

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47973

Kl. 12 q, 32/21
Kl. internat. C 07 c

Witold Hahn

Łódź, Polska

Romuald Bartnik

Łódź, Polska

Roman Szymański

Warszawa, Polska

Sposób wytwarzania pochodnych 1,2-dwufenylo-1-[p-(β-dwuetyloamino)-etoksyfenylo] -etanolu oraz pochodnych 1, 2-dwufenylo-1-[p-(β-dwuetyloamino)-tioetoksyfenylo] -etanolu

Patent trwa od dnia 3 stycznia 1962 r.

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania pochodnych 1, 2-dwufenylo-1-[p-(β-dwuetyloamino)-etoksyfenylo] -etanolu oraz 1, 2-dwufenylo-1-[p-(β-dwuetyloamino)-tioetoksyfenylo] -etanolu o ogólnym wzorze strukturalnym I, w którym Y oznacza tlen lub siarkę, a podstawnikami R i R', mogącymi znajdować się w dowolnym położeniu orto-, meta- lub para-, mogą być następujące atomy i grupy funkcyjne: H, Cl, Br, J, F, alkil, aralkil, alkoksyl, -NO₂, -NH₂, -NHCOR'', -SR'', -SO₂R'', gdzie R'' oznacza alkil lub aryl.

Pochodne te mogą być stosowane bezpośrednio lub w postaci soli w lecznictwie jako

czynniki regulujące biosyntezę cholesterolu w organizmie, jako leki antyalergiczne, psychoterapeutyki oraz jako środki antykoncepcyjne.

Syntezę wymienionych związków prowadzi się w dwóch etapach. Przebieg reakcji przedstawiono na schemacie 1. W pierwszym etapie pochodną benzofenonu o wzorze ogólnym 4 poddaje się reakcji z nadmiarem odczynnika Grignarda o wzorze ogólnym 5. W tym celu roztwór pochodnej benzofenonu w bezwodnym eterze względnie innym niepolarnym rozpuszczalniku, np. dioksanie, tetrahydrofuranie lub benzenie, wkrapla się mieszając do etero-

7 1001
wego lub eterowo-benzenowego roztworu od-
czynnika Grignarda, lub odwrotnie. Reakcję
przewodzi się w niskiej temperaturze, poniżej
15°C, a korzystnie poniżej 0°C. Po upływie kil-
ku godzin od zmieszania obu składników hyd-
rolizuje się przejściowe połączenie wodnym
roztworem chlorku amonowego lub rozcień-
czonym kwasem solnym. Pozostałość po od-
dzieleniu eteru ekstrahuje się rozpuszczal-
nikiem organicznym, np. eterem, benzenem, to-
luenem, ksylenem itp. Połączone ekstrakty w
eterze i rozpuszczalniku organicznym suszy się
bezwodnym siarczanem sodu lub siarczanem
magnezu i po oddestylowaniu z tej mieszaniny
roztupuszczalników organicznych otrzymuje się
krystaliczny związek przejściowy o wzorze o-
gólnym 6. Związek ten można użyć bez dalsze-
go oczyszczania do drugiego etapu syntezy.

W drugim etapie odpowiednią pochodną 1, 1,
2-trójfenyloetanolu o wzorze ogólnym 6 podda-
je się reakcji z β -chlorowcotrójetyloaminą o
wzorze ogólnym 7, w stosunku molowym 1:1,
12
7) Wobec równoważnej ilości jednego z następują-
cych czynników, wiążących chlorowcowodór:
 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , CH_3ONa , CH_3OK , C_2H_5OK ,
 $NaNH_2$, KNH_2 , N,N-dwumetyloanilina, N,N-
dwuetyloanilina, pirydyna, trójmetyloamina,
trójetyloamina itp.

Reakcję prowadzi się w bezwodnych rozpusz-
czalnikach, jak np. metanol, etanol, aceton lub
trzechciordowe aminy, które wówczas odgrywa-
ją jednocześnie rolę czynnika wiążącego chlo-
rowcowodór. Reakcję prowadzi się w tempera-
turze pokojowej lub podwyższonej, jednak w
temperaturze powyżej 60°C wydajność procesu
zmniejsza się znacznie na skutek odrywania
się cząsteczki wody od związku o wzorze ogólnym
6, przy jednoczesnym tworzeniu pochodnej 1, 1,
2-trójfenyloetanenu. Czas reakcji wynosi
w zależności od rodzaju rozpuszczalnika,
temperatury reakcji oraz czynnika wiążącego
chlorowcowodór, od 2 do 72 godzin. Po zakoń-
czeniu reakcji oddestylowuje się rozpuszczalnik
pod zmniejszonym ciśnieniem i krystalizuje
surowy produkt.

W przedstawionych niżej przykładach, przy-
toczonych tytułem objaśnienia i nie ogranicza-
jących zakresu wynalazku, opisano sposoby
wytwarzania pochodnej 1,2-dwufenylo-1-[p-(β -
dwuetyloamino)-etoksyfenylo]-etanolu i po-
chodnej 1,2-dwufenylo-1-[p-(β -dwuetyloamino)-
etoksyfenylo]-etanolu.

