,60 g (0,00197 mola) 2-(4-bromofenetylo)-fenetyloaminy w 20 ml mrówczanu etylu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 19 godzin. Roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozpuszcza się w suchym benzenie. Odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem daje produkt w postaci żółtego oleju.

B. 2-(4-bromofenetylo)-N-metylofenetyloamina.

Postępując w sposób taki sam, jak opisany w przykładzie 5E, redukuje się N-[2-(4-bromofenetylo)-fenetylo]-formamid do 2-(4-bromofenetylo)-N-metylofenetyloaminy. Produkt otrzymuje się w postaci oleju, który może być zamieniony na sól — kwaśny szczawian przez działanie na jego metanolowy roztwór nieznacznym nadmiarem kwasu szczawiowego. Kwaśny szczawian wydziela się w postaci białych kryształków, temperatura topnienia 228—230°C. Kilkakrotne rekrytalizacje z metanolu dają próbkę analityczną, o temperaturze

topnienia 230,5—231,5°C. Analiza: obliczono dla $C_{17}H_{20}BrN$. $C_2H_2O_4$: C 55,89 ; H 5,43 ; Br 19,57. Znaleziono: C 56,10 ; H 5,33 ; Br 19,28.

Przykład X. Chlorowodorek α,α -dwumetylo-4-fenetylobenzyloaminy.

Mieszaninę 0,45 g chlorowodoru α,α -dwumetylo-4-(fenyloetynylo)-benzyloaminy, 61 ml bezwodnego metanolu i 163 mg katalizatora — dwutlenku platyny uwodornia się pod ciśnieniem 2,8 atm w ciągu 1 godziny. Uwodornienie przerywa się, katalizator usuwa przez odsączenie a metanol usuwa się przez odparowanie. Pozostałość rozdziela się w rozdzielaczu na warstwę benzenową i 10%-owy roztwór wodorotlenku sodowego. Warstwę benzenową przemycza się dobrze wodą, suszy nad siarczanem magnezowym, sączy i odparowuje się benzen. Pozostały olej rozpuszcza się w eterze i poddaje działaniu etanolowego roztworu chlorowodoru. Osad zbiera się i rekrytalizuje z izopropanolu i eteru, otrzymując chlorowodorek α,α -dwumetylo-4-fenetylobenzyloaminy o temperaturze topnienia 225—228°C.

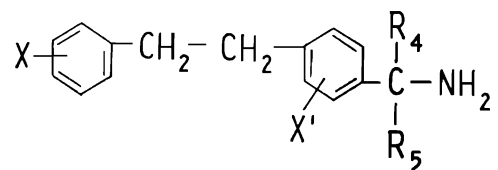
Analiza: obliczono dla $C_{17}H_{22}ClN$: C 74,03 ; H 8,04 ; N 5,08. Znaleziono: C 73,81 ; H 8,06 ; N 4,96.

Powtarzając powyższy proces przy użyciu produktów wytworzonych zgodnie z podanymi powyżej przepisami 1, 2 i 3 otrzymuje się odpowiednio podstawione α,α -dwualkilofenetylobenzyloaminy.

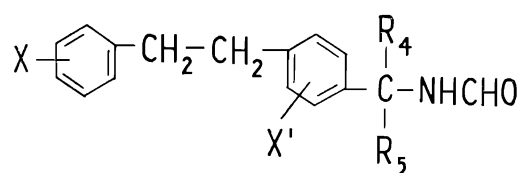
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych związków aryloalkilaminowych o wzorze ogólnym 1, w którym X i X' oznaczają atom wodoru, chlorowca, niską grupę alkilową, niską grupę alkoksylową, niską grupę perfluoroalkilową, niską grupę alkilomerkaptanową, niską grupę alkilosulfonylową lub niską grupę dwualkilosulfamylową, a R_4 i R_5 oznaczają niskie grupy alkilowe o 1—3 atomach węgla, znamienny tym, że poddaje się hydrolizie związek o wzorze ogólnym 2, w którym X, X', R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie.

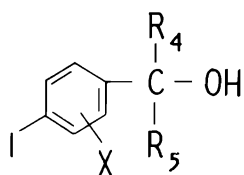
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że poddaje się hydrolizie związek o wzorze ogólnym 2, w którym X i X' oznaczają atomy wodoru zaś R_4 i R_5 oznaczają grupy metylowe.



