



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45509

Kl. 12 o, 5/02

Dr Karl Thomae G.m.b.H.*)

Biberach, Niemiecka Republika Federalna

Sposób wytwarzania zasadowo podstawionych karbinoli

Patent trwa od dnia 12 marca 1960 r.

Pierwszeństwo: 21 marca 1959 r. dla zastrz. 1, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16;

21 maja 1959 r. dla zastrz. 2, 8 (Niemiecka Republika Federalna)

Wynalazek dotyczy wytwarzania wartościowych terapeutycznie, zasadowo podstawionych karbinoli o ogólnym wzorze 1.

We wzorze tym R_1 oznacza niskocząsteczkową resztę alkilową, R_2 — atom wodoru, niskocząsteczkową resztę alkilową, ewentualnie podstawione reszty aryłowe lub aralkilowe, R_3 i R_4 mogą być jednakowe lub różne i oznaczają wodór, niskocząsteczkowe reszty alkilowe lub alkosylowe, atom chlorowca albo trzeciorzędowe grupy aminowe, R_5 i R_6 mogą być jednakowe lub różne, oznaczają wodór lub niskocząsteczkową resztę alkilową, reszty R_5 i R_6 mogą razem z atomem azotu tworzyć pierścień pirolidynowy, piperidynowy lub morfolinowy, n oznacza liczbę 1 lub 2.

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest dr Alex Berg.

Związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się przez połączenie ketonów o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_5 i R_6 posiadają wyżej podane znaczenia, ze związkami Grignarda o wzorze 3, w którym R_3 , R_4 i n mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca lub też ketonów o ogólnym wzorze 4, w którym R_2 do R_6 i n posiadają wyżej podane znaczenie ze związkami Grignarda o wzorze 5, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca. W podobny sposób można również doprowadzić do reakcji zasadowych podstawionych estrów kwasu propionowego o wzorze 6, w którym R_2 , R_5 i R_6 posiadają wyżej przytoczone znaczenia, a R_7 oznacza niższą resztę alkilową z dwoma związkami Grignarda o podanych wyżej wzorach ogólnych 3 i 5. W tej odmianie sposobu na zasadowe estry kwasu propionowego działać można obu zwią-

kami Grignarda w dowolnej kolejności, kolejno lub równocześnie. Reakcja wymiany z dwoma związkami Grignarda równocześnie przedstawia szczególnie korzystną odmianę sposobu, ponieważ na tej drodze z dogodnie dostępnych estrów kwasu propionowego otrzymuje się w pojedynczym cyklu roboczym żądane karbinole. Różne odmiany sposobu przeprowadza się w zwykły dla reakcji Grignarda sposób; proces prowadzi się w bezwodnym rozpuszczalniku, jak eter, benzen, czterohydrofuran i ich mieszaninach, a przede wszystkim otrzymuje się z odpowiednich halogenków, ewentualnie przy ostatnio wymienionych wariantach sposobu również z mieszaniny obu halogenków, związki Grignarda o ogólnym wzorze 3 i (lub 5, następnie ochładzając wkrapla się keton o ogólnym wzorze 2 lub 4, ewentualnie przy ostatnio wymienionych odmianach sposobu zasadowy ester kwasu propionowego o ogólnym wzorze 6. Reakcję doprowadza się do końca ewentualnie przez ogrzewanie na łaźni wodnej, wymiana zachodzi przeto w temperaturach 0—100°C. Stosuje się 1—3 moli odpowiednich związków Grignarda na jeden mol ketonu, w reakcji wymiany z zasadowym estrem kwasu propionowego o wzorze 6, 1. odpowiednio 1—3 moli każdego z obu związków Grignarda o ogólnym wzorze 3 i 5 mol estru kwasu propionowego.

Dalszą przeróbkę mieszaniny reakcyjnej prowadzi się w zwykły sposób, mianowicie mieszaninę reakcyjną wlewa się na lód, rozkłada kwasem, zasadowy karbinol wydziela się z mieszaniny reakcyjnej i oczyszcza go przez destylację, następnie zasadę przeprowadza się ewentualnie w jej sole addycyjne za pomocą fizjologicznie zgodnych kwasów. Zasady lub ich sole można wydzielić w zwykły sposób, na przykład przez frakcjonowaną krystalizację, w której otrzymuje się obie możliwe formy racemiczne, z których każdą można rozłożyć na ich optyczne antypody. Rozkład racematu na jego optycznie czynne składniki przeprowadza się w zwykły sposób, na przykład za pomocą frakcjonowanej krystalizacji jego soli z kwasem dwubenzilo- α -winowym lub kwasem d-bromokamforosulfonowym. Do otrzymywania addycyjnych soli kwasowych można używać dowolnych fizjologicznie odpowiednich kwasów, jak kwas solny, kwas siarkowy, kwas cytrynowy, kwas winowy, kwas bursztynowy itd.

