

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 87282

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 06.03.71 (P. 146 728)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1977

MKP C07c 87/28

Int. Cl.³ C07C 87/28

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych podstawionych benzyloamin

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, podstawionych benzyloamin o ogólnym wzorze 1, w którym podstawnik X znajduje się w pozycji 2 lub 4 i w pozycji 2 oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R i R₁ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, a X w pozycji 4 oznacza grupę o ogólnym wzorze 3, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne, a mianowicie, w dawkach dziennych 1–100 mg na 1 kg masy ciała stosuje się je do leczenia lub zapobiegania niemierności serca.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym X ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się ze związków o ogólnym wzorze 4, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę o wzorze -CH₂-CH₂-, -CF=CF-, -CF₂-C(O)-, -CH₂-C(O)- lub -C Cl₂-C Cl₂-, działając na nie środkami fluorującymi, które powodują przekształcenie ugrupowania Y o wyżej podanym znaczeniu w mostek czterofluoroetylenowy. W zależności od rodzaju ugrupowania Y stosuje się takie środki fluorujące jak tlenek lub fluorek metalu w bezwodnym fluorowodorze, fluoroksytrójfluorometan w ciekłym fluorowodorze w niskiej temperaturze i pod działaniem promieniowania nadfioletowego, albo czterofluorek siarki w bezwodnym, ciekłym fluorowodorze.

Jako tlenki metali korzystnie stosuje się tlenek rtęciowy, dwutlenek ołowiu lub pięciotlenek antymonu, przy czym w obecności kwasu fluorowodorowego tlenki te przekształcają się w odpowiednie fluorki. Jeżeli jako produkt wyjściowy stosuje się związek o ogólnym wzorze 4, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę o wzorze -C Cl₂-C Cl₂-, wówczas korzystnie jest fluorować za pomocą fluorowodoru w obecności tlenku rtęciowego. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej, przepuszczając przez mieszaninę reakcyjną gazowy fluorowódór. Następnie mieszaninę alkalinizuje się i produkt wyosobnia i oczyszcza znanymi sposobami.

Jeżeli w produkcie wyjściowym o wzorze 4 Y oznacza grupę -CF=CF-, to reakcję prowadzi się korzystnie stosując ciekły kwas fluorowodorowy w obecności dwutlenku ołowiu w temperaturze około 0°C.

Produkty wyjściowe o wzorze 4, w którym Y oznacza grupę -CH₂-CH₂-, korzystnie fluoruje się za pomocą fluoroksytrójfluorometanu CF₃OF w temperaturze silnie obniżonej, na przykład w kąpeli z mieszaniny stałego dwutlenku węgla z acetonem.

Produkty wyjściowe o wzorze 4, w którym Y oznacza grupę o wzorze $\text{CF}_2-\text{C}(0)-$ lub $-\text{CH}_2-\text{C}(0)-$ korzystnie fluoruje się za pomocą czterofluorku siarki. Reakcję tę prowadzi się w temperaturze podwyższonej pod zwiększonym ciśnieniem.

Sposób według wynalazku jest zilustrowany w niżej podanych przykładach, w których omówiono również wytwarzanie poszczególnych produktów wyjściowych o wzorze 4.

Przykład I.

A. Do zimnej zawiesiny 208 g (1,0 mol) pięciochlorku fosforu w 1500 ml heksanu dodaje się stopniowo, energicznie mieszając, 162 g (1,0 mol) 4-izopropylacetofenonu. Po ustaniu wydzielania się chlorowodoru, powoli wprowadza się mieszaninę reakcyjną do 2 kg wody z lodem, stale mieszając, następnie oddziela się fazę organiczną i płucze ją trzykrotnie wodą, roztworem wodorowęglanu sodowego do zobojętnienia i ponownie wodą. Po wysuszeniu roztworu heksanowego nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odpędzeniu heksanu pod obniżonym ciśnieniem, frakcjonuje się produkt pod ciśnieniem 1 mm Hg, otrzymując czysty 1-chloro-1-kumyloetylen.

B. Do trójszyjnej kolby wyposażonej w mieszadło, wkraplacz i termometr wprowadza się 90,3 g (0,5 mola) 1-chloro-1-p-kumyloetyleny, po czym dodaje się 200 ml bezwodnego chlorku metylenu i umieszcza kolbę w kąpieli oziębiającej, przy czym mieszaninę miesza się do chwili, gdy temperatura jej spadnie do 0°C , a następnie dodaje się kolejno 13,3 g (0,10 mola) bezwodnego chlorku glinowego i 2 g (0,015 mola) bromku III-rzęd. butylu. W ciągu 45–60 minut mieszając, wkrapla się pod powierzchnię mieszaniny roztwór 0,5 mola trójskloru azotu w około 150 ml chlorku metylenu, po czym wlewa mieszaninę do wody z lodem i alkalizuje wodorotlenkiem sodowym. Fazę chlorku metylenu oddziela się, a fazę wodną ekstrahuje dwukrotnie 100 ml chlorku etylenu, po czym wstrząsa się ekstrakt z 100 ml 2,5 n kwasu solnego. Z fazy rozpuszczalnikowej oddziela się nieprzereagowany 1-chloro-1-p-kumyloetylen metodą destylacji frakcjonowanej, natomiast fazę wodną silnie alkalizuje się i wyosabia z niej aminę metodą ekstrahowania i destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Czynności te powtarza się do wytworzenia wystarczającej ilości p-1-chlorowinylo/- α,α -dwumetylobenzyloaminy.

C. Do roztworu 8 g (0,14 mola) wodorotlenku potasowego w 100 ml bezwodnego etanolu dodaje się 19,6 g (0,1 mola) produktu otrzymanego w etapie B i roztwór ten utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 24 godzin. Następnie wlewa się mieszaninę do wody z lodem, ekstrahuje benzenem, a ekstrakt płucze 2,5 n kwasu solnego i wodą oraz suszy nad siarczanem sodowym. Po destylacji pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się czystą 4-etynylo- α,α -dwumetylobenzyloaminę.

D. Wytwarza się jako jodek dwuaminomiedziowy przez wprowadzenie amoniaku do odpowietrzonej zawiesiny 9,5 g (0,05 mola) jodku miedziowego w wodzie. Do kompleksu miedziowego dodaje się, mieszając, roztwór 8,0 g (0,05 mola) produktu z etapu C w 100 ml czterowodorofuranu, a po odsączeniu żółtego osadu i wysuszeniu go w temperaturze 50°C w strumieniu azotu, otrzymuje się sól miedziawą 4-etynylo- α,α -dwumetylobenzyloaminy.

E. Do roztworu 8,2 g (0,04 mola) jodobenzenu w 100 ml bezwodnej pirydyny dodaje się 8,9 g (0,04 mola) produktu otrzymanego w etapie D i utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia w atmosferze azotu w ciągu 10 godzin, a następnie wlewa do 300-ml wody. Pirydynę odpędza się metodą destylacji kolumnowej, a pozostałość ekstrahuje chloroformem, zawierającym kwas octowy w ilości wystarczającej do zniszczenia niebieskiego kompleksu miedziowo-aminowego. Po odbarwieniu węglem i przekrystalizowaniu z metanolu w obecności wodorotlenku sodowego w ilości wystarczającej do zapewnienia alkaliczności, otrzymuje się czysty 4-/ α -aminoizopropyl-/tolan.

F. W 50 ml chloroformu rozpuszcza się 7,06 g (0,03 mola) produktu otrzymanego w etapie E, po czym chłodzi się roztwór do temperatury 0°C i wprowadza doń nadmiar chlorowodoru. Po obniżeniu temperatury do -20°C wprowadza się niewielki nadmiar suchego chloru, który następnie odpędza strumieniem azotu. Po usunięciu chloroformu pod obniżonym ciśnieniem, przenosi się otrzymany woskowaty chlorowodorek /2-fenylo-1,1,2,2-tetrachloroetylo/- α,α -dwumetylobenzyloaminy do polietylenowej kolby ze świeżym bezwodnym tetrachloroetylenem.

G. Produkt otrzymany w etapie F poddaje się reakcji z 7,5 g (nadmiar) tlenu rtęciowego i mieszając w temperaturze $15-20^\circ\text{C}$ wprowadza w ciągu 16 godzin bezwodny fluorowodor. Następnie wlewa się mieszaninę do wody i alkalizuje wodorotlenkiem sodowym, a po odsączeniu osadu, wysuszenia go, ekstrahowaniu benzenem i przekrystalizowaniu, otrzymuje się czystą 4-/2'-fenylo-1',1',2',2'-tetrachloroetylo/- α,α -dwumetylobenzyloaminę.

Przykład II.

A. W 200 ml bezwodnego benzenu rozpuszcza się 67,6 g (0,5 mola) α,α -dwumetylobenzyloaminy i ochładzając roztwór wkrapla doń 89,1 g (0,5 mola) bezwodnika trójfluorooctowego. Po ustaniu wydzielania się ciepła, mieszaninę miesza się z lodem i po wypłukaniu fazy benzenowej roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą oraz wysuszeniu jej i odparowaniu, otrzymuje się krystaliczną N-trójfluoroacetylo- α,α -dwumetylobenzyloaminę.

B. Do 340 g (5 moli) dymiącego kwasu azotowego dodaje się stopniowo, energicznie mieszając w temperaturze -20°C , 92,4 g (0,4 mola) produktu otrzymanego w etapie A, po czym kontynuuje się mieszanie w ciągu 30 minut, wlewa mieszaninę do wody z lodem i lekko alkalizuje amoniakiem. Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu etanolu, otrzymuje się krystaliczną 4-nitro-N-trójfliuoroacetylo- α,α -dwumetylobenzyloaminę.

C. W 1 litrze 50% wodnego roztworu eteru dwumetylowego glikolu dwumetylenowego rozpuszcza się 82,9 g (0,3 mola) produktu z etapu B, po czym mieszając, dodaje 800 g podsiarczyny sodowego. Kiedy mieszanina stanie się bezbarwna, ekstrahuje się ją kilkakrotnie benzenem, a ekstrakt benzenowy płucze kolejno wodą i około 200 ml 2,5 n kwasu solnego. Po wytrąceniu produktu wodorowęglanem sodowym i przekrystalizowaniu go z etanolu, otrzymuje się 4-amino-N-trójfliuoroacetylo- α,α -dwumetylobenzyloaminę.

