

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningssskrift nr. 126178

Int. Cl. C 07 c 93/14 Kl. 12q-32/21

Patentsøknad nr. 3061/69 Inngitt 24.7.1969

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 27.1.1970

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 2.1.1973

Prioritet begjært fra: 25.7.1968 Canada,
nr. 26022

Merck & Co., Inc.,
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, N.J., USA.

Oppfinner: Walfred Spencer Saari,
Wagon Wheel Lane, Lansdale, Pa., USA.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av
terapeutisk aktive m-(halogenbenzyloxy)-
 α -aminoethyl-benzylalkoholer.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av erythro-m-halogenbenzyloxy- α -(1-aminoethyl)-benzylalkoholer som er praktisk talt fri for forurensning av de tilsvarende threo-isomerer.

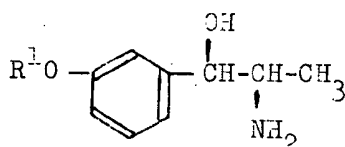
Det har vist seg at visse etherderivater av m-hydroxy- α -(1-aminoethyl)-benzylalkohol er nyttige som anti-hypertensive midler og er overlegne over det tidligere kjente middel, metaraminol, (-)-erythro-m-hydroxy- α -(1-aminoethyl)-benzylalkohol, for behandling av hypertensjon fordi foreliggende fremgangsmåteforbindelser ikke gir akutte kardiovaskulære virkninger som økning i blodtrykk og hjertehastighet.

Forbindelsene som har vist seg mest virksomme til å redusere hypertensjon uten først å bevirke en økning i blodtrykk eller hjertehastighet, er etherderivatene av metaraminol, dvs. de venstredreierende former av erythro-isomerene. Følgelig er det ønskelig å anvende erythro-formen av forbindelsene, enten som den racemiske blanding eller som den praktisk talt rene venstredreierende isomer. De fleste fremgangsmåter for å syntetisere slike forbindelser er imidlertid ikke stereospesifikke og gir en blanding av threo- og erythro-isomerene.

Den absolutte konfigurasjon av optisk aktive forbindelser kan beskrives ved å anvende "rekkefølgerregelen" ("sequence rule"). Ved denne metode blir de fire grupper som er bundet til et asymmetrisk karbonatom, C_{abcd} , tildelt prioriteter og ordnet i rekkefølge slik at de stereokjemiske symboler R eller S kan bestemmes. Når det asymmetriske karbonatom sees fra den side som er fjernest fra gruppen med lavest prioritet, d, og der gås fra a til b til c tegnes enten en retning med urviseren eller mot urviseren. Hvis retningen er med urviseren, anvendes symbolet R for å betegne stereokjemien ved dette asymmetriske karbonatom. Hvis den er mot urviseren, anvendes symbolet S. Når molekylet inneholder mere enn ett asymmetrisk senter, anvendes metoden på begge og stereokjemien uttrykkes som en rekke av R og S symboler. For stereoisomeridentifikasjon blir det hydroxylbærende karbonatom i sidekjeden betegnet som 1 og det aminobærende karbonatom betegnet som 2. Erythro-konfigurasjonen av foreliggende forbindelser er de som betegnes enten (1R,2S) eller (1S,2R), idet førstnevnte er den venstredreierende isomer og sistnevnte er den høyredreierende isomer.

Fremstilling av ønskede erythro-isomerer av m-(halogenbenzyl-oxy)- α -(1-aminoethyl)-benzylalkoholer innebærer forethring av erythro-m-hydroxy- α -(1-aminoethyl)-benzylalkohol hvis aminogruppe beskyttes ved en avspaltbar beskyttende gruppe. Etter forethring fjernes ifølge oppfinnelsen den beskyttende gruppe og aminet regenereres.

Etherforbindelsene som fremstilles ved foreliggende fremgangsmåte, har formelen:



I

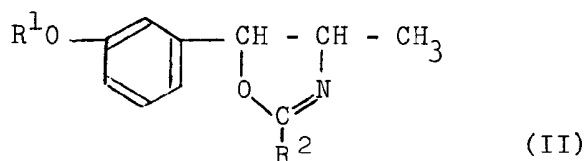
hvor R^1 er m-halogenbenzyl eller p-halogenbenzyl, og fortrinnsvis m-klorbenzyl eller p-klorbenzyl, og forbindelsen er i erythro-konfigurasjon. Som nevnt ovenfor er de foretrukne forbindelser av formel I de som foreligger i den venstredreieende form av erythro-konfigurasjon, og har 1R,2S absolutt konfigurasjon.

De antihypertensive forbindelser fremstilt ved foreliggende fremgangsmåte administreres typisk i kombinasjon med en bærer som kan være enten et fast stoff eller en steril parenteral væske. Preparatet kan ta form av tabletter, pulvere, kapsler eller andre doseringsformer særlig egnet for oral inntagelse. Flytende fortynningsmidler anvendes i steril tilstand for parenteral bruk. I alminnelighet gies fremgangsmåteforbindelsene til pasientene i doser på 5-500 mg pr. dag, og fortrinnsvis anvendes de oralt, særlig i oppdelte doser.

En undersøkelse av fremgangsmåteforbindelsenes terapeutiske aktivitet er beskrevet i J. Med. Chem. 13 (1970), s. 1057-61, hvorav det fremgår at de har metaraminol aktivitet uten noen pressorvirkning.

Ifølge oppfinnelsen fremstilles forbindelsene av formel I ved at:

a) en cis-2-oxazolinforbindelse av formelen:



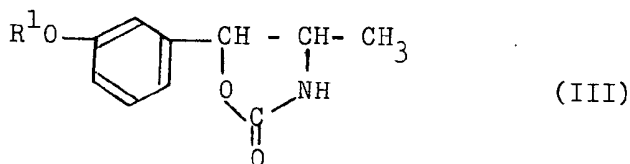
(II)

hvor R^1 er som ovenfor angitt, og R^2 er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen-lavere alkyl, fenyl eller benzyl, underkastes hydrolyse, eller

b) en cis-oxazolidinonforbindelse av formelen:

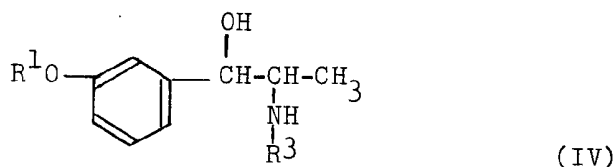
126178

4



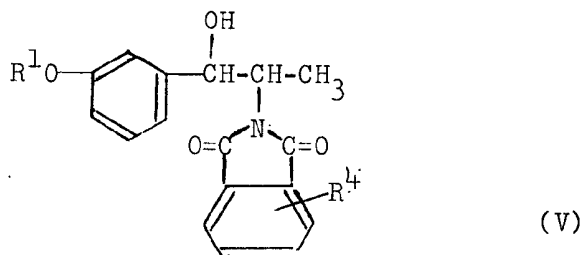
hvor R^1 er som ovenfor angitt, underkastes hydrolyse, eller

c) en forbindelse av formelen:



som er i erythrokonfigurasjon, og hvor R^1 er som ovenfor angitt, og R^3 er aralkyl; aralkyloxycarbonyl, eventuelt substituert med nitro, halogen, alkyl og/eller alkoxy; aralkylcarbonyl eventuelt substituert med nitro, halogen, alkyl og/eller alkoxy; aryloxycarbonyl; N-mono- eller N,N-di-arylamidocarbonyl eventuelt substituert med halogen; lavere alkylsulfonyl; halogen-lavere alkylsulfonyl; fenylsulfonyl eventuelt substituert med nitro, lavere alkyl eller lavere alkoxy; lavere alkylcarbonyloxymethyl; eller benzylcarbonyloxymethyl eventuelt substituert med halogen, lavere alkyl eller lavere alkoxy; underkastes hydrolyse eller katalytisk hydrogenering, eller

d) en forbindelse av formelen:



som er i erythrokonfigurasjon, og hvor R^1 er som ovenfor angitt, og R^4 er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy eller halogen, behandles med hydrazin eller underkastes hydrolyse, og at de erholdte forbindelser eventuelt overføres til et syreaddisjonssalt på i og for seg kjent vis.

De foretrukne forbindelser av formel I fremstilles ved at der anvendes et utgangsmateriale av formel (II), (III), (IV) eller (V) hvor R^1 er m-klorbenzyl eller p-klorbenzyl.

Utgangsforbindelsene av formel II, III, IV og V kan fremstilles fra de tilsvarende m-hydroxyforbindelser ved en hvilken som helst av en rekke forethringsmetoder. Nærværet av den N-blokkerende gruppe tillater dannelsen av den ønskede ether med lite, om overhodet noen, konkurrerende bireaksjon ved nitrogenatomet. Utbyttene er følgelig betraktelig øket og en økonomisk utnyttelse av utgangsmaterialene oppnåes. Ved foreliggende fremgangsmåter avspaltes så de foretrukne N-blokkerende grupper ved bekvemme og selektive metoder. Disse fordeler oppnåes når praktisk talt en hvilken som helst forethringsmetode anvendes, men bruken av et m-halogenbenzyl- eller p-halogenbenzylhalogenid, som kloridet eller bromidet, byr på en enkel, direkte metode. Andre ekvivalente benzylderivater som sulfonsyreesterne illustrert ved tosylatet og mesylatet, kan likeledes anvendes. Alternativt kan passende substituerte fenyldiazomethaner også anvendes. I ethvert tilfelle er det i alminnelighet ønskelig å anvende et overskudd av forethringsreagenset for å få maksimale utbytter.