Można również ketony o ogólnym wzorze 7, w których R_1 , R_3 , R_4 i n posiadają wyżej podane znaczenie w obecności zasadowego środka kondensującego w obojętnym rozpuszczalniku

organicznym łączyć z nityrlami o ogólnym wzorze 8 i powstałe oksynitryle o ogólnym wzorze 9 redukować do pierwszorzędowych amin o wzorze 10, te ostatnie można następnie w przypadku, gdy R_5 i R_6 o ogólnym wzorze 1 posiadają inne znaczenie niż wodór, alkilować ewentualnie przeprowadzić w odpowiednie związki heterocykliczne. Jako zasadowy środek kondensujący może być używany na przykład amidek sodowy lub wodorek sodowy.

Redukcję oksynitryli prowadzi się przeważnie za pomocą uwodornienia katalitycznego w odpowiednio słabo alkalicznym, najczęściej alkoholowym roztworze w obecności niklu Raney'a w temperaturach powyżej 100°C i pod ciśnieniem 50 do 100 atmosfer. Alkilowanie tak otrzymanej pierwszorzędowej aminy o wzorze 10 przy atomie azotu prowadzi się w zwykły sposób, na przykład za pomocą halogenków alkali, siarczanów dwualkilowych itd., w przypadku konieczności metylowania, prowadzi się je zwykłym sposobem za pomocą kwasu mrówkowego i formaldehydu. Aminy o wzorze 10 można przeprowadzić za pomocą dwuchlorowcobotanu lub dwuchlorowcopentanu w odpowiednie związki heterocykliczne.

Stosowane jako materiały wyjściowe ketony o wzorze 7 są częściowo znane z literatury, ewentualnie mogą być otrzymane według niżej przytoczonych danych literaturowych. Służące jako substancje wyjściowe zasadowe ketony o wzorze 2 i 4 mogą być otrzymywane z odpowiednich ketonów, na przykład z formaldehydu i odpowiednich amin drugorzędowych w znany sposób według Mannicha (na przykład Arch. Pharm. Bd. 264, 741/1926; J. Org. Chem., Bd. 18, 736/1953; J. Chem. Soc. 1952, 1321).

Służące jako materiały wyjściowe zasadowe estry kwasu propionowego o wzorze 6 dają się najprościej otrzymać według metody opisanej u Houben-Weyla, tom 11/1, strona 279, przez przyłączenie amin o wzorze 11 do estru kwasu akrylowego o wzorze 12. We wzorach 11 i 12, R_2 , R_5 i R_6 i R_7 posiadają wyżej podane znaczenie.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku przedstawiają wartościowe środki wykrztuśne, których siła działania jest tego samego rzędu wielkości co kodeiny. Jednakże nie wykazują one nieoczekiwane żadnego godnego uwagi działania analgetycznego i nie wykazują znanych przykrych działań ubocznych kodeiny. Godne uwagi jest to, że już racematy wykazują różną siłę działania. Poniższe przykłady wyjaśniają wynalazek.

Przykład I 1-p-chlorobenzyl-2,3-dwumetylo-4-dwumetyloaminobutanol-(2).

Do roztworu Grignarda z 4/10 mola chlorku p-chlorobenzylomagnezowego, który otrzymuje się z 64,5 g chlorku p-chlorobenzylu i 9,8 g magnezu w 200 ml absolutnego eteru wkrapla się mieszając i chłodząc lodem 2/10 mola (33 g) 3-metylo-4-dwumetyloaminobutanonu-(2) [otrzymanego według Mannicha, Arch. Pharm. Bd. 265, s. 589 (1927)] w 50 ml absolutnego eteru. Produkt w celu całkowitego ukończenia reakcji ogrzewa się jeszcze 1/2 godziny pod chłodnicą zwrotną, następnie rozkłada za pomocą około 50 ml stężonego kwasu solnego i około 200 g lodu. Fazę eterową odrzuca się, a roztwór wodny po doprowadzeniu do alkalicznego pH amoniakiem, ekstrahuje się wyczerpująco eterem. Po zagęszczeniu połączonych, wysuszonych wyciągów eterowych olejstą pozostałość poddaje się destylacji frakcjonowanej. Żądany aminoalkohol otrzymuje się w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia (12 mm Hg) = 179 do 181°C w wydajności 95%-owej (46,5) g.

Otrzymany w zwykły sposób chlorowodorek poddaje się krystalizacji z mieszaniny alkoholu i eteru, otrzymuje się przy tym dwie możliwe postaci racemiczne. Trudno rozpuszczalny racemat topnieje w temperaturze 168—170°C, łatwiej rozpuszczalny w temperaturze 145—148°C.