D. W 100 ml stężonego kwasu solnego, 200 g lodu i 100 ml wody rozpuszcza się 74,2 g (0,2 mola) produktu otrzymanego w etapie C. Po spadku temperatury poniżej 5°C wkrapla się, mieszając, roztwór 14,5 g (nadmiar) azotynu sodowego. Dodawanie azotynu przerywa się, gdy wystąpi nadmiar kwasu azotowego, po czym likwiduje się ten nadmiar kwasem amidosulfonowym. Następnie, mieszając, dodaje się roztwór zawierający 23,3 g (lekki nadmiar) jodku potasowego i pozostawia mieszaninę na noc w temperaturze pokojowej. Po rozmieszaniu mieszaniny z 300 ml benzenu, wyosobnieniu fazy benzenowej oraz wypłukaniu jej wodą, wysuszeniu, odbarwieniu węglem drzewnym i stężeniu, otrzymuje się czystą krystaliczną 4-jodo-N-trójfliuoroacetylo- α,α -dwumetylobenzyloaminę.

E. W 200 ml etanolu rozpuszcza się 35,7 g (0,1 mola) produktu otrzymanego w etapie D, po czym dodaje się roztwór 20 g węglanu sodowego w 100 ml wody i mieszając ogrzewa zawiesinę na łaźni parowej do całkowitej rozpuszczalności w rozcieńczonym kwasie solnym. Następnie doprowadza się wartość pH do około 14 i destyluje zawiesinę z parą wodną w strumieniu azotu. Po ekstrakowaniu oleistego destylatu benzenem i ponownym przedestylowaniu go pod obniżonym ciśnieniem, otrzymuje się czystą 4-jodo- α,α -dwumetylobenzyloaminę.

F. 13,2 g (0,08 mola) fenyloacetylenku miedziowego, wytworzonego w sposób opisany w przykładzie I—D, poddaje się reakcji z 20,9 g (0,08 mola) 4-jodo- α,α -dwumetylobenzyloaminy w pirydynie, jak w przykładzie I—E, otrzymując 4-/ α -aminoizopropyl-/

G. W 50 ml chloroformu rozpuszcza się 7,06 g (0,03 mola) produktu otrzymanego w etapie F, po czym chłodzi się roztwór do temperatury 0°C i wprowadza doń nadmiar bezwodnego chlorowodoru. Następnie obniża się temperaturę do -20°C i wprowadza suchy chlor w niewielkim nadmiarze, który usuwa się strumieniem azotu. Po usunięciu chloroformu pod obniżonym ciśnieniem i przeniesieniu woskowatego produktu do kolby polietylenowej ze świeżym bezwodnym czterochloroetylenem, otrzymuje się chlorowoderek /2-fenyl-1,1,2,2-czterochloroetylo-/ α,α -dwumetylobenzyloaminy.

H. Produkt z etapu G poddaje się reakcji z 7,5 g (nadmiar) tlenku rtęciowego i mieszając w temperaturze $15-20^{\circ}\text{C}$ w ciągu 16 godzin wprowadza się bezwodny fluorowódor. Następnie wlewa się mieszaninę do wody i alkalizuje ją wodorotlenkiem sodowym, a po odsączeniu osadu, wysuszeniu go i ekstrakowaniu benzenem oraz przekrystalizowaniu, otrzymuje się czystą 4-/2'-fenyl-1',1',2',2'-czterofluoroetylo-/ α,α -dwumetylobenzyloaminę.

Przykład III.

A. Do roztworu 231 g (1 mol) wytworzonej w przykładzie II-A N-trójfliuoroacetylo-/ α,α -dwumetylobenzyloaminy w 1 litrze kwasu trójfliuorooctowego dodaje się 15 g paraformaldehydu i w temperaturze 0°C przepuszcza przez mieszaninę gazowy chlorowódor. Kiedy formaldehyd zostanie wchłonięty, na co wskazuje próbka z roztworem Fehlinga na płytce żelu krzemionkowego, dodaje się drugą porcję paraformaldehydu. Po zakończeniu reakcji odparowuje się kwas trójfliuorooctowy pod obniżonym ciśnieniem, a osad hartuje się w 1 litrze wody z lodem. Po odsączeniu produktu oraz wysuszeniu go i przekrystalizowaniu z chlorku metylenu, otrzymuje się stały chlorek 4-/ α -trójfliuoroacetamidoizopropyl-/benzylu.

B. W 1 litrze benzenu rozpuszcza się 139,8 g (0,5 mola) produktu wytworzonego w etapie A i 132 g trójfenylofosfiny i mieszając ogrzewa się roztwór na łaźni parowej do łagodnego wrzenia. Kryształowy czwartorzędowej soli fosfoniowej wydzielają się w ciągu 4–5 godzin. Po ustaniu krystalizacji, odsączeniu produktu oraz wysuszeniu go i zważeniu, otrzymuje się trójfenylofosfonowy chlorek 4-/ α -trójfliuoroacetamidoizopropyl-/benzylu.

C. W strumieniu suchego azotu wprowadza się produkt wytworzony w etapie B do identycznej ilości metylosulfinylometylku sodowego (reagent Coreya) w 500 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku (wytworzonego w znany sposób z wodoru sodowego w dwumetylosulfotlenku). Po ustaniu wydzielania się chlorku sodowego dodaje się wyliczoną ilość czystego benzaldehydu i pozostawia mieszaninę do odstania, aż zniknie zabarwienie pomarańczowe. Następnie odsąca się mieszaninę reakcyjną z chlorku sodowego i stęży w wyparce obrotowej. Po rozpuszczeniu otrzymanej stałej substancji w czterowodorofuranie i wywołaniu krystalizacji przez dodanie wody, otrzymuje się 4-/ α -trójfliuoroacetamidoizopropyl-/stylben.

D. W 500 ml chlorku metylenu rozpuszcza się 66,7 g (0,2 mola) produktu wytworzonego w etapie C, po czym chłodzi się roztwór do temperatury -20°C i chloruje do wystąpienia niewielkiego stałego nadmiaru chloru, który następnie usuwa się azotem. Po usunięciu rozpuszczalnika w wyparce obrotowej, otrzymuje się woskową mieszaninę treo- i erytro-izomerów dwuchlorku 4-/ α -trójfluoroacetamidoizopropyl-/stylbenu.

E. W 700 ml czystej bezwodnej chinoliny rozpuszcza się 40,4 g (0,1 mola) produktu otrzymanego w etapie D i ogrzewa się roztwór do temperatury 150°C w atmosferze azotu, aż do uzyskania maksymalnej ilości chlorku podczas próby miareczkowania w kwasie metanosulfonowym. Po ochłodzeniu wlewa się mieszaninę reakcyjną do 1 litra 6 n kwasu solnego. Wytworzoną gumową substancję chłodzi się aż do jej stwardnienia, a następnie odsącza i płucze wodą. Po rozpuszczeniu tej substancji w heksanie i oczyszczeniu z barwnych domieszek drogą chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymuje się mieszaninę α - i α' -chloro-4-/ α'' -trójfluoroacetamidoizopropyl-/stylbenów.

F. 22,1 g (0,06 mola) produktu otrzymanego w etapie E rozciera się z 29 g suchego dwutlenku ołowiu, po czym stopniowo dodaje się mieszaninę do 300 ml bezwodnego ciekłego fluorowodoru, mieszając go w temperaturze 0°C . Po ustaniu wydzielania się ciepła odparowuje się fluorowodór, a osad płucze wodą i suszy oraz ekstrahuje benzenem. Po przeprowadzeniu chromatografii na żelu krzemionkowym w celu usunięcia domieszek, otrzymuje się mieszaninę α -chloro- α,α -dwufluoro- i α' -chloro- α,α' -dwufluoro-4-/trójfluoroacetamidoizopropyl-/dwufenyloetanów.

G. W rurce Cariusza miesza się 8,12 g (0,02 mola) produktu otrzymanego w etapie F z 25 ml ciekłej trójmetyloaminy i pozostawia tę mieszaninę na 4 dni w temperaturze pokojowej. Po otwarciu rurki odparowuje się nadmiar trójmetyloaminy, a czwartorzędowy chlorek aminowy rozpuszcza w wodzie i traktuje w przyćmionym świetle świeżo wytworzonym tlenkiem srebra do wystąpienia jego niewielkiego nadmiaru. Po odsączeniu nierozpuszczalnych substancji redukuje się pozostałe rozpuszczalne srebro przez ogrzewanie z niewielką ilością hydrazyny. Następnie odparowuje się roztwór i ogrzewa w temperaturze 100°C do usunięcia wszystkiej trójmetyloaminy, po czym przekształca się woskową stałą substancję w chlorowoderek, otrzymując po elektroforetycznym usunięciu domieszek α,α -dwufluoro-4-/aminoizopropyl-/stylben.

H. Produkt otrzymany w etapie G fluoruje się sposobem analogiczny do opisanego w etapie F i wyosabia wytworzony fluorowoderek 4-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetyl-/ α,α -dwumetylobenzyloaminy. Przepuszcza się przez żywicę jonitową bądź innym sposobem przekształca się aminę w farmakologicznie dopuszczalną sól.

Przykład IV.

A. W ciągu 24 godzin utrzymuje się w stanie wrzenia w atmosferze azotu 139,8 g (0,5 mola) otrzymanego w przykładzie III-A chlorku 4-/ α -trójfluoroacetamidoizopropyl-/benzylu z roztworem 170 g (0,57 mola) sześciowodzanu azotanu miedziowego w 3 litrach wody, po czym odsącza się surowy aldehyd i przekształca w celu usunięcia ewentualnych domieszek, otrzymując 4-/ α -trójfluoroacetamidoizopropyl-/benzaldehyd.

B. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III, w etapach B i C, wytwarza się benzyliidenotrójfenylofosfinę z 0,5 mola chlorku benzylu i 0,5 mola trójfenylofosfiny, po czym dodaje się odpowiednią ilość 4-/ α -trójfluoroacetamidoizopropyl-/benzaldehydu, otrzymując 4-/ α -trójfluoroacetamidoizopropyl-/stylben.

C. W 500 ml chlorku metylenu rozpuszcza się 66,7 g (0,2 mola) produktu otrzymanego w etapie B, po czym chłodzi się roztwór do temperatury -20°C i chloruje do wystąpienia niewielkiego stałego nadmiaru chloru, który następnie usuwa się azotem. Rozpuszczalnik odparowuje się w wyparce obrotowej, otrzymując woskową mieszaninę treo- i erytro-izomerów dwuchlorku 4-/ α -trójfluoroacetamidoizopropyl-/stylbenu.