Forethringsreaksjonen utføres i alminnelighet i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel som ketoner illustrert ved aceton, metylethylketon og metylisobutylketon, og lavere alkanoler f.eks. methanol, ethanol og propanol.

Videre er det ønskelig å utføre reaksjonen i nærvær av en passende base som alkalimetallhydroxydene, -alkoxydene eller -carbonatene, som natrium- og kaliumhydroxyd, natriummethoxyd, kaliumethoxyd, natrium-t-butoxyd og kaliumcarbonat.

Arbeidstemperaturen er ikke særlig kritisk og er vanligvis noe høyere enn værelsetemperatur. I alminnelighet gir temperaturer fra 40°C til 110°C gode resultater.

Det har vist seg at en lang rekke blokkerende grupper er effektive til å tillate selektiv forethring av m-hydroxy-reaktanten. I alminnelighet er disse blokkerende grupper residuer av forbindelser som er istand til å reagere med minst ett av de aktive hydrogenatomer av aminogruppen i forbindelsene I. De foretrukne beskyttelsesgrupper fremgår av forbindelsene av formel II, III, IV og V, som anvendes som utgangsmaterialer ved foreliggende fremgangsmåte.

De beskyttede aminoforbindelser som anvendes ved fremstilling av utgangsmaterialene som anvendes ved foreliggende fremgangsmåte, kan vanligvis fremstilles ved å omsette det frie amin, eller et syreaddisjonssalt derav, med en passende forbindelse som inneholder beskyttelsesgruppen, og som kan omsettes med et aktivt hydrogen for å innføre beskyttelsesgruppen. Dette gjelder særlig aralkyl- og de substituerte carbonyloxymethylgrupper under R^3 . Typisk omsettes et halogenid, syreanhydrid, acylhalogenid eller sulfonylhalogenid svarende til den ønskede R^3 -gruppe som skal innføres, med aminet i et passende oppløsningsmiddel. De anvendte reaksjonsbetingelser og oppløsningsmidler vil i alminnelighet variere avhengig av de anvendte reagenser og reaksjonens natur. Når R^3 -halogenid anvendes som reaktanter hvor R^3 er $-CO \cdot OR^4$ eller $-CO \cdot N(R^4)_2$, hvor R^4 er hydrogen, alkyl, aryl eller aralkyl, eller når reaksjonen er betraktelig eksoterm, foretrekkes imidlertid i alminnelighet temperaturer noe under værelsetemperatur, f.eks. $0-20^\circ C$. Ofte forbedres utbyttene ved eldning ved værelsetemperatur til ca. tilbakeløpstemperaturen for systemet og forhøyede temperaturer av størrelsesorden $50-150^\circ C$ anvendes i alminnelighet. Eldning ved værelsetemperatur kan også anvendes for å bevirke at reaksjonen blir i det vesentlige fullstendig.

Reaksjonen blir, som anført ovenfor, fortrinnsvis utført i nærvær av et passende oppløsningsmiddel. Et organisk oppløsningsmiddel foretrekkes, men vandige systemer kan anvendes når hydrolysen av reagensene er langsom og når vannoppløselige salter av benzyl-alkohol-utgangsmaterialet anvendes. Som organiske oppløsningsmidler kan anvendes ethere som diethylether, tetrahydrofuran, dioxan og lignende, tertiære aminer som triethylamin, pyridin og lignende, dimethylformamid og lignende. Efter at reaksjonen er fullstendig kan produktet skilles fra reaksjonsblandingen ved kjente metoder, renses om ønskes og forethres som tidligere beskrevet.

Representative R^3 -holdige forbindelser av de før nevnte grupper som anvendes i ovenstående reaksjon er benzylklorid, trifenylmethylklorid, carbobenzylklorid, thiocarbobenzylklorid, carbotriklorethoxyklorid, 3-(o-nitrofenyl)-propionylklorid, p-nitrosulfonylklorid, klormethylsulfonylklorid, klormethyl- α -fenylacetat, carbamoylklorid og N,N-difenylcarbamoylklorid. Bromidene kan likeledes anvendes.

Når den beskyttende gruppe er resten av et heterocyclisk system inneholdende aminonitrogenet som et heteroatom, som fthalimido, utføres dannelsen av gruppen bekvemt ved å omsette et passende substituert fthalsyreanhydrid med aminoalkoholen. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i eddiksyre eller ethanol ved forhøyede temperaturer, fortrinnsvis tilbakeløpstemperaturen for systemet. Produktet erholdes i oppløsning og kan fraskilles, renses om ønskes, og forethres som tidligere beskrevet.

Når den beskyttende gruppe er en heterocyclisk gruppe som innbefatter det første og annet carbonatom av propyl-sidekjeden som en del av det cycliske system, kan en slik gruppe dannes ved direkte omsetning av erythroaminoalkoholen med en passende reaktant som en iminoester for å få utgangsmaterialene av formel II og III i cis-formen.

Når således en iminoester anvendes, fåes det tilsvarende 2-oxazolin. Eksempelvis fører anvendelsen av imider av formelen $R^5C=NH$ hvor X er alkoxy, og R^5 er lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen-lavere alkyl, fenyl eller benzyl, til dannelsen av de 2- R^5 -substituerte 2-oxazoliner. Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved forhøyede temperaturer, passende ved tilbakeløpstemperaturen for systemet og i nærvær av et oppløsningsmiddel som en lavere alkanol, særlig ethanol. Produktet kan felles fra oppløsning ved tilsetning av et ikke-oppløsningsmiddel og renses som beskrevet.

På lignende måte fremstilles utgangsmaterialene til cis-2-oxazolidinoner (III) hvor Z-beskyttelsesgruppen er carbonyl, ved å behandle erythro-aminoalkoholen med et organisk carbonat som et alkylcarbonat. Eksempelvis fører anvendelsen av diethylcarbonat til dannelsen av 2-oxazolidinonet direkte. Reaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av en liten mengde base, passende et alkalimetallalkoxyd som natriummethoxyd, og ved forhøyede temperaturer, fortrinnsvis tilbakeløpstemperaturen for systemet. Et oppløsningsmiddel anvendes fortrinnsvis som reaksjonsmedium, idet slike oppløsningsmidler som benzen, toluen og xylen er egnet. Produktet kan fraskilles ved kjente metoder og renses ved omkrystallisasjon fra ethanol-vann om ønskes.

Ifølge oppfinnelsen regenereres aminogruppen ved avspaltning av de beskyttende grupper fra etherforbindelsen. Spaltningen omfatter i alminnelighet behandling av forbindelsene II, III, IV og V med et passende spaltningsmiddel. Flere metoder kan anvendes som angitt i krav 1. Eksempelvis er basisk eller sur hydrolyse i alminnelighet anvendbar. Organiske syrer som eddiksyre, trifluoreddiksyre og mineralsyrer som saltsyre, hydrogenbromid, svovelsyre og fosforsyre, kan anvendes.

Baser som alkalimetallhydroxyder, for eksempel natrium-, kalium- og litiumhydroxyd, ammoniakk eller aminer, alle fortrinnsvis i alkohol-oppløsningsmidler som metanol, ethanol, butanol og amylalkohol, kan også anvendes. Andre systemer innbefatter vandig alkohol alene, kobbertosylat, og kjemiske reaksjoner, som 1) omsetning med hydrazin eller 2) katalytisk hydrogenering over en Raney-nikkel-, ruthenium, rhodium-, platina- eller platinaoxyd-katalysator ved fortrinnsvis atmosfæretrykk opp til $10,5 \text{ kg/cm}^2$, og fortrinnsvis ved $25-110^\circ\text{C}$, helst i et hydrogeneringsoppløsningsmiddel som ethanol, metanol, dimethylformamid, eddiksyre, benzen og xylen.

Oppløsningsmidler av generell anvendbarhet kan også anvendes i avspaltningstrinnet om ønskes. Passende oppløsningsmidler er kloroform, dimethylformamid, vandig ethanol, metanol, isopropanol og amylalkohol.

Ved fremgangsmåten ifølge a), b) og d) avspaltes den beskyttende gruppe effektivt ved sur eller basisk hydrolyse, som beskrevet ovenfor, men fthalimidogruppe i forbindelsene av formel V fjernes fortrinnsvis ved omsetning med hydrazin. Avspaltningstrinnet utføres effektivt over et vidt område av betingelser avhengig av det spesielle system som anvendes. I alminnelighet er imidlertid temperaturer i området fra værelsetemperatur opp til kokepunktet for systemet, og fortrinnsvis fra 50°C til 120°C , egnet.

Når R^3 i formel IV er aralkyl, avspaltes den fortrinnsvis ved sur hydrolyse under anvendelse av f.eks. eddiksyre, trifluoreddiksyre, saltsyre eller hydrogenbromid i et inert oppløsningsmiddel som kloroform.

Når R^3 i formel IV er en carbonylgruppe av formelen $-CO-OR^6$, hvor R^6 er hydrogen, alkyl, aryl eller aralkyl, fjernes denne gruppe fortrinnsvis ved basisk hydrolyse under anvendelse av f.eks. natrium-, kalium eller lithiumhydroxyd i vandig alkohol eller dimethylformamid. Kinolinyloxy-gruppen fjernes også effektivt av kobbertosylat.