Przykład I. Do 32 g (1,31 mola) magnezu do-
daje się powoli 300 ml eteru i kryształek jodu,
a następnie wkrapla się powoli 215 g (1,33 mo-

la) chlorku p-chlorobenzylowego. Po rozpuszcze-
niu się całego magnezu, otrzymany w ten spo-
sób odczynnik Grignarda wkrapla się do roz-
tworu 212 g (1 mol) czystego 4-hydroksy-4'-
metylobenzofenonu w 800 ml suchego eteru.
Wkraplanie prowadzi się przy silnym miesza-
niu i chłodzeniu lodem z solą. Podczas reakcji
temperatura mieszaniny nie powinna przekro-
czyć 5°C. Po zakończeniu wkraplania, to jest po
około dwóch godzinach, miesza się jeszcze ca-
łość przez cztery godziny w temperaturze około
0°C i następnie wlewa do ochłodzonego do 0°C
roztworu 300 g chlorku amonowego w 2000 ml
wody. Po przeprowadzeniu hydrolizy oddziela
się warstwę eterową, a pozostałą warstwę
wodną ekstrahuje się trzykrotnie benzenem,
dodawanym porcjami po około 300 ml. Połą-
czone ekstrakty i warstwę eterową suszy się
następnie bezwodnym siarczanem sodowym
i odpędza pod próżnią do sucha rozpuszczal-
nik. Otrzymuje się w ten sposób około 310 g
krystalicznej substancji, składającej się niemal
wyłącznie z 1-(p-hydroksyfenylo)-1-(p-tolui-
lo)-2-(p-chlorofenylo)-etanolu. Analogiczną meto-
dą otrzymano również następujące związki w
stanie surowym: 1-(p-hydroksyfenylo)-1-(p-
chlorofenylo)-2-(p-chlorofenylo)-etanol oraz 1-
(p-hydroksyfenylo)-1-fenyl-2-(p-metoksyfe-
nylo)-etanol.

310 g (około 0,9 mola) surowego 1-(p-hydro-
ksyfenylo)-1-(p-tolui-
lo)-2-(p-chlorofenylo)-eta-
nolu, 122 g (0,9 mola) świeżo przedestylowanej
 β -chlorotrójetyloaminy, 250 g N,N-dwumetylo-
aniliny oraz 2500 ml bezwodnego acetonu
ogrzewa się mieszając do wrzenia przez 40 go-
dzin, a następnie zagęszcza mieszaninę do obję-
tości około 600 ml i pozostawia do krystaliza-
cji. Surowy produkt odsącza się, przemywa
wielokrotnie wodą i oczyszcza przez krystali-
zację z etanolu. Otrzymuje się około 150 g
czystego 1-[p-(β -dwuetyloamino)-etoksyfenylo]-
1-(p-tolui-
lo)-2-(p-chlorofenylo)-etanolu o tem-
peraturze topnienia 104°C, co stanowi 50% wy-
dajności teoretycznej.

W ten sam sposób otrzymano następujące
związki: 1-[p-(β -dwuetyloamino)-etoksyfenylo]-
1-(p-chlorofenylo)-2-(p-chlorofenylo)-etanol o
temperaturze topnienia 127—129°C oraz 1-[p-(β -
dwuetylo-amino)-etoksyfenylo]-1-fenyl-2-(p-
metoksyfenylo)-etanol o temperaturze topnie-
nia 104—106°C.

Przykład II. Do 32 g (1,31 mola) magne-
zu dodaje się powoli 300 ml eteru i kryształek
jodu, a następnie wkrapla powoli 215 g (1,35
mola) chlorku p-chlorobenzylowego. Po roz-

puszczeniu się całego magnezu, do otrzymanego w ten sposób odczynnika Grignarda wkrapla się powoli, mieszając i chłodząc lodem z solą, roztwór 228 g (1 mol) 4'-merkaptto-4'-metylobenzofenonu w jednym litrze suchego dioksanu. Temperatura mieszaniny reakcyjnej nie powinna przekroczyć 5°C. Po zakończeniu wkrapiania miesza się jeszcze przez około pięć godzin w temperaturze około 0°C i następnie wylewa mieszaninę do zlewki zawierającej 300 g chlorku amonowego, 1000 ml wody i 1,5 kg lodu. Po przeprowadzeniu hydrolizy oddziela się w rozdzielaczu warstwę rozpuszczalników, głównie eteru, a pozostałość ekstrahuje wielokrotnie porcjami po 250 ml benzenu. Połączone ekstrakty i warstwę eterową suszy się bezwodnym siarczanem magnezu i następnie oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik. Otrzymuje się 240 g krystalicznej substancji, stanowiącej 1-(p-merkaptofenylo)-1-(p-toluilo) -2-(p-chlorofenylo)-etanol.