D. W 700 ml czystej, bezwodnej chinoliny rozpuszcza się 43,3 g (0,1 mola) produktu otrzymanego w etapie C i ogrzewa roztwór w atmosferze azotu do temperatury 150°C , aż próba miareczkowania w kwasie metanosulfonowym wykaże maksymalną ilość chloru. Następnie chłodzi się mieszaninę reakcyjną i wlewa do 1 litra 6 n kwasu solnego, a wytrąconą gumową substancję chłodzi się aż do stwardnienia. Po odsączeniu i wypłukaniu wodą rozpuszcza się produkt w heksanie i oczyszcza z barwnych domieszek drogą chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymując mieszaninę α - i α -chloro-4-/ α'' -trójfluoroacetamidoizopropyl-/stylbenów.

E. 22,1 g (0,06 mola) produktu otrzymanego w etapie D rozciera się z 29 g suchego dwutlenku ołowiu, po czym stopniowo wlewa tę mieszaninę do 300 ml bezwodnego ciekłego fluorowodoru, mieszając w temperaturze 0°C . Po ustaniu wydzielania się ciepła odparowuje się fluorowodór, a pozostałość płucze wodą i suszy. Po przekształceniu produktu benzenem i usunięciu domieszek drogą chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymuje się mieszaninę α -chloro- α,α' -dwufluoro- i α' -chloro- α,α' -dwufluoro-4-/trójfluoroacetamidoizopropyl-/dwufenyloetanów.

F. W rurce Cariusza miesza się 8,12 g (0,02 mola) produktu otrzymanego w etapie E z 25 ml ciekłej trójmetyloaminy, po czym pozostawia się tę mieszaninę na 4 dni w temperaturze pokojowej. Po otwarciu rurki odparowuje się nadmiar trójmetyloaminy, czwartorzędowy chlorek amoniowy rozpuszcza w wodzie i traktuje

w przyćmionym świetle świeżo wytworzonym tlenkiem srebra w niewielkim nadmiarze. Następnie odsąca się substancje nierozpuszczalne, a pozostałe rozpuszczalne srebro redukuje przez ogrzewanie z niewielką ilością hydrazyny, po czym odparowuje się roztwór i ogrzewa w temperaturze 100°C, aż do usunięcia całej trójmetyloaminy. Po przekształceniu pozostałej woskowatej substancji w chlorowodorek i usunięciu domieszek metodą elektroforezy preparatywnej, otrzymuje się *α,α*-dwufluoro-4-/aminoizopropilo/-stylben.

G. Postępując w sposób opisany w etapie E, fluoruje się produkt wytworzony w etapie F, otrzymując fluorowodorek 4-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-*α,α*-dwumetylobenzyloaminy. Przepuszczając aminę przez żywicę jonitową bądź inną metodą przekształca się ją w farmakologicznie dopuszczalne sole.

Przykład V.

A. Do 7 g (1 gramoatom) drutu litowego w 300 ml czterowodorofuranu dodaje się, mieszając i chłodząc w atmosferze argonu, roztwór 123 g (0,5 mola) 4-jodokumenu w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu, wolnego od nadtlenu. Kiedy pozostanie zaledwie kilka cząstek litu, powoli wprowadza się roztwór pod ciśnieniem argonu do mieszanej zawiesiny 95,2 g (0,5 mola) jodku miedziawego 1 1000 ml bezwodnego czterowodorofuranu i miesza mieszaninę w ciągu 12 godzin, otrzymując 4-kumylomiedź.

B. Do zawartości kolby z etapu A, stosując skraplacz z stałym dwutlenkiem węgla i metanolem, dodaje się 104 g (0,5 mola) jodku trójfluorowinyli, po czym mieszając ogrzewa się mieszaninę stopniowo do temperatury 55°C i pozostawia w tej temperaturze na okres 5 godzin, w ciągu których wyosabnia się jodek miedziawy. Kiedy próba Gilmana na związki metaloorganiczne da wynik ujemny, wówczas dodaje się 50 ml wody, po czym odsąca mieszaninę i destyluje przez kolumnę. Po usunięciu całej ilości czterowodorofuranu, pozostałą w kolbie substancję frakcjonuje się przy 40 mm, otrzymując czysty *α,β,β*-trójfluoro-4-izopropylostyren.

C. W 500 ml bezwodnego heksanu i 40 ml eteru etylowego rozpuszcza się 40,2 g (0,2 mola) produktu wytworzonego w etapie B, po czym mieszając roztwór w atmosferze argonu w temperaturze -10°C dodaje się 200 ml handlowego heksanu zawierającego 1 mol fenylku litu. Kiedy próba Gilmana da wynik ujemny, odsąca się produkt z wytrąconego fluorku litowego, a po odparowaniu rozpuszczalników i przekrystalizowaniu produktu z mieszaniny alkoholu izopropylowego z wodą, otrzymuje się czysty *α,α'*-dwufluoro-4-izopropylostylben.

D. Postępując w sposób opisany w przykładzie I-B lecz stosując jako związek wyjściowy 129,2 g (0,5 mola) *α,α'*-dwufluoro-4-izopropylostylbenu, otrzymuje się *α,α'*-dwufluoro-4-aminoizopropilo/-stylben, który oczyszcza się jak w przykładzie III-G.

E. Postępując w sposób opisany w przykładzie III-F, lecz stosując jako związek wyjściowy 13,7 g (0,05 mola) *α,α'*-dwufluoro-4-/aminoizopropilo/-stylbenu, otrzymuje się fluorowodorek 4-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-*α,α*-dwumetylobenzyloaminy.

Przykład VI.

A. Do 300 ml czterowodorofuranu z 7 g (1 gramoatom) drutu litowego dodaje się, mieszając i ochładzając w atmosferze argonu, 102 g (0,5 mola) jodobenzenu w czterowodorofuranie. Kiedy pozostanie tylko kilka cząstek litu wówczas powoli wprowadza się roztwór pod ciśnieniem argonu do mieszanej zawiesiny 95,2 g (0,5 mola) jodku miedziawego w 1000 ml bezwodnego czterowodorofuranu i miesza mieszaninę w ciągu 12 godzin, otrzymując roztwór fenylku miedziowego o zabarwieniu czerwonym.

B. Do zawartości kolby z etapu A, stosując skraplacz z stałym dwutlenkiem węgla i metanolem, dodaje się 104 g (0,5 mola) jodku trójfluorowinyli i mieszając, stopniowo ogrzewa mieszaninę do temperatury 55°C, po czym pozostawia się ją w tej temperaturze na 5 godzin, w ciągu których wyosabnia się jodek miedziawy. Kiedy próba Gilmana na obecność związków metaloorganicznych da wynik ujemny, dodaje się 50 ml wody, a następnie odsąca mieszaninę i destyluje przez kolumnę. Po usunięciu czterowodorofuranu i frakcjonowaniu pozostałość w kolbie przy 40 mm, otrzymuje się czysty *α,β,β*-trójfluorostyren.

C. W 500 ml bezwodnego heksanu i 40 ml eteru etylowego rozpuszcza się 31,6 g (0,2 mola) *α,β,β*-trójfluorostyrenu, po czym mieszając roztwór w temperaturze -10°C w atmosferze argonu, dodaje się doń 200 ml handlowej mieszaniny heksanu z eterem, zawierającej 4-kumylolit. Kiedy próba Gilmana da wynik ujemny, odsąca się produkt z wytrąconego fluorku litowego, a po odparowaniu rozpuszczalników i przekrystalizowaniu produktu z mieszaniny alkoholu izopropylowego z wodą, otrzymuje się czysty *α,α*-dwufluoro-4-izopropylostylben.

D. W 500 ml chlorku metylenu rozpuszcza się 57,7 g (0,2 mola) produktu wytworzonego w etapie C, po czym chłodzi się roztwór do temperatury -20°C i chloruje, aż do wystąpienia niewielkiego stałego nadmiaru chloru, który następnie usuwa się azotem. Po odparowaniu rozpuszczalnika w wyparce obrotowej, otrzymuje się woskową mieszaninę treo- i erytro-izomerów dwuchlorku 4-/*α*-trójfluoroacetamidoizopropilo/-stylbenu.

E. W 700 ml czystej bezwodnej chinoliny rozpuszcza się 36,8 g (0,1 mola) produktu wytworzonego w etapie D, po czym ogrzewa się roztwór w atmosferze azotu do temperatury 150°C, aż próba miareczkowania w kwasie metanosulfonowym wykaże maksymalną ilość chlorku. Następnie chłodzi się mieszaninę reakcyjną

i wlewa do 1 litra 6 n kwasu solnego, a wytrąconą gumowatą substancję chłodzi się aż stwardnieje i po odsączeniu płucze wodą. Po rozpuszczeniu produktu w heksanie i oczyszczeniu go z barwnych domieszek drogą chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymuje się mieszaninę α - i α' -chloro-4-/ α'' -trójfluoroacetamidoizopropilo/-stylbenów.

F. 22,1 g (0,06 mola) produktu otrzymanego w etapie E rozciera się z 29 g suchego dwutlenku ołowiu, po czym dodaje stopniowo tę mieszaninę do 300 ml bezwodnego ciekłego fluorowodoru, mieszając w temperaturze 0°C. Po ustaniu wydzielania się ciepła odparowuje się fluorowodór, a pozostałość płucze wodą i suszy. Po ekstrakowaniu produktu benzenem i oczyszczeniu go z domieszek metodą chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymuje się mieszaninę α -chloro- α,α' -dwufluoro- i α' -chloro- α,α' -dwufluoro-4-/trójfluoroacetamidoizopropilo/-dwufeniloetanów.

G. W rurce Cariusza miesza się 8,12 g (0,02 mola) produktu otrzymanego w etapie F z 25 ml ciekłej trójmetyloaminy, po czym pozostawia mieszaninę na 4 dni w temperaturze pokojowej. Po otwarciu rurki odparowuje się nadmiar trójmetyloaminy, a czwartorzędowy chlorek amoniowy rozpuszcza się w wodzie i traktuje w przyćmionym świetle świeżo wytworzonym tlenkiem srebra, aż do wystąpienia niewielkiego nadmiaru tego tlenku. Następnie odsąca się substancje nierozpuszczalne, a pozostałe rozpuszczalne srebro redukuje przez ogrzewanie z niewielką ilością hydrazyny, po czym odparowuje się roztwór i ogrzewa w temperaturze 100 °C, aż do całkowitego usunięcia trójmetyloaminy i przekształca stałą woskowatą pozostałość w chlorowodorek, z którego po usunięciu domieszek metodą elektroforezy preparatywnej, otrzymuje się α,α' -dwufluoro-4-/ α'' -aminoizopropilo/-stylben.

H. Produkt otrzymany w etapie G fluoruje się w sposób opisany w etapie F, otrzymując fluorowodorek 4-/2'-fenylo-1',1',2',2',-czterofluoroetylo/- α,α -dwumetylobenzyloaminy. Przepuszczając aminę przez żywicę jonitową bądź inną metodą, przekształca się tę aminę w farmakologicznie dopuszczalne sole.

Przykład VII.

A. W 500 ml bezwodnego dwusiarczku węgla rozpuszcza się 92 g (0,5 mola) wytworzonej w sposób opisany w przykładzie II-A N-trójfluoroacetylo- α,α -dwumetylobenzyloaminy i 70 g (0,5 mola) chlorku benzoilu, po czym mieszając i ochładzając roztwór, dodaje się 70 g bezwodnego chlorku glinowego. Mieszanie w temperaturze pokojowej kontynuuje się do momentu ustania wydzielania się chlorowodoru, czyli w ciągu 24 godzin, po czym mieszając wlewa się mieszaninę do 1 litra wody z lodem. Następnie fazę dwusiarczkową wyosabia się, płucze wodą i suszy, a dwusiarczek węgla odparowuje się. Po rozpuszczeniu pozostałości w etanolu, odbarwieniu węglem drzewnym i odparowaniu, otrzymuje się krystaliczny 4-/ α -trójfluoroacetamidoizopropilo/-benzofenon.

B. Do 1 litra bezwodnego dwumetylowego eteru glikolu dwuetylenowego dodaje się 55,4 g (0,2 mola) trójfluoroocyanu trójmetylocynowego, 30 g bezwodnego jodku i 100 g trójfenylofosfiny, po czym wypiera się powietrze azotem i mieszając podnosi się stopniowo temperaturę do 150°C. Następuje wydzielanie się dwutlenku węgla i wytrącanie fluorku sodowego, a roztwór przybiera barwę czerwoną. Po ustaniu wydzielania się gazu, chłodzi się mieszaninę i dodaje 67,1 g (0,02 mola) 4-/ α -trójfluoroacetamidoizopropilo/-benzofenonu. Po zniknięciu czerwonego zabarwienia odsąca się mieszaninę z substancji nierozpuszczalnych, a większą część rozpuszczalnika odparowuje w wyparce obrotowej pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego. Pozostałość rozpuszcza się w eterze, a po usunięciu wytrąconego tlenku trójfenylofosfiny pozostały produkt poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymuje czysty 1,1-dwufluoro-2-fenylo-2-/ α -trójfluoroacetamidokumyle/-etylen.

C. 36,9 g (0,1 mola) produktu otrzymanego w etapie B hydrolizuje się z roztworem węglanu sodowego w sposób opisany w przykładzie II-E, po czym zakwasza się mieszaninę do wartości pH 1 przez dodanie kwasu solnego, etanol usuwa się pod obniżonym ciśnieniem i wyosabia wolną aminę przez powolne dodawanie wodorotlenku sodowego aż do zmętnienia. Po zainicjowaniu krystalizacji, otrzymuje się 1,1-dwufluoro-2-fenylo-2-/ α -aminokumylo/-etylen.

D. 27,5 g (0,1 mola) produktu otrzymanego w etapie C rozciera się z 50 g suchego dwutlenku ołowiu, po czym mieszając dodaje się tę mieszaninę do 500 ml bezwodnego ciekłego fluorowodoru w temperaturze 0°C. Procesem fluorowania i przegrupowania towarzyszy wydzielanie się ciepła. Po odparowaniu fluorowodoru i ekstrakowaniu produktu z fluorku ołowiu gorącą wodą, otrzymuje się fluorowodorek 4-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/- α,α -dwumetylobenzyloaminy.

Przykład VIII.

A. Do 1 litra 50% etanolu dodaje się 127,6 g (0,5 mola) 4-/ α -trójfluoroacetamidoizopropilo/-benzaldehydu z przykładu IV-A i 92,7 g (0,75 mola) świeżo wytworzonego tlenku srebra, po czym miesza się mieszaninę w temperaturze wrzenia w przyćmionym świetle, aż próba z roztworem Fehlinga da wynik ujemny. Następnie zakwasza się mieszaninę stężonym kwasem solnym i odsąca, a placek filtracyjny płucze dwiema porcjami 200 ml gorącego etanolu. Po stężeniu połączonego przesączu i ochłodzeniu go, otrzymuje się krystaliczny kwas 4-/ α -trójfluoroacetamidoizopropilo/-benzoesowy.

B. W 500 ml bezwodnego chlorku metylenu rozpuszcza się produkt otrzymany w etapie A, po czym dodaje się 80 g (nadmiar) chlorku tionylu i ogrzewa mieszaninę w temperaturze wrzenia, aż ustanie wydzielanie się chlorowodoru. Po usunięciu substancji lotnych przez ogrzewanie, otrzymuje się surowy chlorek 4-/a-acetamidoizopropilo/-benzoilu.

C. W 500 ml bezwodnego benzenu rozpuszcza się produkt otrzymany w etapie B, po czym dodaje się 70 g bezwodnego chlorku glinowego i postępując w sposób opisany w przykładzie VII-A, wytwarza się 4-/a-trójfluoroacetamidoizopropilo/-benzofenon.

D. Do 1 litra bezwodnego dwumetylowego eteru glikolu dwuetylenowego dodaje się 55,4 g (0,2 mola) trójfluorooctanu trójmetylocynowego, 30 g bezwodnego jodku sodowego i 100 g trójfenylofosfiny. Następnie wypiera się powietrze azotem i mieszając podnosi stopniowo temperaturę do 150°C, przy czym zachodzi wydzielanie się dwutlenku węgla i wytrącanie fluorku sodowego, a roztwór przybiera zabarwienie czerwone. Po zakończeniu wydzielania się gazu chłodzi się mieszaninę i dodaje 67,0 g (0,2 mola) 4-/a-trójfluoroacetamidoizopropilo/-benzofenonu. Kiedy zniknie czerwone zabarwienie mieszaniny, odsącza się ją z substancji nierozpuszczalnych, a większą część rozpuszczalnika odparowuje się pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego w wyparce obrotowej. Pozostałość rozpuszcza się w eterze, a wytrącony tlenek trójfenylofosfiny usuwa. Poddając pozostałość chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymuje się czysty 1,1-dwufluoro-2-fenilo-2-/a-trójfluoroacetamidokumylo/-etylen.

E. W sposób opisany w przykładzie II-E hydrolizuje się 36,9 g (0,1 mola) produktu otrzymanego w etapie D, z roztworem węgla sodowego, po czym zakwasza się mieszaninę kwasem solnym do wartości pH 1, a etanol usuwa pod obniżonym ciśnieniem. Przez powolne dodawanie wodorotlenku sodowego aż do zmętnienia wyosobnia się wolną aminę, a po zainicjowaniu krystalizacji, otrzymuje się 1,1-dwufluoro-2-fenilo-2-/a-aminokumylo/-etylen.

F. 27,3 g (0,1 mola) produktu otrzymanego w etapie E, rozciera się z 50 g suchego dwutlenku ołowiu i dodaje tę mieszaninę do 500 ml bezwodnego ciekłego fluorowodoru, mieszając w temperaturze 0°C, przy czym zachodzi fluorowanie i przegrupowanie, którym towarzyszy wydzielanie się ciepła. Po odparowaniu fluorowodoru i ekstrahowaniu produktu z fluorku ołowiu gorącą wodą, otrzymuje się fluorowoderek 4-/2'-fenylo-1,1,2,2'-czterofluoroetylo/-a,a-dwumetylobenzyloaminy.

Przykład IX.

A. W 200 ml etanolu rozpuszcza się 33,3 g (0,1 mola) wytworzonej w przykładzie II-C lub IV-B 4-/a-trójfluoroacetylo/-4-/2'-fenyloetylo/-a,a-dwumetylobenzyloaminy, po czym uwodornia się roztwór nad katalizatorem platynowym pod ciśnieniem atmosferycznym, w temperaturze pokojowej, aż 0,1 mola wodoru zostanie absorbowane. Po odsączeniu katalizatora, otrzymuje się N-trójfluoroacetylo-4-/2'-fenyloetylo/-a,a-dwumetylobenzyloaminę.

B. Produkt otrzymany w etapie A miesza się na łaźni parowej z roztworem 20 g węgla sodowego w 100 ml wody, aż próbka stanie się całkowicie rozpuszczalna w rozcieńczonym kwasie solnym, po czym odparowuje się mieszaninę do sucha w wyparce-obrotowej, a pozostałość ekstrahuje benzenem. Po stężeniu ekstraktu otrzymuje się krystaliczną czystą 4-/2'-fenyloetylo/-a,a-dwumetylobenzyloaminę.

C. Z żywicy Kel-F wykonano aparat reakcyjny o pojemności około 140 ml do reakcji prowadzonych pod ciśnieniem atmosferycznym. Górne okienko aparatu służące do przepuszczania promieni z rtęciowo-ksenonowej lampy łukowej Hanovia o mocy 1000 W wykonano z błony żywicy Kel-F o grubości 0,25 mm. Aparat wyposażono w mieszadło magnetyczne i zanurzono w kąpeli z suchego lodu z acetonem. Do aparatu tego wprowadza się 4,79 g (0,02 mola) produktu otrzymanego w etapie B, po czym dodaje doń 50 ml skroplonego fluorowodoru. Następnie, mieszając zawartość reaktora w promieniach nadfioletowych, co 30 minut wprowadza się około 1 g fluoroksytrójfluorometanu, aż chromatografia cienkowarstwowa próbki wykaże maksymalną ilośćżądanego produktu (4–5 porcji). Po usunięciu kąpeli oziębiającej wypiera się fluorowodor strumieniem azotu, po czym oczyszcza produkt przez absorbowanie go na żywicy Dowex 50-X-8 (cykl wodorowy) i eluowanie 4 n kwasem solnym, otrzymując 4-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-a,a-dwumetylobenzyloaminę, oddzieloną od izomerów pozycyjnych. Czynności powyższe powtarza się aż do zebrania wystarczającej ilości produktu.

Przykład X.

A. Postępując w sposób opisany w przykładzie II-A, 94,13 g (0,40 mola) 4-a-aminoizopropylotolanu przekształca się w N-trójfluoroacetylo-4-a-aminoizopropylotolan.