Z zasady, której chlorowodorek topnieje w temperaturze 169—170°C otrzymuje się następujące sole: siarczan, temperatura topnienia 189°C, azotan, temperatura topnienia = 145°C, fosforan, temperatura topnienia = 148°C, kwaśny winian, temperatura topnienia = 177—179°C; kwaśny szczawian, temperatura topnienia 104°C.

Przykład II 1-fenyl-2, 3-dwumetylo-4-dwumetylo-aminobutanol-(2).

Do roztworu Grignarda, który otrzymuje się z 35,5 g jodku metylu (25/100 mola), 42,8 g bromku benzylu (25/100 mola) i 13 g wtórków magnezowych w 200 ml eteru, wkrapla się mieszając i chłodząc lodem w przeciągu 20 minut 29 g estru metylowego kwasu β-dwumetyloamin-α-metylopropionowego w 50 ml eteru. Po jednogodzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną, produkt reakcji Grignarda rozkłada się za pomocą mieszaniny stężonego kwasu solnego z lodem i wydzieloną fazę eterową odrzuca się. Otrzymany wodny roztwór po doprowadzeniu za pomocą amoniaku do alkalicznego pH poddaje się wyczerpującej ekstrakcji eterem, połączone ekstrakty eterowe suszy się i odparowuje rozpuszczalnik. Dla oczyszczenia pozostałą surową masę destyluje się w próżni przy 12 mm w temperaturze 142—144°C, przy czym otrzymuje się 15 g substancji w postaci słabo żółto zabarwionego oleju.

Przykład III. 1-fenyl-2-metylo-4-dwumetyloaminobutanol-(2).

W podobny sposób jak opisano w przykładzie II, roztwór Grignarda z 35,5 g jodku metylu i 42,8 g bromku metylu łączy się z 34,6 g estru metylowego kwasu β-dwumetyloaminopropionowego i po następującej przeróbce otrzymuje się 10 g aminoalkoholu pod postacią słabo żółto zabarwionego oleju o temperaturze wrzenia (12 mm Hg) = 158—162°C.

Związki przytoczone w następującej tabeli mogą być otrzymane według przykładu I lub II.

Przykład							Właściwości
Nr	R ₃	R ₄	n	R ₁	R ₂	R ₅ R ₆	
4	H	H	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH ₃	Temperatura wrzenia 12 mm 150—152°C
5	H	H	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH ₃	Temperatura wrzenia 12 mm 174—175°C
6	H	H	1	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₃	Temperatura wrzenia 0,1 mm 166—168°C
7	H	H	1	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ CH ₃	Temperatura wrzenia 12 mm 161—163°C
8	H	H	1	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₃	Temperatura topnienia chlorowodoru 240°C
9	p-Cl	H	1	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ CH ₃	Temperatura wrzenia 12 mm 186—188°C Temperatura topnienia chlorowodoru 218—220°C
10	p-CH ₃	H	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH ₃	Temperatura wrzenia 12 mm 167—168°C
11	H	H	1	CH ₃	CH ₂ -CH CH ₂	CH ₃ CH ₃	Temperatura wrzenia 12 mm 163—167°C
12	H	H	1	CH ₃	H	CH ₃ CH ₃	Temperatura wrzenia 12 mm 144—147°C Temperatura top. chlorowodoru 178—181°C

Przykład

Właściwości

Nr	R ₃	R ₄	n	R ₁	R ₂	R ₅	R ₆	
13	O-Cl	H	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Temperatura wrzenia 12 mm 171—173°C temp. topnienia chlorowodoru 160°C
14	H	H	1	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Temperatura wrzenia 12 mm 162—164°C
15	H	H	2	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Temperatura wrzenia 12 mm 177—179°C
16	p-Cl	H	1	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Temperatura wrzenia 12 mm 187—188°C
17	p-Cl	H	1	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Temperatura wrzenia 15 mm 205—208°C Temperatura wrzenia 12 mm 165—168°C
18	H	H	2	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	Temperatura topn. chlorowodoru 123—124°C
19	H	H	1	CH ₃	CH ₃	wzór 13		Temperatura wrzenia 20 mm 192—194°C
20	p-Cl	H	1	CH ₃	CH ₃	wzór 13		Temper. topnienia chlorowodoru 206—208°C Temperatura wrzenia 0,3 mm 168—170°C
21	p-Cl	H	1	CH ₃	CH ₃	wzór 14		Temper. topnienia chlorowodoru 215—217°C
22	m-CH ₃	H	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Temperatura wrzenia 20 mm 210—215°C
23	H	H	1	CH ₃	CH ₃	wzór 14		Temperatura wrzenia 12 mm 165—168°C
24	p-Cl	H	1	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	Temperatura wrzenia 20 mm 200—203°C
25	p-Br	H	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Temperatura wrzenia 12 mm 175—177°C
26	m-Cl	H	1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Temperatura wrzenia 0,5 mm 156—160°C
								Temperatura wrzenia 12 mm 183—183°C