Når R^3 i formel IV er en carbonylgruppe av formelen $-CO-R^6$, hvor R^6 er som ovenfor angitt, avspaltes den ved sur eller basisk hydrolyse og er dessuten særlig egnet for katalytisk hydrogenering eller reduksjon med metaller som ovenfor beskrevet.

Når R^3 i formel IV er en carbamoylgruppe av formelen $-CO-N(R^6)$, hvor R^6 er som ovenfor angitt, en esterrest av formelen $-CR^7R^8-O-CO-R^6$, hvor R^6 er som ovenfor angitt, og R^7 og R^8 er hydrogen, alkyl eller aryl, er anvendelsen av ammoniakk og aminer i alkohol særlig virksom skjönt basisk hydrolyse likeledes er nyttig. Disse carbamoylgrupper kan også behandles ved sur hydrolyse.

Når R^3 i formel IV er sulfonfyl av formelen $-SO_2R^6$, hvor R^6 er som ovenfor angitt, og særlig de som bærer alkyl, halogenalkyl, arylhalogenalkyl og nitroaryl, fjernes disse grupper fortrinnsvis med base mens de som bærer halogenaryl, alkaryl, alkoxyaryl eller en heterogruppe, avspaltes fortrinnsvis ved syrehydrolyse eller med natrium i flytende ammoniakk eller amylalkohol.

Efter avspaltning kan de dannede forbindelser I isoleres ved ekstraksjon i et lavtkokende organisk oppløsningsmiddel, fordampning av oppløsningsmidler og omkrystallisasjon. De kan isoleres som syreaddisjonssaltene som f.eks. hydroklorid-, hydrosulfat-, hydrogenmaleat-, fumarat- og mesylat-saltet eller lignende.

Eksempel I

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

Fremstilling av utgangsmateriale

Trinn a.1 Fremstilling av (-)-erythro-m-hydroxy- α -(1-trifenylmethylaminoethyl)-benzylalkohol.

27,9 g (0,10 mol) fast trifenylmethylklorid ble tilsatt i løpet av 15 minutter til en omrørt blanding av 16,7 g (0,10 mol) (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol og 22,2 g (0,22 mol) omdestillert, tørt triethylamin i 300 ml tørr tetrahydrofuran. Etter at tilsetningen var avsluttet ble reaksjonsblandingen omrørt og oppvarmet under tilbaketilbake i 4 timer, helt i en blanding av 300 ml vann og 6,0 g (0,10 mol) iseddik og ekstrahert flere ganger med ethylacetat. Ethylacetatekstraktene ble forenet, vasket med vann, tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet hvorved man fikk (-)-erythro-m-hydroxy- α -(1-trifenylmethylaminoethyl)-benzylalkohol.

Trinn a.2

Racemisk erythro- α -(1-trifenylmethylaminoethyl)-benzylalkohol ble fremstilt på samme måte som i Trinn a.1 fra racemisk erythro- α -(1-aminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol.

Trinn b) Fremstilling av (-)-erythro-m-(m-klorbenzyloxy)- α -(1-trifenylmethylaminoethyl)-benzylalkohol

En blanding av 7,5 g (-)-erythro-m-hydroxy- α -(1-trifenylmethylaminoethyl)-benzylalkohol beholdt ovenfor, 15 g vannfritt kaliumcarbonat og 4,57 g m-klorbenzylbromid i 150 ml aceton ble omrørt under tilbaketilbake i 24 timer. De uoppløselige faste stoffer som ble dannet, ble fjernet ved filtrering og vann ble tilsatt til filtratet for å felle det rå produkt. Omkrystallisasjon fra en ethanol-vannblanding ga ren (-)-erythro- α -(1-trifenylmethylaminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol.

Fremstilling av sluttprodukt1) Fremstilling av erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

En oppløsning av 4,5 g racemisk erythro-m-(m-klorbenzyloxy)- α -(1-trifenylmethylaminoethyl)-benzylalkohol erholdt fra trinn a.2) og b) i 60 ml iseddik ble holdt ved 80°C og reaksjonen ble fulgt ved hjelp av tynnskiktskromatografi. Da fjernelsen av trifenylmethylgruppen var i det vesentlige fullstendig, ble eddiksyre fjernet under redusert trykk og erstattet med 30 ml 5%-ig saltsyre. De syreuoppløselige produkter som var dannet, ble så ekstrahert med ethylacetat. Det vandige ekstrakt ble så gjort alkalisk med overskudd av kaliumcarbonat hvilket førte til dannelsen av en olje. Denne olje ble avkjølt og fikk lov til å krystallisere over natten.

2) Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

(-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol ble erholdt fra (-)-erythro-m-(m-klorbenzyloxy)- α -(1-trifenylmethylaminoethyl)-benzylalkohol ved samme fremgangsmåte som beskrevet under 1) fulgt av overføring av produktet til mesylatsaltet ved behandling derav med en oppløsning av methansulfonsyre i ethanol. Mesylatet ble felt ved forsiktig tilsetning av ethylether. Omkrystallisasjon fra ethanol-ethylether ga rent produkt, sm.p. 117-120°C under spalting, $[\alpha]_D^{25} = 15,2^\circ$ i vann (C = 2,0).

3)

2 g (6,85 mmol) av den racemiske aminoalkohol erholdt under 1) i 20 ml methanol ble tilsatt til en oppløsning av 2,7 g (7,0 mmol) (+)-di-p-toluoyl-L-vinsyre i methanol. Ethylacetat ble så tilsatt og blandingen forsiktig avkjølt. Det faste stoff som ble erholdt, ble omkrystallisert fra isopropanol eller methanol-ethylacetat til konstant smeltepunkt og optisk dreining. Den annen diastereoisomer ble konsentrert i morlutene og ble fraskilt og omkrystallisert på lignende måte. Det rensede tartrat av den venstredreieende form av aminoalkoholen ble suspendert i vann og rystet med en fortynnet natriumhydroxydoppløsning og ethylether inntil oppløsning var fullstendig. Etherekstraktet ble vasket med vann, tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble så oppløst i ethanol og overført til mesylatsaltet med en oppløsning av methansulfonsyre i ethanol. Omkrystallisasjon fra en ethanol-etherblanding

126178

12

ga det rene methansulfonsyresalt av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol.

Eksempel II

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

Fremstilling av utgangsmateriale

Trinn a.1) Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-carbobenzyloxy-aminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol

Til en omrørt oppløsning av 37,5 g (0,118 mol) (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol-(+)-hydrogentartrat (metar-aminolbitartrat) i 300 ml vann ble tilsatt 85 g natriumbicarbonat. Oppløsningen ble avkjølt til 5-10°C og 34 g carbobenzyloxyklorid ble tilsatt dertil dråpevis i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen fikk så lov til å oppvarmes til værelsetemperatur i løpet av 2 timer og ble omrørt ved værelsetemperatur i 15-20 timer. Fast natriumbicarbonat ble tilsatt for å nøytralisere eventuell gjenværende syre. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med 3 x 400 ml ethylacetat, og ekstraktet ble forenet og tørret over vannfritt natriumsulfat. De faste stoffer ble frafiltrert og filtratet inndampet for å få det optisk aktive carbobenzyloxyamid.

Trinn a.2)

Racemisk erythro- α -(1-carbobenzyloxyaminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol ble erholdt på lignende måte ved å gå ut fra racemisk erythro- α -(1-aminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol i trinn a.1).

Trinn b.1) Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-carbobenzyloxy-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

En blanding av 7,5 g (-)-erythro- α -(1-carbobenzyloxyaminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol erholdt i trinn a.1), 15 g vannfritt kaliumcarbonat og 6,15 g m-klorbenzylbromid i 200 ml aceton ble omrørt i 24 timer under tilbakelöp. Derefter ble blandingen avkjølt og filtrert fri for uorganisk materiale og det meste av acetonoppløsningsmidlet ble fjernet under nedsatt trykk. Residuet ble tatt opp i vann og det faste stoff som ble dannet, ble frafiltrert og tørret hvilket ga (-)-erythro- α -(1-carbobenzyloxyaminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol.

Trinn b.2)

Racemisk erythro- α -(1-carbobenzyloxyaminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol ble erholdt på samme måte ved å gå ut fra racemisk erythro- α -(1-carbobenzyloxyaminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol i ovenstående fremgangsmåte.

Fremstilling av sluttprodukt1) Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol.

En oppløsning av 4,24 g (0,010 mol) (-)-erythro- α -(1-carbobenzyloxyaminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol og 2,8 g kaliumhydroxyd i 50 ml n-butanol ble oppvarmet i 24 timer under tilbakeløp og derpå konsentrert under nedsatt trykk for å fjerne det meste av butanolen. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med 3 x 50 ml ethylacetat. Ethylacetatekstraktene ble forenet, tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet hvorved man fikk en olje. Oljen ble oppløst i ethanol og behandlet med 1,5 g maleinsyre for å danne hydrogenmaleatsaltet. Saltet ble felt ved tilsetning av ethylether til blandingen og ble derpå omkrystallisert fra ethanol-ethylether for å få rent (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol-hydrogenmaleatsalt, sm.p. 155,8-157,5°C under spaltning, $[\alpha]_D^{25} = 21^\circ$ methanol (c=2,0).

2)

Racemisk erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol ble erholdt på samme måte ved hydrolyse av racemisk erythro- α -(1-carbobenzyloxyamino)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol.

3 Spaltning av racemisk erythro- α -(1-carbobenzyloxyaminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

En blanding av 8,5 g (0,020 mol) racemisk erythro- α -(1-carbobenzyloxyaminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol erholdt under 2) og 3,7 g (0,025 mol) fthalsyreanhydrid i 50 ml tørr pyridin ble omrørt i 14 timer ved 20-25°C og derpå oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Blandingens temperatur var fremdeles varm helt i en blanding av 100 g is og 25 ml konsentrert saltsyre. Da isen var smeltet, ble hydrogenfthalatesteren ekstrahert i kloroform og ekstraktet vasket med vann, tørret med vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet. Det rå produkt ble rensset ved omkrystallisering fra en methanol-vannblanding.

En oppløsning av 4,0 g racemisk hydrogenfthalatester i aceton ble behandlet med et overskudd av pulverisert vannfri brucin og oppløsningen ble oppvarmet inntil den var klar. Ved avkjøling krystalliserte det nesten rene brucinsalt og ble fjernet ved filtrering. Saltet ble renset ved omkrystallisasjon fra aceton. Opparbeidelse av morlutene ga den annen diastereoisomer som ble omkrystallisert på tilsvarende måte.

Brucinsaltet ble spaltet med fortynnet saltsyre og hydrogenfthalatet hydrolysert med 10%-ig natriumhydroxyd og ethanol ved 20-25°C for å få (-)-erythro- α -(1-carbobenzyloxyaminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol.

Eksempel III

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

Fremstilling av utgangsmateriale

Trinn a) Fremstilling av (-)-erythro-N-[1-hydroxy-1-(m-hydroxy-fenyl)-2-propyl]-3-(o-nitrofenyl)-propionamid

En oppløsning av 16,7 g (0,10 mol) (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol og 21,4 g (0,10 mol) 3-(o-nitrofenyl)-propionylklorid i 100 ml vannfri pyridin ble oppvarmet først ved 50°C i 2 timer og fikk derpå lov til å stå ved 20-25°C i 18 timer. Pyridinet ble fjernet under nedsatt trykk og residuet triturert med natriumbicarbonatoppløsning inntil hydrolyse av uomsatt syreklorid var fullstendig. Den vann-uoppløselige olje som var tilbake, ble ekstrahert i ethylacetat, tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet. Amidet ble omkrystallisert fra en ethylacetat-hexanblanding.

Trinn b) Fremstilling av (-)-erythro-N-(1-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-1-hydroxy-2-propyl)-3-(o-nitrofenyl)-propionamid

En blanding av 6,8 g (-)-erythro-N-(1-hydroxy-1-[m-hydroxy-fenyl]-2-propyl)-3-(o-nitrofenyl)-propionamid erholdt i trinn a), 10 g vannfritt kaliumcarbonat og 4,1 g p-klorbenzylbromid i 200 ml tørr aceton ble omrørt i 20 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling ble vann tilsatt og amid-etheren fjernet ved filtrering. Produktet ble tørret i en vakuumovn ved 50°C og omkrystallisert fra en ethanol-vannblanding.

Fremstilling av sluttprodukt1) Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

En blanding av 2,34 g (0,0050 mol) (-)-erythro-N-(1-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-1-hydroxy-2-propyl)-3-o-nitrofenyl)-propionamid, 10 ml 20%-ig vandig natriumhydroxydoppløsning og 50 ml 95%-ig ethanol ble oppvarmet til tilbakelöp. Varmekilden ble så fjernet og tilsammen 1,5 g zinkstöv ble tilsatt i små porsjoner i løpet av 30 minutter. Etter at tilsetningen av zinkstövet var avsluttet, ble blandingen omrørt under tilbakelöp i 1 time og ble derpå filt - rert. Det frafiltrerte faste stoff ble vasket med varm ethanol, vaskingene og filtratene ble forenet, inndampet og ekstrahert med ethylacetat. Inndampning av de forenede ethylacetatekstrakter ga en olje som ble overført til mesylatsaltet som beskrevet i eksempel I for rensning. Omkrystallisasjon fra en ethanol-ethyletherblanding ga rent (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol-mesylat, sm.p. 193,5-195,5°C under spaltning, $[\alpha]_D^{25} = -19,0^0$ vann (C=2,0).

2) Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

En blanding av 2,34 g (0,0050 mol) (-)-erythro-N-(1-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-1-hydroxy-2-propyl)-3-(o-nitrofenyl)-propionamid og 5,0 g av en Raney-nikkelkatalysator i 75 ml absolutt ethanol ble hydrogenert ved 20-25°C og et begynnelsestrykk på 3,16 kg/cm² inntil tre ekvivalenter hydrogen var tatt opp. Etter fjernelse av katalysatoren ved filtrering ble det meste av ethanolen fjernet under nedsatt trykk. Residuet ble opplöst i 1 ethylacetat som så ble vasket tre ganger med 10%-ig saltsyre. Syreekstraktene ble forenet, gjort alkalisk med 10%-ig natriumhydroxydoppløsning og produktet ble ekstrahert i ethylacetat. Inndampning av ethylacetatekstraktet ga en olje som ble overført til methansulfonsyresaltet som beskrevet i eksempel I for rensning.

Eksempel IVFremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkoholFremstilling av utgangsmaterialeTrinn a) Fremstilling av (-)-erythro-1,1-difenyl-3-(1-hydroxy-1-[m-hydroxyfenyl]-2-propyl)-urea

23,2 g (0,10 mol) difenylcarbamyloxyklorid ble tilsatt i flere porsjoner til en kald omrørt blanding av 16,7 g (0,10 mol) (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol i 100 ml pyridin. Etter at tilsetningen var avsluttet fikk blandingen lov til å oppvarmes til værelsetemperatur og ble omrørt ved 25-30°C i 20 timer. Pyridinet ble så fjernet under nedsatt trykk ved 30-40°C og residuet tatt opp i fortynnet saltsyre. Blandingene ble ekstrahert med ethylacetat og ekstraktene vasket godt med vann, tørret over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert for å få difenylureaforbindelsen.

Trinn b) Fremstilling av (-)-erythro-3-(1-[m-klorbenzyloxy]-fenyl)-1-hydroxy-2-propyl)-1,1-difenylurea

10 g kaliumcarbonat ble tilsatt i små porsjoner i løpet av 2 timer til en omrørt oppløsning av 5,0 g (0,0244 mol) m-klorbenzylbromid og 8,85 g (0,0244 mol) (-)-erythro-1,1-difenyl-3-(1-hydroxy-1-[m-hydroxyfenyl]-2-propyl)-urea erholdt i trinn a) i 100 ml aceton under tilbaketrekning. Etter at tilsetningen var avsluttet ble blandingen omrørt under tilbaketrekning i 10 timer. Deretter ble aceton fjernet under nedsatt trykk og residuet ble ekstrahert med 3 x 50 ml ethylacetat som så ble forenet. De forenede ethylacetatekstrakter ble tørret over natriumsulfat, filtrert og inndampet for å få etheren.

Fremstilling av sluttproduktFremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

En oppløsning av 4,6 g (9,45 mmol) (-)-erythro-3-(1-[m-klorbenzyloxy]-fenyl)-1-hydroxy-2-propyl)-1,1-difenylurea, 10 ml 10%-ig natriumhydroxydoppløsning og 50 ml ethanol ble oppvarmet under tilbaketrekning i 10 timer. Ethanol ble fjernet under nedsatt trykk og vann ble tilsatt til residuet. Blandingene ble så ekstrahert med ethylacetat og ekstraktene forenet, vasket med vann, filtrert og inndampet. Residuet ble tatt opp i en liten mengde absolutt

ethanol, filtrert fri for små mengder av uoppløselig fast stoff, behandlet med methansulfonsyre og oppløsningen fortynnet med ethylether. Det krystallinske faste stoff ble omkrystallisert fra ethanol-ethylether hvilket ga (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol-mesylat, smeltepunkt 117-120°C under spaltning, $[\alpha]_D^{25} = -15,2^\circ$ vann (C=2,0).

Eksempel V

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

Fremstilling av utgangsmateriale

Trinn a) Fremstilling av (-)-erythro-N-(1-hydroxy-1-[m-hydroxy-fenyl]-2-propyl)-1-klormethansulfonamid

En oppløsning av 16,7 g (0,10 mol) (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol og 14,9 g (0,10 mol) 1-klormethansulfonyl-klorid i 100 ml pyridin fikk lov til å stå ved værelsetemperatur i 3 dager. Vann ble så tilsatt til den eldede blanding og den vandige oppløsning ble dekantert fra en gummi som ble dannet. Gummien ble triturerert først med vann og derpå kort med fortynnet saltsyre. Den ble oppløst i ethylacetat, tørret over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet for å få produktet.

Trinn b) Fremstilling av (-)-erythro-N-(1-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-1-hydroxy-2-propyl)-1-klormethansulfonamid

Til en omrørt blanding av 6,84 g (0,0244 mol) 1-klormethansulfonamid erholdt i trinn a) og 15 g vannfritt kaliumcarbonat i 150 ml tørr aceton ble tilsatt 5,0 g (0,0244 mol) p-klorbenzylbromid. Blandingen ble så omrørt under tilbakesløp i 24 timer og vann ble så tilsatt for å fylle produktet. Omkrystallisering ble utført fra ethanol-vann for å få produktet.