B. 63,1 g (0,2 mola) produktu otrzymanego w etapie A w 32 litrach octanu etylu miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze 20°C z 636 g octanu rtęciowego, po czym odsącza mieszaninę, a pozostałość płucze octanem etylu. Do przesączu dodaje się siarkowodor aż do ustania wytrącania się siarczku rtęciowego, po czym filtruje mieszaninę przez ziemię okrzemkową, przesącz stęża do sucha, a pozostałość hydrolizuje w ciągu 4 godzin w temperaturze wrzenia w 1 litrze 3 n kwasu solnego. Następnie alkalizuje się mieszaninę w temperaturze

25°C 40% roztworem wodorotlenku sodowego i filtruje, a pozostałą mieszaninę płucze i suszy. Po przekrystalizowaniu surowego produktu z mieszaniny metanolu z n-heksanem, otrzymuje się czystą 4-fenylacetylo-*a,a*-dwumetylobenzyloaminę.

C. Do 12,67 g (0,05 mola) produktu otrzymanego w etapie B w 200 ml eteru wprowadza się w temperaturze 10–15°C 15,37 g (0,15 mola) fluorku nadchlorylu, po czym w temperaturze 0°C alkaliczuje się mieszaninę metanolanem sodowym w metanolu (1 n), rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Po wysuszeniu ekstraktu eterowego nad siarczanem magnezowym i stężeniu go do sucha oraz przekrystalizowaniu pozostałej substancji z mieszaniny octanu etylu z n-heksanem, otrzymuje się 4-*a,a*-dwufluoro-*a'*-fenylacetylo-*a,a*-dwumetylobenzyloaminę.

D. Do 50 ml bezwodnego ciekłego fluorowodoru dodaje się 5,79 g (0,02 mola) produktu otrzymanego w etapie C, a następnie 4,32 g (0,04 mola) czterofluorku siarki, po czym ogrzewa się mieszaninę w ciągu 3 godzin w temperaturze 90°C, a po ochłodzeniu do temperatury pokojowej odpowietrza się ją i zlewa do zlewki polietylenowej. Następnie, mieszając, wlewa się mieszaninę do zawiesiny 150 g węglanu sodowego w 1 litrze wody, po czym ekstrahuje się mieszaninę 3 porcjami po 400 ml octanu etylu, ekstrakt organiczny filtruje się przez ziemię okrzemkową, a filtrat suszy nad siarczanem magnezowym. Po stężeniu filtratu do sucha i przekrystalizowaniu pozostałej substancji z mieszaniny etanolu z eterem etylowym, otrzymuje się czystą 4-*2'*-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo-*a,a*-dwumetylobenzyloaminę. Odpowiedni chlorowodorek wytwarza się przez potraktowanie roztworu etanolowego nadmiarem etanolowego roztworu chlorowodoru, a następnie stężenie produktu i przekrystalizowanie go z alkoholu izopropylowego.

Przykład XI.

A. Mieszaninę 25,33 g (0,1 mola) 4-fenylacetylo-*a,a*-dwumetylobenzyloaminy z przykładu X-B, 12,9 (P,11 mola) kwasu selenawego, 75 ml p-dioksanu i 18 ml wody miesza się w ciągu 18 godzin w temperaturze wrzenia. Dwufazowy sklarowany roztwór zlewa się, a osad płucze benzenem, po czym połączony z popłuczynami roztwór stęży się pod obniżonym ciśnieniem do niewielkiej objętości i rozdziela pomiędzy benzen i wodę. Po wypłukaniu ekstraktu benzenowego, wysuszeniu go nad siarczanem magnezowym i stężeniu pod obniżonym ciśnieniem oraz przekrystalizowaniu z n-heksanem w temperaturze od –10 do 0°C, otrzymuje się 4-*a*-aminoizopropylodwubenzoil.

B. Postępując w sposób opisany w przykładzie X-D, 5,35 g (0,02 mola) 4-*a*-aminoizopropylodwubenzoilu przekształca się w 4-*2'*-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo-*a,a*-dwumetylobenzyloaminę.

Przykład XII.

A. Postępując w sposób opisany w przykładzie X-D, 25,33 g (0,1 mola) 4-fenylacetylo-*a,a*-dwumetylobenzyloaminę.

B. Postępując w sposób opisany w przykładzie IX-C, 5,51 g (0,02 mola) 4-*a'*,*a'*-dwufluorofenyl-*a,a*-dwumetylobenzyloaminy przekształca się w 4-*2'*-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo-*a,a*-dwumetylobenzyloaminę.

Przykład XIII.

A. Do 139,85 g (0,5 mola) N-trójfлуoroacetylo-4-chlorometylo-*a,a*-dwumetylobenzyloaminy w 1,5 litrze eteru dodaje się 12,16 g (0,5 mola) taśmy magnezowej i miesza w temperaturze wrzenia aż magnez rozpuści się. Następnie zastępuje się eter czterowodorofuranem i w temperaturze 25°C wkrapla 51,56 g (0,05 mola) benzonitrylu, po czym mieszając utrzymuje się mieszaninę w stanie wrzenia w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury 20°C dodaje się 100 ml nasyconego roztworu siarczanu amonowego, filtruje mieszaninę, rozdziela fazy, a fazę wodną płucze eterem. Następnie stęży się fazę eterową do sucha, a pozostałość ogrzewa w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia z 1 litrem 2,5 n rozcieńczonego kwasu solnego. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury 20°C, alkaliczowaniu jej 40% wodorotlenkiem sodowym, a następnie przefiltrowaniu pozostałej substancji, wypłukaniu jej wodą, wysuszeniu powietrza w temperaturze 25°C i przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu z n-heksanem, otrzymuje się 4-fenacylo-*a,a*-dwumetylobenzyloaminę.

B. Postępując w sposób opisany w przykładzie X-C, 4-fenacylo-*a,a*-dwumetylobenzyloaminę przekształca się w 4-*a'*,*a'*-dwufluorofenacylo-*a,a*-dwumetylobenzyloaminę.

C. Postępując w sposób opisany w przykładzie X-D, 4-*a'*,*a'*-dwufluorofenacylo-*a,a*-dwumetylobenzyloaminę przekształca się w 4-*2'*-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo-*a'*,*a'*-dwumetylobenzyloaminę.

Przykład XIV. Postępując w sposób opisany w przykładzie XII, w etapach A i B 25,33 g (0,1 mola) 4-fenacylo-*a,a*-dwumetylobenzyloaminę przekształca się w 4-*2'*-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo-*a,a*-dwumetylobenzyloaminę.

Przykład XV.

A. Do zimnej, energicznie mieszanej, zawiesiny 1,0 mola pięciochloru fosforu w 1500 ml heksanu dodaje się stopniowo 1,0 mol 2-metyloacetofenonu. Po ustaniu wydzielania się chlorowodoru, powoli wprowadza się

mieszaninę reakcyjną, mieszając, do mieszaniny 2 kg lodu z wodą. Następnie wyosabnia się fazę organiczną, płucze ją trzykrotnie wodą, zobojętnia roztworem wodorowęglanu sodowego i ponownie płucze wodą. Roztwór heksanowy suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym, heksan odpędza pod obniżonym ciśnieniem i frakcjonuje produkt pod ciśnieniem 1 mm, otrzymując czysty 1-chloro-1-c-toliloetylen.

B. Do trójszyjnej kolby o pojemności 1 litra, wyposażonej w mieszadło, wkraplacz i termometr, wprowadza się 0,5 mola 1-chloro-1-c-toliloetylenu, po czym dodaje się 200 ml bezwodnego chlorku metylenu, umieszcza kolbę w kąpeli chłodzącej i miesza zawartość kolby, aż temperatura spadnie do 0°C. Następnie dodaje się kolejno 0,05 mola bezwodnego chlorku glinowego i 0,05 mola bromku III-rzęd. butylu, po czym w ciągu 45–60 minut pod powierzchnią mieszanej zawartości kolby wkrapla się roztwór 0,05 mola tróchloru azotu w około 150 ml chlorku metylenu. Po zakończeniu wkraplania wlewa się mieszaninę do wody z lodem i silnie alkalizuje wodorotlenkiem sodowym. Fazę chlorku etylenu wyosabnia się, a fazę wodną ekstrahuje dwukrotnie 100 ml chlorku etylenu, po czym wstrząsa się ekstrakt z 100 ml 2,5 n kwasu solnego. Następnie metodą destylacji frakcyjnej usuwa się z rozpuszczalnika nieprzereagowany 1-chloro-1-c-toliloetylen, a po silnym zalkalizowaniu fazy wodnej, przez ekstrahowanie i destylację pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się o-/1-chlorowinylo/benzyloaminę. Wyżej opisane czynności powtarza się aż do uzyskania wystarczającej ilości produktu.

C. Do roztworu 0,14 mola wodorotlenku potasowego w 100 ml bezwodnego etanolu dodaje się 0,1 mola produktu otrzymanego w etapie B i mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 24 godzin. Następnie wlewa się mieszaninę do wody z lodem i ekstrahuje substancję organiczną benzenem, a ekstrakt płucze kolejno 2,5 n kwasem solnym i wodą oraz suszy nad siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu pod obniżonym ciśnieniem, otrzymuje się czystą 2-etynylobenzyloaminę.

D. Wprowadzając amoniak do odpowietrzonej zawiesiny 0,05 mola jodku miedziawego w wodzie wytwarza się roztwór jodku dwuaminomiedziawego, po czym mieszając dodaje się roztwór 0,05 mola produktu otrzymanego w etapie C w 100 ml czterowodorofuranu, a po odsączeniu osadu o barwie żółtej i wysuszeniu go w strumieniu azotu w temperaturze 50°C, otrzymuje się sól miedziawą 2-etynylobenzyloaminy.

E. Do roztworu 0,04 mola jodobenzenu w 100 ml bezwodnej pirydyny dodaje się 0,04 mola produktu otrzymanego w etapie D, po czym w ciągu 10 godzin utrzymuje się mieszaninę w stanie wrzenia w atmosferze azotu, a następnie wlewa do 300 ml wody. Drogą destylacji kolumnowej odpędza się pirydynę jako azeotrop wodny, a pozostałość ekstrahuje chloroformem, zawierającym kwas octowy w ilości wystarczającej do spowodowania rozkładu niebieskiego kompleksu miedziowo-aminowego. Po odbarwieniu produktu węglem i przekryształizowaniu z metanolu w obecności wodorotlenku sodowego w ilości wystarczającej do utrzymania stanu alkalicznego, otrzymuje się czysty 2-/α-aminometylo/-tolan.