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania zasadowo podstawionych karbinoli o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza niskocząsteczkową resztę alkilową, R₂ wodór, niskocząsteczkową resztę alkilową, ewentualnie podstawioną resztę aryłową lub aralkilową, R₃ i R₄, które mogą być jednakowe lub różne, oznaczają niskocząsteczkową resztę alkilową lub alko-ksy, atom chlorowca albo trzyczłonową grupę aminową, R₅ i R₆, które mogą być jednakowe lub różne oznaczają wodór lub niskocząsteczkową resztę alkilową, przy czym R₅ i R₆ mogą również tworzyć razem z atomem azotu pierścień piperidynowy, piperidynowy lub morfolinowy i w którym n oznacza liczbę 1 lub 2, znamieny tym, że ketony o ogólnym wzorze 2, w którym R₁, R₂, R₃ i R₆ posiadają wyżej podane znaczenie, łączy się ze związkami Grignarda o wzorze 3, w którym R₃, R₄ i n posiadają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, albo też ketony o ogólnym wzorze 4, w którym R₂ do R₆ i n posiadają wyżej podane znaczenie, łączy się ze związkami Grignarda o wzorze 5, w którym R₁ i X posiadają wyżej podane znaczenie.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że podstawiony zasadowo ester kwasu propionowego o wzorze 6, w którym R₂, R₃ i R₆ posiadają wyżej wymienione znaczenie, a R₇ oznacza niskocząsteczkową resztę alkilową, łączy się z dwoma związkami Grignarda o wzorze 5 i wzorze 3, w którym R₁, R₂, R₃ i X posiadają wyżej podane znaczenie, równocześnie lub w dowolnej kolejności.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym, że otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie w ich racematy ewentualnie ich optycznie czynne składniki i (lub) w ich addycyjne sole kwasowe.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że reakcję wymiany prowadzi się w temperaturze pomiędzy 0 i 100°C w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym.
5. Sposób według zastrz. 1—4, znamieny tym, że reakcję wymiany prowadzi się przy ochłodzeniu, a następnie reakcję prowadzi się do końca w podwyższonej temperaturze zasadniczo w temperaturze wrzenia użytego rozpuszczalnika.
6. Sposób według zastrz. 1—5, znamieny tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się eter, benzen, czterohydrofuran lub mieszaniny tych rozpuszczalników.
7. Sposób według zastrz. 1, 3, 4, 5, 6, znamieny tym, że na mol ketonu stosuje się 1—3 moli odpowiedniego związku Grignarda.
8. Sposób według zastrz. 2—6, znamieny tym, że na mol zasadowego estru kwasu propionowego stosuje się po 1—3 moli obu związków Grignarda.

9. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że ketony o ogólnym wzorze 7, w którym R_1 , R_3 , R_4 i n posiadają wyżej podane znaczenie, kondensuje się z nitrylami o wzorze 8 w obecności zasadowego środka kondensującego, powstałe zaś oksynitryle redukuje się do amin pierwszorzędowych o wzorze 10, w którym R_1 do R_4 i n posiadają wyżej podane znaczenie i ewentualnie następnie, gdy chce się otrzymać związki, w których przynajmniej jedna z reszt R_3 i R_4 posiada wyżej podane znaczenie — za wyjątkiem wodoru, alkiluje się, ewentualnie przeprowadza w odpowiednie związki heterocykliczne i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza w ich optycznie czynne składniki i (lub) w ich addycyjne sole kwasowe.
10. Sposób według zastrz. 9, znamienny tym, że kondensację nitrylu prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym.
11. Sposób według zastrz. 9 i 10, znamienny tym, że jako zasadowy środek kondensujący stosuje się amidek sodowy lub wodorek sodowy.
12. Sposób według zastrz. 9, znamienny tym, że jako metodę redukcji stosuje się uwodornienie katalityczne.
13. Sposób według zastrz. 9 i 12, znamienny tym, że uwodornienie oksynitryli prowadzi się w obecności niklu Raney'a w temperaturze pomiędzy 50 i 100°C i pod ciśnieniem pomiędzy 50 i 150 atmosfer.
14. Sposób według zastrz. 9—13, znamienny tym, że alkilowanie amin pierwszorzędowych prowadzi się za pomocą halogenków alkilowych lub siarczanów dwualkilowych.
15. Sposób według zastrz. 9—13, znamienny tym, że aminy pierwszorzędowe metyluje się za pomocą kwasu mrówkowego i formaldehydu.
16. Sposób według zastrz. 9—13, znamienny tym, że aminy pierwszorzędowe poddaje się reakcji wymiany z dwuchlorowcobutanem lub dwuchlorowcopentanem do odpowiednich pochodnych pirolidynowych lub piperidynowych.

Dr Karl Thomae G. m. b. H.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy