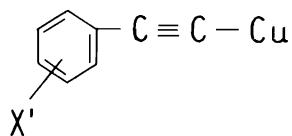
Wzór 1



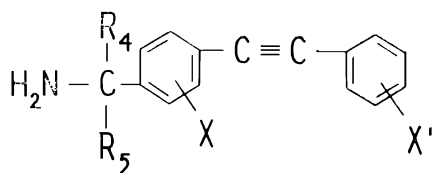
Wzór 2



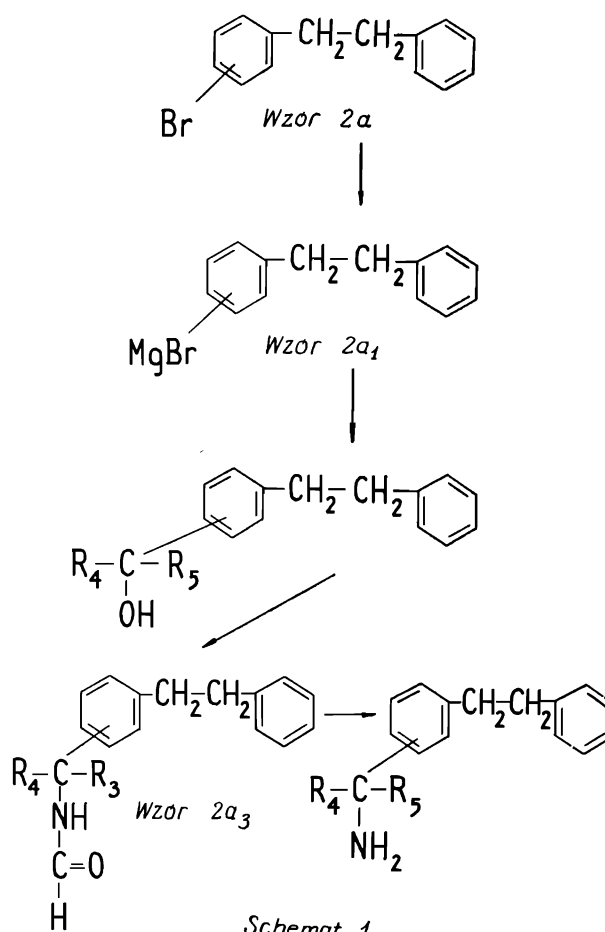
Wzór 3



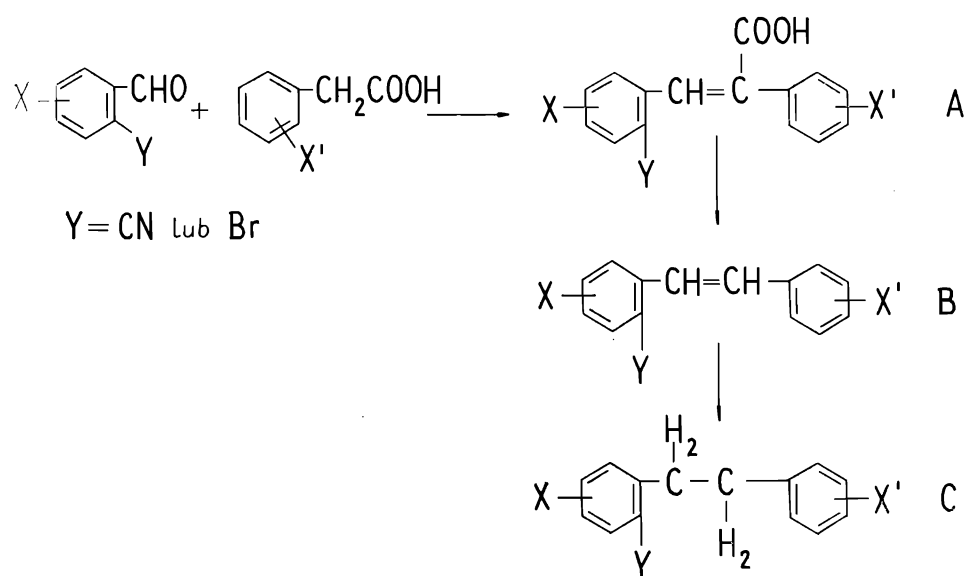
Wzór 4



Wzór 5



Schemat 1



Schemat 2