F. W 50 ml chloroformu rozpuszcza się 0,03 mola produktu otrzymanego w etapie E, po czym chłodzi się roztwór do temperatury 0°C i przepuszcza przezeń nadmiar suchego chlorowodoru. Następnie obniża się temperaturę do temperatury -20°C i przepuszcza przez roztwór suchy chłodzi, aż do wystąpienia niewielkiego nadmiaru, który usuwa się strumieniem azotu. Po usunięciu chloroformu pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się woskowaty chlorowodorek o-/2-fenilo-1,1,2,2-czterochloroetylo/-benzyloaminy, który umieszcza się w kolbie polietylenowej zawierającej świeży bezwodny czterochloroetylen.

G. Produkt otrzymany w etapie F traktuje się 7,5 g (nadmiar) tlenku rtęciowego i utrzymując temperaturę 15–20°C miesza się mieszaninę i wprowadza do niej w ciągu 16 godzin bezwodny fluorowodór.

Następnie wlewa się mieszaninę do wody i alkalizuje wodorotlenkiem sodowym, a osad odfiltrowuje się, suszy i ekstrahuje benzenem. Po przekryształizowaniu produktu, otrzymuje się czystą 2-/2'-fenilo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-benzyloaminę.

Przykład XVI.

A. Poddając reakcji 13,2 g (0,08 mola) fenylaoctylenku miedziowego, wytworzonego w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I-D, z 0,08 mola 3-jodobenzyloaminy w pirydynie, w sposób analogiczny jak w przykładzie I-E, otrzymuje się 2-/α-aminometylo/-tolan.

B. W 50 ml chloroformu rozpuszcza się 0,03 mola produktu otrzymanego w etapie A, po czym chłodzi się roztwór do temperatury 0°C i wprowadza doń nadmiar suchego chlorowodoru. Następnie obniża się temperaturę do -20°C i wprowadza suchy chlor, aż do wystąpienia niewielkiego nadmiaru, który usuwa się strumieniem azotu. Po usunięciu chloroformu pod obniżonym ciśnieniem, otrzymuje się woskowaty chlorowodorek o-/2-fenilo-1,1,2,2-czterochloroetylo/-benzyloaminy, który umieszcza się w kolbie polietylenowej ze świeżym bezwodnym czterochloroetylenem.

C. Produkt otrzymany w etapie B traktuje się 7,5 g tlenku miedziowego i utrzymując temperaturę 15–20°C miesza się mieszaninę i wprowadza do niej w ciągu 16 godzin bezwodny fluorowodór. Następnie wlewa się mieszaninę do wody i alkalizuje wodorotlenkiem sodowym, a osad odfiltrowuje się, suszy i ekstrahuje benzenem. Po przekryształizowaniu produktu otrzymuje się czystą 2-/2'-fenilo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-benzyloaminę.

Przykład XVII.

A. W 400 ml benzenu rozpuszcza się 1 mol 2-chlorometylobenzylaminy, po czym chłodząc roztwór do temperatury około 50°C wkrapla się doń bezwodnik trójtłorowocowy. Po ustaniu wydzielania się ciepła, ogrzewa się mieszaninę do temperatury 90°C, a następnie chłodzi i miesza z lodem. Po wyptokowaniu fazy benzenowej roztworem węglanu sodowego, wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, a następnie wysuszeniu produktu nad siarczanem magnezowym i stężeniu go, otrzymuje się krystaliczny chlorek 2-/a-trójtłorowocetamidometylo/-benzylu.

B. W 1 litrze benzenu rozpuszcza się 0,5 mola produktu otrzymanego w etapie A i 132 g trójtłorowofosfiny, po czym mieszając ogrzewa się roztwór w temperaturze łagodnego wrzenia na łaźni parowej. Kryształy czwartorzędowej soli fosfoniowej wyosabiają się w ciągu 4–5 godzin, po upływie których filtruje się produkt, suszy i waży, otrzymując chlorek 2-/a-trójtłorowocetamidometylo/-benzylotrójtłorowofosfoniowy.

C. Produkt otrzymany w etapie B dodaje się w atmosferze azotu do dokładnie równoważnej ilości metylosulfinylometylku sodowego (reagent Coreya) w 500 ml bezwodnego dwumetylosulfotlenku (wytworzonego znany sposóbem z wodoru sodowego w dwumetylosulfotlenku). Po ustaniu wydzielania się chlorku sodowego dodaje się wyliczoną ilość czystego benzaldehydu i pozostawia mieszaninę, aż do zniknięcia zabarwienia pomarańczowego. Następnie odsącza się mieszaninę z chlorku sodowego i stęża w wyparce obrotowej, po czym rozpuszcza się otrzymaną stałą substancję w czterowodorofuranie i dodaje wody inicjując krystalizację i otrzymując 2-/a-trójtłorowocetamidometylo/stylben.

D. W 500 ml chlorku metylenu rozpuszcza się 66,7 g (0,2 mola) produktu otrzymanego w etapie C, po czym chłodzi się roztwór do temperatury –20°C i chloruje, aż do wystąpienia niewielkiego stałego nadmiaru chloru, który następnie usuwa się azotem, a rozpuszczalnik odparowuje się w wyparce obrotowej, otrzymując woskową mieszaninę treo- i erytro-izomerów dwuchlorku 2-/a-trójtłorowocetamidometylo/-stylbenu.

E. W 700 ml czystej bezwodnej chinoliny rozpuszcza się 0,1 mola produktu otrzymanego w etapie D, po czym ogrzewa się roztwór w atmosferze azotu do temperatury 150°C, aż próba miareczkowania w kwasie metanosulfonowym wykaże maksymalną ilość chlorku. Następnie mieszaninę chłodzi się i wlewa do 1 litra 6 n kwasu solnego, a gumową substancję chłodzi do stwardnienia, filtruje i płucze wodą. Po rozpuszczeniu suchego produktu w heksanie i oczyszczeniu go z barwnych domieszek metodą chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymuje się mieszaninę a- i a'-chloro-2-/a-trójtłorowocetamidometylo/-stylbenów.

F. 0,06 mola produktu otrzymanego w etapie E rozciera się z 29 g suchego dwutlenku ołowiu, po czym stopniowo dodaje się tę mieszaninę do 300 ml bezwodnego ciekłego fluorowodoru, mieszając ciecz w temperaturze 0°C. Po ustaniu wydzielania się ciepła odparowuje się fluorowodor, a pozostałość płucze wodą i suszy. Po ekstrakowaniu produktu benzenem i oczyszczeniu go z domieszek metodą chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymuje się mieszaninę a-chloro-a,a-dwufluoro- i a'-chloro-a,a'-dwufluoro-2-/a-trójtłorowocetamidometylo/-dwufenylloetanów.

G. W rurce Cariusza miesza się 0,02 mola produktu otrzymanego w etapie F z 25 ml ciekłej trójtłorowaminy, po czym pozostawia mieszaninę na 4 dni w temperaturze pokojowej. Po otwarciu rurki odparowuje się nadmiar trójtłorowaminy, a czwartorzędowy chlorek amoniowy rozpuszcza w wodzie i traktuje w przyćmionym świetle świeżo wytworzonym tlenkiem srebra, aż do wystąpienia niewielkiego nadmiaru tego tlenku. Następnie odsącza się substancje nierozpuszczalne, a pozostałe rozpuszczalne srebro redukuje przez ogrzewanie niewielką ilością hydrolizy, po czym odparowuje się roztwór do konsystencji syropu i ogrzewa w temperaturze 100°C, aż do usunięcia całej trójtłorowaminy. Po przekształceniu woskowatego stałego produktu w chlorowodorek i oczyszczeniu go z domieszek metodą elektroforezy preparatywnej, otrzymuje się a,a'-dwufluoro-2-/a'-aminometylo/-stylben.

H. Fluorując produkt otrzymany w etapie G w sposób analogiczny do opisanego w etapie F, otrzymuje się fluorowodorek 2-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-benzylaminy. Przepuszczając aminę przez żywicę jonitową bądź inną metodą przekształca się tę aminę w farmakologicznie dopuszczalne sole.

Przykład XVIII.

A. 0,5 mola chlorku 2-/a-trójtłorowocetamidometylo/-benzylu z roztworem 0,57 mola sześciowodnianu azotanu miedziowego w 3 litrach wody utrzymuje się w stanie wrzenia w atmosferze azotu w ciągu 24 godzin. Po odsączeniu surowego produktu przekształca się go w celu oczyszczenia z domieszek, otrzymując 2-/a-trójtłorowocetamidometylo/-benzaldehyd.

B. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III, etapy B i C, wytwarza się trójtłorowofosfinę benzylidenu z 0,5 mola chlorku benzylu i 0,5 mola trójtłorowofosfiny. Po dodaniu odpowiedniej ilości 2-/a-trójtłorowocetamidometylo/-benzaldehydu, otrzymuje się 2-/a-trójtłorowocetamidometylo/-stylben.

C. W 500 ml chlorku metylenu rozpuszcza się 0,2 mola produktu otrzymanego w etapie B, po czym chłodzi się roztwór do temperatury –20°C i chloruje aż do wystąpienia stałego niewielkiego nadmiaru chloru,

który następnie usuwa się azotem. Po odparowaniu rozpuszczalnika w wyparce obrotowej, otrzymuje się woskową mieszaninę treo- i erytro-izomerów dwuchloru 2-/a-trójfliuoroacetamidometylo/-stylben.

D. W 700 ml czystej bezwodnej chinoliny rozpuszcza się 0,1 mola produktu otrzymanego w etapie C, po czym ogrzewa się roztwór w atmosferze azotu do temperatury 150°C, aż próba miareczkowania w kwasie metanosulfonowym wykaże maksymalną ilość chloru. Następnie chłodzi się mieszaninę reakcyjną i wlewa do 1 litra 6 n kwasu solnego, po czym chłodzi się gumowaty produkt do stwardnienia, odsącza go i płucze wodą. Po rozpuszczeniu produktu w heksanie i oczyszczeniu z domieszek drogą chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymuje się mieszaninę α - i α' -chloro-2-/a''-trójfliuoroacetamidoetylo/-stylbenów.

E. 0,06 produktu otrzymanego w etapie D rozciera się z 29 g suchego dwutlenku ołowiu, po czym mieszając dodaje stopniowo tę mieszaninę do 300 ml bezwodnego ciekłego fluorowodoru, w temperaturze 0°C. Po ustaniu wydzielania się ciepła odparowuje się fluorowodor, a pozostałość płucze wodą i suszy. Po ekstrakcji produktu benzenem i oczyszczeniu go z domieszek metodą chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymuje się mieszaninę α -chloro- α,α' -dwufliuoro- i α' -chloro- α,α' -dwufliuoro-2-/a''-trójfliuoroacetamidoetylo/-dwufeniloetanów.