240 g (około 0,65 mola surowego 1-(p-merkaptofenylo)-1-(p-toluilo)- 2-(p-chlorofenylo)-etanolu, 89g (0,65 mola) świeżo przedestylowanej β -chlorotrójetyloaminy, 200 g N,N-dwuetyloaniliny oraz 2000 ml acetonu ogrzewa się do wrzenia przez 60 godzin. Po zakończeniu ogrzewania zagęszcza się mieszaninę reakcyjną do objętości około 800 ml, ogrzewa z węglem aktywowanym, sączy i pozostawia do krystalizacji. Surowy produkt odsącza się, przemywa

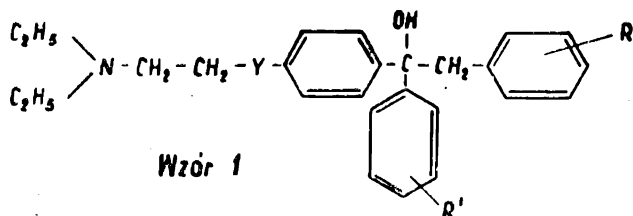
na sączku wodą o temperaturze około 60°C, a następnie oczyszcza przez krystalizację z etanolu z wodą. Otrzymuje się 100 g czystego 1-[p-(β -dwuetyloamino)-tioetoksyfenylo] -1-(p-toluilo)-2 -(p-chlorofenylo)-etanolu o temperaturze topnienia 135—138°C.

Zastrzeżenie patentowe

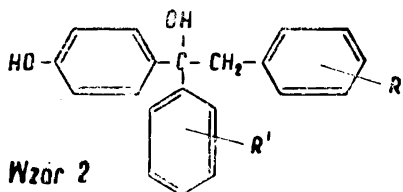
Sposób wytwarzania pochodnych 1, 2-dwuetylo-1-[p-(β -dwuetyloamino)-etoksyfenylo]-etanolu lub 1, 2-dwuetylo-1-[p-(β -dwuetyloamino)-tioetoksyfenylo]-etanolu, **znamienny** tym, że pochodną 4-hydroksybenzofenonu lub 4-merkaptobenzofenonu o wzorze ogólnym 4 poddaje się reakcji z odczynnikiem Grignarda o wzorze ogólnym 5 w temperaturze poniżej 15°C i wytworzony produkt przejściowy hydrolizuje wodnym roztworem chlorku amonu lub rozcieńczonym kwasem solnym, po czym otrzymaną pochodną 1, 1, 2-trójfenyloetanolu o ogólnym wzorze 6, oczyszczoną lub w stanie surowym, poddaje się reakcji z β -chlorowcotrójetyloaminą o ogólnym wzorze 7, w temperaturze nie przekraczającej 60°C i wobec czynników wiążących chlorowcowodór.

Witold Hahn
Romuald Bartnik
Roman Szymański

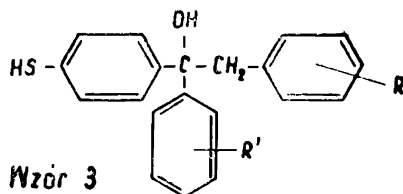
Zastępca: mgr inż. Jerzy Hanke
rzecznik patentowy



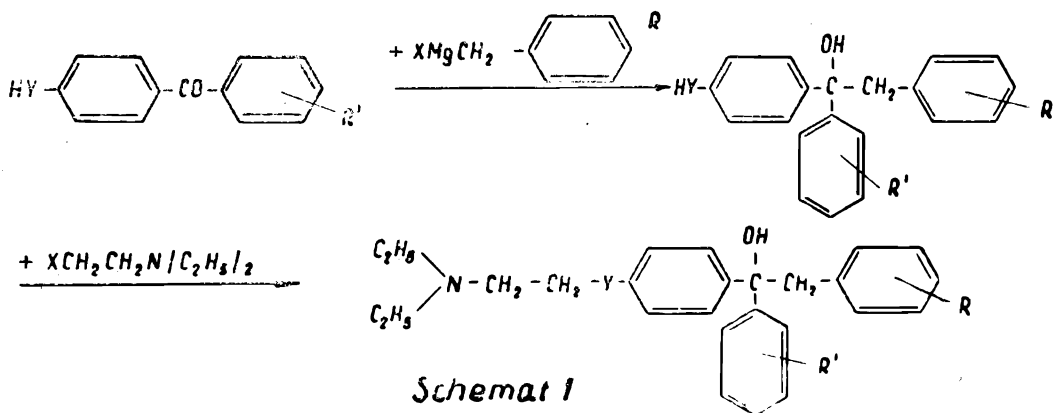
Wzór 1



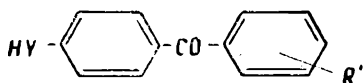
Wzór 2



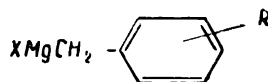
Wzór 3



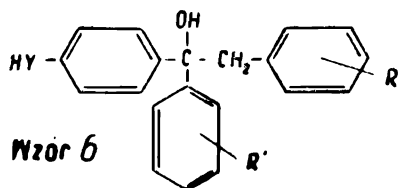
Schemat 1



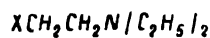
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7