Fremstilling av sluttprodukt

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

Optisk aktivt erythro-N-(1-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-1-hydroxy-2-propyl)-1-klormethansulfonamid, erholdt i trinn b), 2,48 g (0,020 mol) og 10 ml 20%-ig natriumhydroxyd i 50 ml 95%-ig ethanol ble oppvarmet under tilbakesløp i 24 timer. Derefter ble det meste av ethanolen fjernet under nedsatt trykk og erstattet med vann. Produktet ble ekstrahert i 100 ml ethylether. Etherekstrakt-

et ble vasket med vann, tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet hvilket ga en olje. Oljen ble oppløst i en minimal mengde absolutt ethanol, behandlet med en oppløsning av methansulfonsyre i absolutt ethanol og mesylatsaltet felt med ethylether. Mesylatsaltet av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol ble omkrystalliser fra en ethanol-ethylether-blanding til et smeltepunkt på 193,5-195,5°C under spaltning, $[\alpha]_D^{25} = -19,2^\circ$ vann (C=2,0).

Eksempel VI

Fremstilling av erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

Fremstilling av utgangsmateriale

Trinn a) Fremstilling av erythro-m-hydroxy- α -(1-pivaloyloxy-methylaminoethyl)-benzylalkohol

3,2 ml klormethylpivalat ble tilsatt til en omrørt suspensjon av 3,5 g (0,021 mol) racemisk erythro- α -(1-aminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol og 2,90 g (0,021 mol) vannfritt kaliumcarbonat i 150 ml tørt dimethylformamid. Blandingen ble omrørt ved 25°C i 15 dager og filtrert. Filtratet ble inndampet under nedsatt trykk, residuet trituret med en liten mengde ethylacetat og hexan og det faste pivaloyl-produkt fjernet ved filtrering.

Trinn b) Fremstilling av erythro-m-(p-klorbenzyloxy)- α -(1-pivaloyloxymethylaminoethyl)-benzylalkohol

En blanding av 5,0 g (0,0244 mol) p-klorbenzylbromid, 6,86 g (0,0244 mol) racemisk erythro-m-hydroxy- α -(1-pivaloyloxymethylaminoethyl)-benzylalkohol erholdt i trinn a) og 15 g vannfritt kaliumcarbonat i 150 ml aceton ble omrørt under tilbakesløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, filtrert og inndampet hvilket ga p-klorbenzyloxy-ethylether som en olje som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

Fremstilling av sluttprodukt

1) Fremstilling av erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

En oppløsning av 2,1 g (5,2 mmol) erythro-m-(p-klorbenzyloxy)- α -(1-pivaloyloxymethylaminoethyl)-benzylalkohol erholdt i trinn b), 10 ml 10%-ig natriumhydroxydoppløsning og 50 ml ethanol ble oppvarmet under tilbakesløp i 10 timer. Derefter ble ethanol fjernet

under nedsatt trykk og erstattet med vann. Produktet ble ekstrahert i 3 x 50 ml ethylacetat, og ethylacetatekstraktene ble forenet, vasket med vann, tørret, filtrert og inndampet. Residuet ble tatt opp i en liten mengde absolutt ethanol, behandlet med methansulfonsyre og fortynnet med ethylether. Det frafiltrerte faste stoff ble omkrystallisert fra en ethanol-ethyletherblanding hvilket ga erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkoholmesylat.

2) Fremstilling av erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

En oppløsning av 1,05 g (2,6 mmol) erythro-m-(p-klorbenzyloxy)- α -(1-pivaloyloxymethylaminoethyl)-benzylalkohol i 50 ml methanol mettet med ammoniakk fikk lov til å stå ved 25°C i 24 timer. Etter inndampning under nedsatt trykk ble residuet oppløst i ethylacetat som så ble vasket med 10%-ig saltsyre. Syreekstraktene ble gjort alkalisk med 10%-ig natriumhydroxydoppløsning og produktet ble ekstrahert i ethylacetat. Inndampning av ethylacetatekstraktet ga en olje som ble overført til methansulfonsyresaltet som beskrevet under 1). Spaltning av et hvilket som helst av produktene erholdt i trinnene a) og b) ovenfor kan utføres under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 2, trinn b) for å få den venstredreie form av produktet.

Eksempel VII

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

Fremstilling av utgangsmateriale

Trinn a) Fremstilling av (-)-erythro-m-hydroxy- α -(1-ftalimidoethyl)-benzylalkohol

En oppløsning av 33,4 g (0,020 mol) (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol og 29,6 g (0,020 mol) ftalsyreanhydrid i 300 ml iseddik ble oppvarmet under tilbakeløp i 24 timer. Blandingen ble så inndampet under nedsatt trykk og vann ble tilsatt. Den dannede olje ble ekstrahert i 300 ml ethylacetat. Ethylacetatekstraktet ble vasket først med fortynnet saltsyre, derpå vann, derpå fortynnet natriumcarbonatoppløsning og tilslutt med vann og tørret over vannfritt magnesiumsulfat. Det ble så filtrert og inndampet. Omkrystallisasjon fra methanol-vann ga det optisk aktive ftalimid.

Racemisk erythro-m-hydroxy- α -(1-fthalimidoethyl)-benzylalkohol ble erholdt ved denne fremgangsmåte fra racemisk erythro- α -(1-aminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol.

Trinn b.1) Fremstilling av erythro-m-(m-klorbenzyloxy)- α -(1-fthalimidoethyl)-benzylalkohol

En blanding av 3,6 g (0,0121 mol) racemisk erythro-m-hydroxy- α -(1-fthalimidoethyl)-benzylalkohol, 10 g vannfritt kaliumcarbonat og 2,5 g (0,0121 mol) m-klorbenzylbromid i 100 ml tørr aceton ble omrørt under tilbakesløp i 24 timer. Derefter ble reaksjonsblandingen avkjølt og fortynnet med vann. Natriumhydroxyd ble tilsatt for å innstille pH på ca. 9-10 og i det vesentlige ren racemisk fthalimidoether ble fjernet ved filtrering.

Trinn b.2) Fremstilling av erythro-m-(m-klorbenzyloxy)- α -(1-fthalimidoethyl)-benzylalkohol

Til en oppløsning av 1,4 g kaliumhydroxyd i 100 ml 95%-ig ethanol ble tilsatt 7,2 g (0,0242 mol) racemisk erythro-1-hydroxy- α -(1-fthalimidoethyl)-benzylalkohol. Oppløsningen ble omrørt ved 25°C i 1 time før tilsetning av 7,2 g (0,025 mol) av m-klorbenzylesteren av p-toluensulfonsyre. Etter omrøring under tilbakesløp i 10 timer ble ethanolen fjernet under nedsatt trykk. Vann ble tilsatt til residuet og erythro-m-(m-klorbenzyloxy)- α -(1-fthalimidoethyl)-benzylalkohol ble fjernet ved filtrering. Etter tørking i en vakuumovn ble produktet rensset ved omkrystallisasjon fra en ethanol-vannblanding.

Trinn c) Spaltning av racemisk erythro-m-(m-klorbenzyloxy)- α -(1-fthalimidoethyl)-benzylalkohol

En blanding av 5,0 g (11,8 mmol) racemisk fthalimidoether og 1,78 g (12,0 mmol) fthalsyreanhydrid i 25 ml tørr pyridin ble oppvarmet ved 90-100°C i 1 time og tillatt å avkjøle. Residuet ble blandet med 50 ml 10%-ig saltsyre, omrørt godt og avkjølt. Krystallisasjon ble bevirket ved skrapning eller podning. Rått hydrogenfthalat ble fjernet ved filtrering og tørret ved 60°C i en vakuumovn.

En oppløsning av hydrogenfthalat i 50 ml aceton ble oppvarmet og 4,8 g vannfritt brucin ble tilsatt. Ved avkjøling utskiltes brucinsaltet som et krystallinsk fast stoff. Den annen diastereoisomer ble erholdt fra morlutene på lignende måte. Spaltning av

det omkrystalliserte brucinsalt med 10%-ig saltsyre ga optisk aktivt hydrogenfthalat. En blanding av det optisk aktive hydrogenfthalat, 20 ml 10%-ig natriumhydroxydoppløsning og 60 ml ethanol ble omrørt ved 25°C i 24 timer. Vann ble så tilsatt for å felle den optisk aktive fthalamidoalkohol.

Fremstilling av sluttprodukt

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

En oppløsning av 4,22 g (0,010 mol) av den optisk aktive fthalamidoforbindelse erholdt ovenfor og 0,5 g 64%-ig hydrazin-vannoppløsning i 50 ml ethanol ble omrørt i 2 timer under tilbakeløp. Vann ble så tilsatt og pH innstilt på 1 med konsentrert saltsyre. Det meste av ethanolen ble fjernet under vakuum. Den vandige oppløsning ble gjort alkalisk med 10%-ig natriumhydroxyd og en olje ble erholdt. Den frigjorte olje ble ekstrahert i ethylether som så ble vasket med vann, tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble oppløst i ethanol og overført til mesylatsaltet med en oppløsning av methansulfonsyre i ethanol. Omkrystallisasjon fra en ethanol-etherblanding ga det rene mesylatsalt av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol; sm.p. 117-120°C under spaltning, $[\alpha]_D^{25} = -15,2^\circ$ vann (C=2,0).

Eksempel VIII

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

Fremstilling av utgangsmateriale

Trinn a) cis-5-(m-hydroxyfenyl)-4-methyl-2-fenyl-2-oxazolin

En oppløsning av 16,7 g (0,10 mol) (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol og 14,9 g (0,10 mol) ethyliminobenzoat i 100 ml ethanol ble oppvarmet under tilbakeløp i 4 timer. Vann ble tilsatt forsiktig til den varme oppløsning og efter avkjøling utfeltes det optisk aktive oxazolin. Produktet ble fjernet ved filtrering og renses ved omkrystallisasjon fra ethanol-vann.