F. W rurce Cariusza miesza się 0,2 mola produktu otrzymanego w etapie E z 25 ml ciekłej trójmetyloaminy i pozostawia tę mieszaninę w temperaturze pokojowej na 4 dni. Po otwarciu rurki odparowuje się nadmiar trójmetyloaminy, a czwartorzędowy chlorek amoniowy rozpuszcza się w wodzie i traktuje świeżo wytworzonym tlenkiem srebra w przyćmionym świetle, aż do wystąpienia niewielkiego nadmiaru tego tlenku. Następnie odfiltruje się substancje nierozpuszczalne, a pozostałe rozpuszczalne srebro redukuje przez ogrzewanie z niewielką ilością hydrazyny. Po odparowaniu roztworu, ogrzewaniu syropu w temperaturze 100°C do momentu usunięcia całej ilości trójmetyloaminy, przekształceniu woskowatej stałej substancji w chlorowodorek i ogrzewaniu produktu z domieszek metodą elektroforezy preparatywnej, otrzymuje się α,α' -dwufliuoro-4-/a''-aminometylo/-stylben.

G. Fluorując produkt otrzymany w etapie F i postępując w sposób analogiczny do opisanego w etapie E, otrzymuje się fluorowodorek 2-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofliuoroetylo/-benzyloaminy. Przepuszczając aminę przez żywicę jonitową lub w inny sposób, przekształca się ją w farmakologicznie dopuszczalne sole.

Przykład XIX.

A. Do 300 ml czterowodorofuranu z 1 gramoatomem drutu litowego dodaje się w atmosferze argonu, mieszając i chłodząc, roztwór 0,5 mola 2-jodotoluenu w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu, wolnego od nadtlenu. Kiedy pozostanie zaledwie kilka cząstek litu, powoli wprowadza się roztwór pod ciśnieniem argonu do mieszanej zawiesiny 0,5 mola jodku miedziawego w 1000 ml bezwodnego czterowodorofuranu i mieszanie kontynuuje się w ciągu 12 godzin, otrzymując roztwór o-tolilku miedzi o zabarwieniu czerwonym.

B. Do kolby stosowanej w etapie A, połączonej z chłodnicą ze stałym dwutlenkiem węgla i metanolem, wprowadza się 104 g (0,5 mola) jodku trójfliuorowinyli, po czym mieszając ogrzewa się mieszaninę stopniowo do temperatury 55°C i pozostawia w tej temperaturze w ciągu 5 godzin, podczas których wyosabnia się jodek miedziawy. Kiedy próba Gilmana na substancje metaloorganiczne da wynik ujemny, wówczas dodaje się 50 ml wody, po czym odfiltruje substancje stałe i destyluje mieszaninę przez kolumnę. Po usunięciu całej ilości czterowodorofuranu, pozostałość frakcjonuje się pod ciśnieniem 40 mm, otrzymując czysty α,β -trójfliuoro-2-metylostyren.

C. W mieszaninie 500 ml bezwodnego heksanu i 40 ml eteru etylowego rozpuszcza się 0,2 mola produktu otrzymanego w etapie B, po czym mieszając roztwór w atmosferze argonu dodaje się doń 200 ml heksanu zawierającego 1 mol fenylku litu. Kiedy próba Gilmana da wynik ujemny, wówczas odsącza się produkt z wytrąconego fluorku litu, odparowuje rozpuszczalniki i przekształtuje produkt z mieszaniny alkoholu izopropylowego z wodą, otrzymując czysty α,α' -dwufliuoro-2-metylostylben.

D. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I-B, lecz stosując 0,5 mola α,α' -dwufliuoro-2-metylostylbenu, otrzymuje się α,α' -dwufliuoro-2-/aminometylo/-stylben, który oczyszcza się w sposób opisany w przykładzie III-G.

E. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III-F i stosując 0,05 mola α,α' -dwufliuoro-2-/aminometylo/-stylbenu, otrzymuje się fluorowodorek 2-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofliuoroetylo/-benzyloaminy.

Przykład XX.

A. Do 300 ml czterowodorofuranu zawierającego 1 gramoatom drutu litowego dodaje się w atmosferze argonu, mieszając i chłodząc, 102 g (0,5 mola) jodobenzenu. Kiedy pozostanie zaledwie kilka cząstek litu, wówczas powoli wprowadza się roztwór pod ciśnieniem argonu do mieszanej zawiesiny 0,5 mola jodku miedziawego w 1000 ml bezwodnego czterowodorofuranu i kontynuuje się mieszanie w ciągu 12 godzin, otrzymując roztwór fenylku miedzi o zabarwieniu czerwonym.

B. Do kolby stosowanej w etapie A, połączonej z chłodnicą ze stałym dwutlenkiem węgla i metanolem, dodaje się 104 g jodku trójfluorowinyłu, po czym stopniowo ogrzewa się mieszaninę do temperatury 55°C i pozostawia ją w tej temperaturze w ciągu 5 godzin, podczas których wyosabia się jodek miedziawy. Kiedy próba Gilmana na substancje metaloorganiczne da wynik ujemny, wówczas dodaje się 50 ml wody, odsącza substancje stałe i destyluje mieszaninę przez kolumnę. Po usunięciu całej ilości czterowodorofuranu i przefracjonowaniu zawartości kolby pod ciśnieniem 40 mm otrzymuje się czysty α,β -trójfluorostyren.

C. W mieszaninie 500 ml bezwodnego heksanu i 40 ml eteru etylowego rozpuszcza się 31,6 g (0,2 mola) α,β -trójfluorostyrenu, po czym mieszając roztwór dodaje się doń w temperaturze -10°C i w atmosferze argonu 200 ml handlowej mieszaniny heksanu z eterem, zawierającej 2-tolilek litu. Kiedy próba Gilmana da wynik ujemny, wówczas odsącza się produkt z wytrąconego fluorku litu i odparowuje rozpuszczalniki, a po przekrystalizowaniu produktu z mieszaniny alkoholu izopropylowego z wodą, otrzymuje się mieszaninę treo- i erytro- α,α' -dwufluorometylostylbenów.

D. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładach I-B i II-A, 0,2 mola produktu otrzymanego w etapie C przekształca się w mieszaninę treo- i erytro-izomerów dwufluorków 2-/ α -trójfluoroacetamidometylo/-stylbenu.

E. 0,1 mola produktu otrzymanego w etapie D rozciera się z 48,3 g suchego dwutlenku ołowiu, po czym stopniowo dodaje tę mieszaninę do 500 ml bezwodnego ciekłego fluorowodoru, mieszając w temperaturze 0°C. Po ustaniu wydzielania się ciepła odparowuje się fluorowódór, a pozostałość płucze wodą i suszy. Następnie ekstrahuje się mieszaninę benzen i filtruje, a ekstrakt benzenowy poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymując N-trójfluoroacetylo-2-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-benzyloaminę.

F. 0,02 mola produktu otrzymanego w etapie E miesza się z roztworem 20 g węglanu sodowego w 100 ml wody, po czym ogrzewa się roztwór na łaźni parowej, aż próbka stanie się całkowicie rozpuszczalna w rozcieńczonym kwasie solnym. Następnie odparowuje się mieszaninę do sucha w wyparce obrotowej, a pozostałość ekstrahuje benzenem. Po stężeniu ekstraktu i przekrystalizowaniu go z mieszaniny etanolu z eterem etylowym, otrzymuje się 2-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-benzyloaminę.

Przykład XXI.

A. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VII-B, 1,0 mol o-metylobenzofenonu przekształca się w α -o-tolilo- β,β -dwufluorostyren.

B. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I-B, 0,5 mola produktu otrzymanego w etapie A przekształca się w o- α,β -dwufluorostyrylo/-benzyloaminę.

C. 0,1 mola produktu otrzymanego w etapie C rozciera się z 50 g suchego dwutlenku ołowiu, po czym dodaje się tę mieszaninę do 500 ml bezwodnego ciekłego fluorowodoru, mieszając w temperaturze 0°C. Wydzielaniu się ciepła towarzyszą procesy fluorowania i przegrupowania. Po odparowaniu fluorowodoru i ekstrakowaniu produktu z fluorku ołowiu gorącą wodą, otrzymuje się fluorowodorek 2-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-benzyloaminy.

Przykład XXII.

A. Do 1 litra 50% etanolu dodaje się 0,5 mola otrzymanego w przykładzie XVIII-A 2-/ α -trójfluoroacetamidometylo/-benzaldehydu i 0,75 mola świeżo wytworzonego tlenku srebra, po czym mieszając ogrzewa się mieszaninę w temperaturze wrzenia w przyćmionym świetle, aż próbka nie wykaże żadnej reakcji z roztworem Fehlinga. Następnie zakwasza się mieszaninę stężonym kwasem solnym i odfiltrowuje, a placek filtracyjny płucze dwiema 200 ml porcjami gorącego etanolu. Po stężeniu i ochłodzeniu filtratów, otrzymuje się krystaliczny kwas 2-/ α -trójfluoroacetamidometylo/-benzoesowy.

B. W 500 ml bezwodnego chlorku metylenu rozpuszcza się produkt otrzymany w etapie A, po czym dodaje 80 g (nadmiar) chlorku tionylu i utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia aż do ustania wydzielania się chlorowodoru. Po usunięciu substancji lotnych otrzymuje się surowy chlorek 2-/ α -acetamidometylo/-benzoilu.

C. W 500 ml bezwodnego benzenu rozpuszcza się produkt otrzymany w etapie B, po czym dodaje 70 g bezwodnego chlorku glinowego i postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VII-A, otrzymuje się 2-/ α -trójfluoroacetamidometylo/-benzofenon.

D. Do 1 litra bezwodnego dwumetylowego eteru glikolu dwuetylenowego dodaje się 55,4 g (0,2 mola) trójfluoroocetanu trójmetylocynowego, 30 g bezwodnego jodku sodowego i 100 g trójfenylofosfiny. Następnie wypiera się powietrze azotem i mieszając podnosi stopniowo temperaturę do 150°C. Występuje wydzielanie się dwutlenku węgla i wytrącanie fluorku sodowego, a roztwór przybiera barwę czerwonawą. Po ustaniu wydzielania się gazu, chłodzi się mieszaninę i dodaje 0,2 mola 2-/ α -trójfluoroacetamidometylo/-benzofenonu. Po zniknięciu barwy czerwonawej odfiltrowuje się substancje nierozpuszczalne, a większą część rozpuszczalnika odparowuje pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego w wyparce obrotowej. Po rozpuszczeniu pozostałości w eterze, usunięciu wytrąconego tlenku trójfenylofosfity i poddaniu produktu chromatografii na żelu krzemionkowym, otrzymuje się czysty 1,1-dwufluoro-2-fenylo-2-/ α -trójfluoroacetamidotolilo/-etylen.

E. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II-E, hydrolizuje się 0,1 mola produktu otrzymanego w etapie D z roztworem węgla sodowego, po czym zakwasza mieszaninę kwasem solnym do wartości pH 1 i usuwa etanol pod obniżonym ciśnieniem. Dodając powoli wodorotlenek sodowy aż do zmętnienia produktu i inicjując krystalizację, otrzymuje się 1,1-dwufluoro-2-fenilo-2- α -aminotolilo/-stylen.

F. 0,1 mola produktu otrzymanego w etapie E rozciera się z 50 g suchego dwutlenku ołowiu, po czym mieszając w temperaturze 0°C dodaje się mieszaninę do 500 ml bezwodnego ciekłego fluorowodoru, przy czym zachodzą procesy fluorowania i przegrupowania, którym towarzyszy wydzielanie się ciepła. Po odparowaniu fluorowodoru i ekstrahowaniu produktu z fluorku ołowiu gorącą wodą, otrzymuje się fluorowodorek 2-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-benzyloaminy.

Przykład XXIII.

A. W 200 ml etanolu rozpuszcza się 0,1 mola otrzymanego w przykładzie XVIII-B 2- α -trójfluoroacetamidometylo/-stylben, po czym uwodornia się roztwór nad platyną jako katalizatorem pod ciśnieniem atmosferycznym i w temperaturze pokojowej, aż zostanie absorbowane 0,1 mola wodoru. Po odfiltrowaniu katalizatora otrzymuje się N-trójfluoroacetylo-2-/2'-fenyloetylo/-benzyloaminę.

B. Produkt otrzymany w etapie A miesza się z roztworem 20 g węgla sodowego w 100 ml, wody, ogrzewając mieszaninę aż próbka stanie się całkowicie rozpuszczalna w rozcieńczonym kwasie solnym. Następnie odparowuje się mieszaninę do sucha w wyparce obrotowej, a pozostałość ekstrahuje benzenem. Po stężeniu ekstraktu otrzymuje się czystą krystaliczną 2-/2'-fenyloetylo/-benzyloaminę.

C. Do aparatu opisanego w przykładzie IX-C wprowadza się 0,02 mola produktu otrzymanego w etapie B, a następnie 50 ml skroplonego bezwodnego fluorowodoru. Mieszając mieszaninę w promieniach nadfioletowych wprowadza się w odstępach 30-minutowych po około 1 g fluoroksytrójfluorometanu, aż chromatografia cienkowarstwowa próbki wykaże maksymalną ilość produktu (4–5 porcji fluoroksytrójfluorometanu). Po usunięciu kąpieli chłodzącej wypiera się fluorowodor strumieniem azotu, a następnie oczyszcza produkt z izomerów pozycyjnych przez absorbowanie go na żywicy Dowex-X-8 (cykl wodorowy) i eluowanie 4 n kwasem solnym, otrzymując 2-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluorometylo/-benzyloaminę. Czynności powyższe powtarza się aż do wytworzenia wystarczającej ilości produktu.

Przykład XXIV.

A. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III-D, 1 mol otrzymanego w przykładzie XVIII-B 2- α -trójfluoroacetamidometylo/-stylben przekształca się w α , β -dwuchloro-2-N-trójfluoroacetamido/- α , β -dwufenyloetan.

B. Postępując z 0,7 mola produktu otrzymanego w etapie A w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XVIII-D, otrzymuje się surowy 2-/N-trójfluoroacetamidometylo/-tolan, który płucze się i suszy. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu z n-heksanem, otrzymuje się czysty 2-N-trójfluoroacetamidometylo/-tolan.

C. Do 200 ml eteru zawierającego 0,05 mola produktu otrzymanego w etapie B wprowadza się w temperaturze 10–15°C 15,37 g (0,15 mola) fluorku nadchlorylu, po czym alkalizuje się mieszaninę w temperaturze 0°C metanolem sodowym w 1 n metanolu, rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Następnie suszy się ekstrakt nad siarczanem magnezowym i stęży do sucha, a po przekrystalizowaniu produktu z mieszaniny octanu etylowego z n-heksanem, otrzymuje się 2- α ', α '-dwufluoro- α -fenyloacetylo/-benzyloaminę.

D. Do 50 ml bezwodnego ciekłego fluorowodoru dodaje się 0,02 mola produktu otrzymanego w etapie C, a następnie 0,04 mola czterofluorku siarki. Mieszaninę tę ogrzewa się w kolbie w temperaturze 90°C w ciągu 3 godzin, po czym chłodzi się ją do temperatury pokojowej, odpowietrza i zlewa do zlewki polietylenowej. Następnie wlewa się mieszaninę, mieszając, do 1 litra wody z 150 g węgla sodowego i ekstrahuje całość trzema porcjami po 400 ml octanu etylu, a ekstrakt organiczny filtruje przez ziemię okrzemkową i suszy filtrat nad siarczanem magnezowym. Po stężeniu filtratu do sucha i przekrystalizowaniu produktu z mieszaniny etanolu z eterem etylowym, otrzymuje się czystą 2-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-benzyloaminę. Chlorowodorek wytwarza się przez potraktowanie roztworu etanolowego nadmiarem etanolowego roztworu chlorowodoru, a następnie stężenie i przekrystalizowanie produktu z alkoholu izopropylowego.

Przykład XXV.

A. 0,1 mola otrzymanej w przykładzie XXIV-C 2-fenacetylobenzyloaminy, 0,11 mola kwasu selenawego, 75 ml p-dioksanu i 18 ml wody miesza się w ciągu 18 godzin w temperaturze wrzenia, po czym dekantuje się roztwór, a pozostałość płucze benzenem. Następnie pod obniżonym ciśnieniem stęży się roztwór połączony z popłuczynami do niewielkiej objętości i rozdziela produkt pomiędzy benzen i wodę. Po wypłukaniu ekstraktu benzenowego, wysuszeniu go nad siarczanem magnezowym i stężeniu pod obniżonym ciśnieniem, a następnie przekrystalizowaniu produktu z n-heksanu w temperaturze od –10–0°C, otrzymuje się 2- α -aminometylo/-dwubenzoil.

B. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie X-D, 5,35 g (0,02 mola) 2-/a'-aminometylo/-dwubenzoilu przekształca się w 2-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-benzyloaminę.

Przykład XXVI.

A. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie X-D, 0,1 mola 2-/fenacetylo/-benzyloaminy przekształca się w 2-/a,a'-dwufluorofenyloetylo/-benzyloaminę.

B. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IX-C, 0,02 mola 2-/a,a'-dwufluorofenyloetylo/-benzyloaminy przekształca się w 2-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-benzyloaminę.

Przykład XXVII.

A. Do 1,5 litra eteru zawierającego 0,5 mola N-trójfliuoroacetylo-2-chlorometylobenzyloaminy dodaje się 0,5 mola taśmy magnezowej i miesza mieszaninę w temperaturze wrzenia aż magnez rozpuści się. Następnie zastępuje się eter czterowodorofuranu i wkrapla w temperaturze 25°C 0,05 mola benzonitrylu, po czym miesza się mieszaninę w temperaturze wrzenia w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury 20 ° C dodaje się 100 ml nasyconego siarczanu amonowego, a po odfiltrowaniu mieszaniny rozdziela się fazy i fazę wodną płucze eterem. Fazę eterową stęża się do sucha i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 2 godzin z 1 litrem 2,5 n rozcieńczonego kwasu solnego, po czym chłodzi się mieszaninę do temperatury 20°C i alkalizuje 40% wodorotlenkiem sodowym. Po odfiltrowaniu, wypłukaniu produktu wodą, wysuszeniu powietrzem w temperaturze 25°C i przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu z n-heksanem, otrzymuje się 2-fenacylobenzyloaminę.

B. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie X-C, 2-fenacylobenzyloaminę przekształca się w 2-/a,a'-dwufluorofenacetylo/-benzyloaminę.

C. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie X-D, 2-/a,a'-dwufluorofenacetylo/-benzyloaminę przekształca się w 2-/2'-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-benzyloaminę.

Przykład XXVIII.

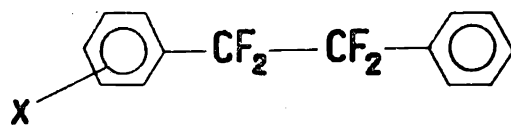
A. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XIII-A, z 0,5 mola otrzymanego w przykładzie XVII-A chlorku 2-/a-trójfliuoroacetamidometylo/-benzyliu, otrzymuje się 2-fenacylo-N-a-trójfliuoroacetylobenzyloaminę.

B. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II-E, 0,3 mola produktu otrzymanego w etapie A przekształca się w 2-fenacylobenzyloaminę.

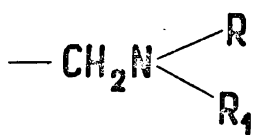
C i D. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XII, w etapach A i B, 0,1 mola 2-fenacylobenzyloaminy przekształca się w 2-/2,-fenylo-1',1',2',2'-czterofluoroetylo/-benzyloaminę.

Zastrzeżenie patentowe

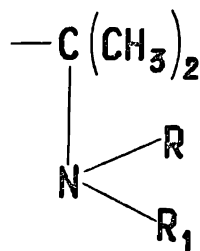
Sposób wytwarzania nowych, podstawionych benzyloamin o ogólnym wzorze 1, w którym X w pozycji 2 oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R i R₁ oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, a X w pozycji 4 oznacza grupę o ogólnym wzorze 3, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, z n a m i e n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę o wzorze -CH₂-CH₂-, -CF=CF-, -CF₂-C/O/-, -CH₂-C/O/- lub -CCl₂-CCl₂-, traktuje się środkiem fluorującym, takim jak tlenek lub fluorek metalu w bezwodnym fluorowodorze, fluoroksytrójfliuorometan w ciekłym fluorowodorze w niskiej temperaturze i pod działaniem promieniowania nadfioletowego lub czterofluorek siarki w bezwodnym, ciekłym fluorowodorze.



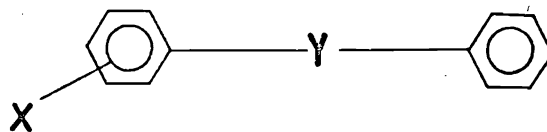
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4