Omsetning av ethyliminobenzoat med racemisk erythro- α -(1-aminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol på samme måte ga racemisk cis-5-(m-hydroxyfenyl)-4-methyl-2-fenyl-2-oxazolin.

Trinn b) Fremstilling av cis-5-(m-[p-klorbenzyloxy]-fenyl)-4-methyl-2-fenyl-2-oxazolin

En blanding av 5,0 g (0,020 mol) optisk aktiv cis-5-(m-hydroxy-fenyl)-4-methyl-2-fenyl-2-oxazolin erholdt i trinn a), 10 g vannfritt kaliumcarbonat og 4,1 g (0,020 mol) p-klorbenzylbromid i 200 ml aceton ble omrørt i 24 timer under tilbakelöp. De uorganiske salter ble fjernet ved filtrering. Derefter ble acetonet fjernet under nedsatt trykk og residuet ble omkrystallisert fra en ethylacetat-hexanblanding for å få cis-5-(m-[p-klorbenzyloxy]-fenyl)-4-methyl-2-fenyl-2-oxazolin.

Fremstilling av sluttprodukt

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

En blanding av 4,8 g optisk aktiv cis-5-(m-[p-klorbenzyloxy]-fenyl)-4-methyl-2-fenyl-2-oxazolin erholdt i trinn b) og 100 ml 3N saltsyre ble omrørt ved 100°C inntil opplösning var fullstendig. Opplösningen ble inndampet til tørrhet under nedsatt trykk og 50 ml vann ble tilsatt. Opplösningen ble så gjeninndampet. Hydrolysen ble gjort fullstendig ved tilsetning av 20 ml 10%-ig natriumhydroxyd og 100 ml ethanol og oppvarming under tilbakelöp i 20 timer. Ethanol ble fjernet fullstendig under nedsatt trykk ved 50-60°C og erstattet med vann. Produktet ble ekstrahert i 2 x 50 ml ethylacetat. Ethylacetatekstraktene ble forenet, tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet hvilket ga en olje. Det rå produkt ble opplöst i ethanol, behandlet med maleinsyre og fortynnet med ethylacetat hvilket ga hydrogenmaleatsaltet av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol. Omkrystallisasjon fra ethanol-ethylether ga et rent produkt med smeltepunkt 165,2-167,2°C, $[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$ methanol (C=2,0), analyse: funnet C 58,80; H 5,34; N 3,38; teoretisk C 58,89; H 5,43; N 3,43.

Eksempel IX

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

Fremstilling av utgangsmateriale

Trinn a) Fremstilling av cis-5-(m-hydroxyfenyl)-4-methyl-2-oxazolidinon

En blanding av 8,9 g (0,0533 mol) (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-

m-hydroxybenzylalkohol, 6,5 g (0,055 mol) diethylcarbonat, 0,27 g (5 mmol) natriummethoxyd og 100 ml toluen ble oppvarmet under en Vigreux-destillasjonskolonne ved et høyt tilbakeløpsforhold inntil ethanol opphørte å destillere av. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, ekstrahert med fortynnet saltsyre, vasket med vann, tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet hvilket ga det optisk aktive cis-oxazolidinon. Produktet ble rensset ved omkrystallisasjon fra en alkohol-vannblanding.

Racemisk cis-5-(m-hydroxyfenyl)-4-methyl-2-oxazolidinon ble erholdt ved å gå ut fra en racemisk erythro- α -(1-aminoethyl)-m-hydroxybenzylalkohol.

Trinn b.1) Fremstilling av cis-5-(m-[p-klorbenzyloxy]-fenyl)-4-methyl-2-oxazolidinon

Racemisk og optisk aktiv cis-5-(m-hydroxyfenyl)-4-methyl-2-oxazolidinon ble overført til p-klorbenzyletherne ved omsetning med p-klorbenzylbromid som beskrevet for forethringen av cis-5-(m-hydroxyfenyl)-4-methyl-2-fenyl-2-oxazolin i Eksempel VIII, trinn b). Produktet ble rensset ved omkrystallisasjon fra en alkohol-vannblanding.

Trinn b.2) Fremstilling av cis-5-(m-[p-klorbenzyloxy]-fenyl)-4-methyl-2-oxazolidinon

En oppløsning av 1,6 g (0,0105 mol) p-klorfenyldiazomethan i 15 ml ethylether ble tilsatt til en oppløsning av 1,93 g (0,010 mol) cis-5-(m-hydroxyfenyl)-4-methyl-2-oxazolidinon i 25 ml tørr methanol. Etter henstand ved 20-25°C i 2 dager ble oppløsningsmidlene fjernet under nedsatt trykk og residuet ble omkrystallisert fra ethanol-vann hvilket ga cis-5-(m-[p-klorbenzyloxy]-fenyl)-4-methyl-2-oxazolidinon.

Fremstilling av sluttprodukt

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

En oppløsning av 3,18 g (0,010 mol) optisk aktiv cis-5-(m-[p-klorbenzyloxy]-fenyl)-4-methyl-2-oxazolidinon og 10 ml 20%-ig natriumhydroxydoppløsning i 100 ml propanol ble oppvarmet under tilbakeløp i 24 timer. Propanolen ble fullstendig fjernet under nedsatt trykk og ved 50-60°C og erstattet med vann. Produktet ble ekstrahert i 2 x 50 ml ethylacetat. Ethylacetatekstraktene ble

forenet, tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet til en olje. Det rå produkt ble oppløst i ethanol, behandlet med maleinsyre og fortynnet med ethylacetat hvilket ga hydrogenmaleatsaltet av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol. Omkrystallisasjon fra ethanol-ethylether ga et rent produkt.

Ved å følge fremgangsmåtene i foregående eksempler og anvende den passende ethersubstituent istedenfor m-klorbenzyloxygruppen, ble følgende forbindelser fremstilt:

(-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-fluorbenzyloxy)-benzylalkoholhydrogenmaleatsalt, sm.p. 137,0-139,5°C., $[\alpha]_D^{25} = -20,7^\circ$ methanol (C=2,0), analyse: funnet C 61,34; H 5,52; N 3,58; teoretisk C 61,37; H 5,66; N 3,57.

(-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkoholmesylatsalt, sm.p. 193,5-195,5°C., $[\alpha]_D^{25} = -19,5^\circ$ vann (C=2,0), analyse: funnet C 52,82; H 5,63; Cl 8,98; teoretisk C 52,64; H 5,77; Cl 9,14.

Ved å følge fremgangsmåtene i ovenstående eksempler, fåes tilsvarende resultater når ekvivalente mengder av de følgende reagenser anvendes istedenfor det angitte materiale: saltsyre eller trifluoreddiksyre istedenfor eddiksyre i eksempel I, 1), natriumhydroxyd i methanol istedenfor kaliumhydroxyd i butanol i eksempel II, 1), kaliumhydroxyd i butanol istedenfor natriumhydroxyd i ethanol i Eksempel V, og rhodium eller ruthenium istedenfor Raney-nikkel i Eksempel III, 2).

Eksempel X

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

Fremstilling av utgangsmaterialer

Trinn a) Fremstilling av m-(p-klorbenzyloxy)-benzaldehyd

En blanding av 36,1 g (0,296 mol) m-hydroxybenzaldehyd, 55,3 g (0,40 mol) vannfritt kaliumcarbonat og 2 g natriumjodid i 200 ml ethanol og 10 ml vann ble oppvarmet under tilbakesløp og omrøring. 66,6 g (0,32 mol) p-klorbenzylbromid ble tilsatt i løpet av 45 minutter, og blandingen ble omrørt under tilbakesløp i ytterligere 5 timer. Reaksjonsblandingen ble så konsentrert under nedsatt trykk, og residuet ble oppløst i 250 ml vann og 250 ml ethylether. Ether-

skiktet ble fraskilt, vasket efter hverandre med vann, 5%-ig vandig natriumhydroxyd og vann, tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Destillasjon av residuet gjennom en kort Vigreux-kolonne ga praktisk talt rent m-(p-klorbenzyloxy)-benzaldehyd.

Trinn b) Fremstilling av cis-m-(p-klorbenzyloxy)-propenylbenzen

En oppløsning av natriumamid ble fremstilt fra 6,7 g (0,29 mol) natrium og 1 liter flytende ammoniakk. Til denne oppløsning ble tilsatt 97,3 g (0,26 mol) trifenyl-ethyl-fosfoniumbromid. Denne blanding ble omrørt i 2 timer, hvorefter ammoniakken fikk lov til å fordampe. 400 ml benzen ble langsomt tilsatt til residuet, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer, derpå avkjølt til 0°C. En oppløsning av 33,4 g (0,135 mol) m-(p-klorbenzyloxy)-benzaldehyd i benzen ble langsomt tilsatt under omrøring mens reaksjonsblandingen ble holdt ved 0°C. Da tilsetningen var avsluttet, fikk blandingen lov til å oppvarmes til 20 - 30°C og ble holdt ved denne temperatur i 3 timer for å fullstendiggjøre omsetningen. Benzenoppløsningen ble filtrert, vasket med vann, tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet. Destillasjon av det oljeaktige residuum under nedsatt trykk ga i det vesentlige ren cis-m-(p-klorbenzyloxy)-propenylbenzen.

Trinn c) Fremstilling av threo- α -(1-bromethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

Til en oppløsning av 12,9 g (0,050 mol) cis-m-(p-klorbenzyloxy)-propenylbenzen i 200 ml aceton og 20 ml vann ble tilsatt i portjoner 20,7 g (0,150 mol) N-bromacetamid. Blandingen ble omrørt ved 20 - 25°C i 24 timer, og ble så oppvarmet til 50°C og holdt ved denne temperatur i ytterligere 2 timer. Det meste av acetonet ble fjernet under nedsatt trykk og residuet tatt opp i ethylether. Etherekstraktet ble tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet under nedsatt trykk, hvilket ga rå threo- α -(1-bromethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol.

Trinn d) Fremstilling av cis-1-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-1,2-epoxypropan

En oppløsning av 0,15 mol kaliumhydroxyd i 75 ml 95%-ig ethanol ble tilsatt til en oppløsning av 35,6 g (0,10 mol) threo- α -(1-bromethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol i 200 ml 95%-ig ethanol ved 25°C. Oppløsningen ble omrørt over natten ved værelsetempera-

tur, 500 ml vann ble tilsatt og oxydet ekstrahert i 3 x 100 ml ethylether. De forenede etherekstrakter ble vasket med vann, tørret over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet for å få cis-epoxydet.

Trinn e) Fremstilling av threo- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

En oppløsning av 2,75 g (0,010 mol) cis-1-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-1,2-epoxypropan i 25 ml absolutt ethanol ble mettet med ammoniakk ved 0°C og tillatt å oppvarmes langsomt til 20°C i et lukket system. Det ble så oppvarmet til 100°C i 8 timer i et lukket system, hvorefter overskudd av ammoniakk og ethanol ble fjernet under nedsatt trykk og residuet ble ekstrahert med ethylether. Efter tørking over vannfritt natriumsulfat ble etheroppløsningen filtrert, inndampet og residuet oppløst i 10 ml ethanol inneholdende 1,0 g maleinsyre. Tilsetning av ethylether ga i det vesentlige rent threo- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol-hydrogenmaleat, som ble spaltet ved behandling med base for å regenerere det frie amin.

Trinn f) Fremstilling av threo- α -(1-acetamidoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

5,0 g threo- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol ble tilsatt til en oppløsning av 15 g natriumbicarbonat i 50 ml vann. Blandingen ble avkjølt til 5 - 10°C, 7 g eddiksyreanhydrid ble tilsatt langsomt i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble så omrørt ved 20 - 30°C i 20 timer, og det rå produkt ble isolert ved ekstraksjon med ethylacetat. Ekstraktet ble konsentrert til en sirup hvortil ble tilsatt 10 ml 10%-ig natriumhydroxydoppløsning og 10 ml methanol. Blandingen ble omrørt ved 20°C i 24 timer og avkjølt i et isbad, og derpå ble fortynnet saltsyre tilsatt for å felle threo- α -(1-acetamidoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol.

Trinn g) Fremstilling av cis-2,4-dimethyl-5-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-2-oxazolin

Amidet fra trinn f) ble tilsatt i fire porsjoner i løpet av en halv time til 40 ml thionylklorid i et isbad. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 25°C i løpet av tre timer og ble derpå omrørt ved 40 - 45°C i 15 minutter. Blandingen ble inndampet under nedsatt trykk ved 30 - 35°C, derpå ble benzen tilsatt, og blandingen ble igjen konsentrert. Residuet bestående hovedsakelig av 2,4-

dimethyl-5-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-2-oxazolin kan anvendes direkte i det neste hydrolysetrinn, dvs. oxazolinet behøver ikke å isoleres og renses ytterligere.

Fremstilling av sluttprodukt

Fremstilling av erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyl-oxy)-benzylalkohol

50 ml 2N saltsyre ble tilsatt til residuet fra trinn g), og blandingen ble oppvarmet ved 70 - 80°C i 1 time. Oppløsningen ble inndampet under nedsatt trykk, og residuet ble oppløst i 30 ml vann hvortil ble tilsatt kaliumcarbonat i overskudd. Produktet ble ekstrahert med ethylacetat, og det organiske ekstrakt ble tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet. Det rå produkt ble oppløst i ethanol, og behandlet med maleinsyre fulgt av ethyl-ether for å få det praktisk talt rene hydrogenmaleatsalt av erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol. Hydrogenmaleatsaltet ble spaltet ved behandling med fortynnet base for å regenerere det frie amin.

Isolering av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

2 g (6,85 mmol) av den racemiske erythro-aminoalkohol fra trinn h) i 20 ml metanol ble tilsatt til en oppløsning av 2,7 g (7,0 mmol) (+)-di-p-toluoyl-L-vinsyre i metanol. Tilsetning av ethylacetat og forsiktig avkjøling ga et fast stoff som ble omkrystallisert fra isopropanol eller metanol-ethylacetat til konstant smeltepunkt og optisk dreining. Morlutene inneholdende den annen diastereoisomer, ble inndampet for å få et fast stoff som ble omkrystallisert på lignende måte.

Det rensede tetratsalt av den venstredreie aminoalkohol ble suspendert i vann og rystet med en fortynnet natriumhydroxydoppløsning og ethylether inntil oppløsning var fullstendig. Etherskiktet ble vasket med vann, tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet. Residuet ble oppløst i ethanol og behandlet med ethanolisk methansulfonsyre for å danne mesylatsaltet. Omkrystallisasjon fra ethanol-ether ga det rene mesylatsalt av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol som smeltet under spaltning ved 193,5 - 195,5°C, $[\alpha]_D^{25} = -19,5^\circ$ vann (c = 2,0); analyse: funnet C 52,82; H 5,63; Cl 8,98; teoretisk: C 52,64;

H 5,72; Cl 9,14.

Ved å erstatte methansulfonsyren med en ekvivalent maleinsyre dannes hydrogenmaleatsaltet av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol, som smeltet ved 165,2 - 167,2°C, $[\alpha]_D^{25} = -19^\circ$ methanol (c = 2,0); analyse funnet: C 58,80, H 5,34, N 3,38; teoretisk: C 58,89, H 5,43, N 3,43.

På lignende måte fåes ved anvendelse av saltsyre det tilsvarende hydrokloridsalt.

Eksempel XI

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

Fremstilling av utgangsmaterialer

Trinn a) Fremstilling av threo- α -(1-benzamidoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

5,0 g threo- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol, fremstilt som i Eksempel I, trinn e), ble tilsatt til en oppløsning av 15 g natriumbicarbonat i 50 ml vann. Blandingen ble avkjølt til 5 - 10°C, og 8,4 g benzoesyreanhydrid ble tilsatt i en porsjon. Reaksjonsblandingen ble så omrørt ved 20 - 30°C i 18 timer, og det rå produkt ble isolert ved ekstraksjon med ethylacetat. Ekstraktet ble inndampet til en sirup, hvortil ble tilsatt 10 ml 10%-ig natriumhydroxydoppløsning og 50 ml methanol. Blandingen ble omrørt ved 20°C i 24 timer og avkjølt i et isbad, derpå ble fortynnet saltsyre tilsatt for å felle threo- α -(1-benzamidoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol.

Trinn b) Fremstilling av cis-4-methyl-5-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-2-fenyl-2-oxazolin

Threo- α -(1-benzamidoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkoholen fra trinn a) ble tilsatt i fire porsjoner i løpet av en halv time til 40 ml fosforoxyklorid i et isbad. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 25°C i løpet av tre timer og ble derpå omrørt ved 40 - 45°C i 15 minutter. Blandingen ble inndampet under nedsatt trykk ved 30 - 35°C, derpå ble benzen tilsatt, og blandingen ble igjen konsentrert. Residuet bestående hovedsakelig av cis-4-methyl-5-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-2-oxazolin kan anvendes direkte i det neste hydrolysetrinn, dvs. oxazolinet behøver ikke å isoleres og renses ytterligere.

Fremstilling av sluttproduktFremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

Det dannede cis-2-oxazolin ble hydrolysert til erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol med 6N saltsyre og en reaksjonstid på 8 timer. Det urene erythro-aminoalkoholprodukt ble rensset og spaltet som beskrevet i Eksempel X for å få (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol.

Eksempel XIIFremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkoholFremstilling av utgangsmaterialeFremstilling av threo- α -(1-formamidoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol, og dets omdannelse til cis-4-methyl-5-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-2-oxazolin

En oppløsning av 3,5 g threo- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol, fremstilt som i Eksempel X, trinn e), og 1,0 g ethylformiat i 50 ml isopropanol ble oppvarmet under tilbakesløp i 24 timer. Fjernelse av oppløsningsmidlet under nedsatt trykk ga threo- α -(1-formamidoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol som en olje. Formamidforbindelsen ble tilsatt i fire porsjoner i løpet av en halv time til 40 ml thionylklorid i et isbad. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 25°C i løpet av tre timer og ble derpå omrørt ved 40 - 45°C i 15 minutter. Blandingen ble inndampet under nedsatt trykk ved 30 - 35°C, derpå ble benzen tilsatt, og blandingen ble igjen konsentrert. Residuet bestående hovedsakelig av cis-4-methyl-5-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-2-oxazolin kan anvendes direkte i det neste hydrolysetrinn, dvs. oxazolinet behøver ikke å isoleres og renses ytterligere.

Fremstilling av sluttproduktFremstilling, rensning og spaltning av erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

En blanding av ovennevnte cis-4-methyl-5-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-2-oxazolin, 25 ml ethanol og 25 ml 10%-ig natriumhydroxyd-oppløsning ble oppvarmet under tilbakesløp i 18 timer. Det meste av ethanolen ble fjernet under nedsatt trykk, og erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkoholen ble ekstrahert i ethyl-

acetat. Det rå produkt ble renset som beskrevet i Eksempel X, og ble så spaltet som beskrevet i Eksempel X, for å få (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol.

Eksempel XIII

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol via et cis-N-acyl-aziridin

Fremstilling av utgangsmateriale

Trinn a) Fremstilling av cis-2-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-3-methylaziridin

20 g (0,133 mol) friskt fremstilt sølvcyanat ble tilsatt til en oppløsning av 25,9 g (0,10 mol) cis-m-(p-klorbenzyloxy)-propenylbenzen, fremstilt som i Eksempel 1, trinn b), i 200 ml vannfri ethylether. Suspensjonen ble omrørt kraftig mens den ble avkjølt i et is-saltbad og 25,4 g (0,10 mol) jod ble tilsatt i en porsjon. Suspensjonen ble omrørt i 2 timer i kulden og derpå omrørt ved værelsetemperatur inntil jodfargen forsvant. De uorganiske salter ble fjernet ved filtrering gjennom et lag av filterhjelpemiddel. Filtratet ble inndampet til 100 ml, og 200 ml methanol ble så tilsatt. Den methanoliske oppløsning ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer, derpå inndampet til 80 ml og helt i vann inneholdende noen få gram natriumsulfit. Det rå produkt ble ekstrahert i ethylether som ble vasket med vann, tørret over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og inndampet, hvorved man fikk threo-methyl-N-[1-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-2-jod-1-propyl]-carbammat.

En oppløsning av 5,0 g av methylcarbammatet og 5,0 g kaliumhydroxyd i 100 ml absolutt ethanol ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Oppløsningen ble fortynnet med 100 ml vann, og oljen ble ekstrahert i 3 x 75 ml ethylether. Etherekstraktene ble tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og inndampet, hvorved man fikk cis-2-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-3-methylaziridin som en olje.

Trinn b) Fremstilling av cis-2-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-3-methyl-N-p-nitrobenzoylaziridin

En blanding av 100 g is, 200 g benzen, 4,0 g natriumhydroxyd og 13,6 g (0,050 mol) cis-2-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-3-methylaziridin ble omrørt kraftig mens 18,6 g p-nitrobenzoylklorid ble tilsatt i løpet av 20 minutter. Blandingen ble omrørt i 2 timer idet is ble

tilsatt efter behov for å holde en reaksjonstemperatur under 5°C. Det organiske skikt ble fjernet og forenet med et ethyl-etherekstrakt av det vandige skikt. Etter tørking over magnesiumsulfat, filtrering og inndampning ble det rå produkt renset ved omkrystallisasjon fra en ethanol-vannblanding, hvorved man fikk cis-2-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-3-methyl-N-p-nitrobenzoylaziridin.

Trinn c) Fremstilling av cis-2-(p-nitrofenyl)-4-methyl-5-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-2-oxazolin

En blanding av 4,6 g av p-nitrobenzamidet fra trinn b) og 7,5 g natriumjodid i 100 ml aceton ble oppvarmet under tilbakesløp i 11 timer. Oppløsningsmidlet ble fordampet under nedsatt trykk, og residuet, cis-2-(p-nitrofenyl)-4-methyl-5-[m-(p-klorbenzyloxy)-fenyl]-2-oxazolin, ble vasket omhyggelig med vann.

Fremstilling av sluttprodukt

Fremstilling av (-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol

50 ml 6N saltsyre ble tilsatt til residuet fra trinn c) og blandingen ble oppvarmet ved 70 - 80°C i 6 timer. Oppløsningen ble inndampet under nedsatt trykk, residuet ble oppløst i 30 ml vann, overskudd av kaliumcarbonat ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert med ethylacetat. Erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(p-klorbenzyloxy)-benzylalkohol-methansulfonsyresaltet ble isolert og renset som tidligere beskrevet i Eksempel X. Saltet kan spaltes, om ønskes, ved behandling med fortynnet base for å regenerere det frie amin, og den racemiske erythro-forbindelse kan spaltes som i Eksempel I for å få den rene venstredreie isomer.

Ved å følge fremgangsmåtene i Eksempel X - XIII og ved å anvende den passende m-aralkoxy-substituent istedenfor p-klorbenzyloxy-substituenten, ble de følgende forbindelser fremstilt:

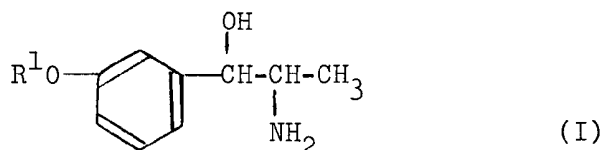
(-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol-hydrogenmaleatsalt, sm.p. 155,8 - 157,5°C, $[\alpha]_D^{25} = -21^\circ$ methanol (c = 2,0); analyse: funnet C 58,89, H 5,46, N 3,66;
teoretisk: C 58,89, H 5,43, N 3,42.

(-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-fluorbenzyloxy)-benzylalkohol-hydrogenmaleatsalt, sm.p. 137,0 - 139,5°C, $[\alpha]_D^{25} = -20,7^\circ$ methanol (c = 2,0); analyse: funnet C 61,34, H 5,52, N 3,58;
teoretisk: C 61,37, H 5,66, N 3,57.

(-)-erythro- α -(1-aminoethyl)-m-(m-klorbenzyloxy)-benzylalkohol-mesylatsalt, som smeltet under avspaltning ved 117 - 120°C, $[\alpha]_D^{25} = -15,2^\circ$ vann (c = 2,0); analyse: funnet C 52,75, H 5,84, Cl 9,31;
teoretisk: C 52,64, H 5,72, Cl 9,14.

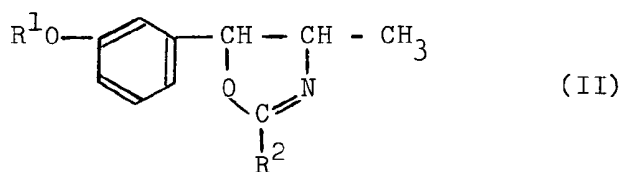
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive aminoalkoholer av formelen:



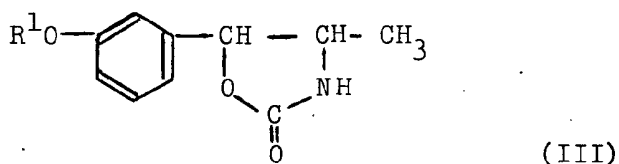
hvor R¹ er m-halogenbenzyl eller p-halogenbenzyl, og forbindelsen er i erythro-konfigurasjon, og syreaddisjonssalter derav, karakterisert ved at

a) en cis-2-oxazolinforbindelse av formelen:



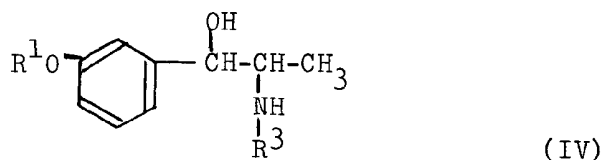
hvor R¹ er som ovenfor angitt, og R² er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, halogen-lavere alkyl, fenyl eller benzyl, underkastes hydrolyse, eller

b) en cis-oxazolidinonforbindelse av formelen:



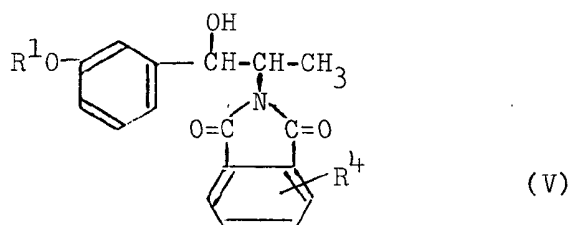
hvor R^1 er som ovenfor angitt, underkastes hydrolyse, eller

c) en forbindelse av formelen:



som er i erythrokonfigurasjon, og hvor R^1 er som ovenfor angitt, og R^3 er aralkyl; aralkyloxycarbonyl, eventuelt substituert med nitro, halogen, alkyl og/eller alkoxy; aralkylcarbonyl eventuelt substituert med nitro, halogen, alkyl og/eller alkoxy; aryloxy-carbonyl; N-mono- eller N,N-di-arylamidocarbonyl eventuelt substituert med halogen; lavere alkylsulfonyl; halogen-lavere alkylsulfonyl; fenylsulfonyl eventuelt substituert med nitro, lavere alkyl eller lavere alkoxy; lavere alkylcarbonyloxymethyl; eller benzylcarbonyloxymethyl eventuelt substituert med halogen, lavere alkyl eller lavere alkoxy; underkastes hydrolyse eller katalytisk hydrogenering, eller

d) en forbindelse av formelen:



som er i erythrokonfigurasjon, og hvor R^1 er som ovenfor angitt, og R^4 er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy eller halogen, behandles med hydrazin eller underkastes hydrolyse, og at de erholdte forbindelser eventuelt overføres til et syreaddisjonssalt på i og for seg kjent vis.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at der anvendes et utgangsmateriale av formel (II), (III), (IV) eller (V) hvor R^1 er m-klorbenzyl eller p-klorbenzyl.

Anførte publikasjoner: -