

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Egz. SŁUŻBOWY
OPIS PATENTOWY

65453

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 16.II.1968 (P 125 288)

Pierwszeństwo: 09.III.1967 Austria

Opublikowano: 31.X.1972

Kl. 12o, 5/09

MKP C07c 93/04

CZYTELNIJA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Roderich Höllinger, Wolf Wendtlandt

Właściciel patentu: Österreichische Stickstoffwerke Aktiengesellschaft, Linz
(Austria)

Sposób wytwarzania nowych, zasadowych eterów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, zasadowych eterów o ogólnym wzorze 1, w którym R' oznacza niższą grupę alkilową, R'' oznacza atom wodoru lub grupę metylową, Y oznacza niższą grupę alkilową, lub oba podstawniki Y wraz z atomem azotu tworzą pierścień heterocykliczny zawierający azot, R oznacza niższą grupę alkilową, a X oznacza atom chlorowca lub wodoru albo soli eterów lub czwartorzędowych związków amoniowych tych eterów.

Zasadowe etery o wzorze 1 mają cenne właściwości lecznicze. Są wśród nich związki o właściwościach znieczulających, o działaniu hamującym kaszel, przeciwdziałające konwulsjom oraz chorobie Parkinsona. Szczególną zaletą związków otrzymywanych według wynalazku jest ich niewielka toksyczność. Właściwości znieczulające tych związków nie są tak silne, jak morfiny czy związków pokrewnych, które mogą być podawane tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, lecz są to związki o słabym działaniu znieczulającym i nie powodującym nałogu. Z tego też względu związki te mogą być stosowane szczególnie przy leczeniu stanów bólowych w życiu codziennym, bez kontroli lekarskiej. Tym też związki te różnią się od znanych środków przeciwbólowych szeregu dwufenylometanu.

Sposób według wynalazku polega na tym, że sole kwasów chlorowcowodorowych związków o wzorze 2, w którym symbole R', R'', Y oraz X mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji w środowisku o pH nie wyższym niż 7 z niższym alkoholem alifatycznym o ogólnym wzorze 3, w którym

2

R ma wyżej podane znaczenie, otrzymując przy tym sole związków o wzorze 1 z kwasami chlorowcowodorowymi, które po odpowiednim oczyszczeniu mogą być stosowane jako takie lub można je przeprowadzać w sole z innymi kwasami lub w czwartorzędowe sole amoniowe albo w wolne zasady.

Proces według wynalazku przebiega szczególnie korzystnie, jeżeli alkohol o wzorze 3 stosuje się w nadmiarze, gdyż wówczas odgrywa on nie tylko rolę reagenta, ale i rozpuszczalnika. W tych warunkach zapobiega się niepożądanym reakcjom ubocznym, jak rozszczepianie cząsteczek lub wewnątrzcząsteczkowe odszczepianie chlorowcowodoru.

Związki wyjściowe o wzorze 2 w postaci soli z kwasami chlorowcowodorowymi są trudno rozpuszczalne w temperaturze pokojowej, toteż przy prowadzeniu reakcji w większym stężeniu przekracza się wprawdzie granicę rozpuszczalności, ale reakcja przebiega również dobrze w zawiesinie. W miarę postępu reakcji otrzymuje się roztwór soli związku o wzorze 1, gdyż produkt w postaci soli rozpuszcza się łatwo w alkoholach, użytych do tego procesu. Alkohole te mogą służyć równocześnie jako rozpuszczalniki lub rozcieńczalniki, ale powinny one zawierać niewiele wody, gdyż w przeciwnym razie może zachodzić hydroliza trzeciorzędowego halogenku. Reakcję można też prowadzić w innych obojętnych rozpuszczalnikach, jak benzen, toluen, chloroform itp.

W wielu przypadkach korzystnie dodaje się do mieszaniny reakcyjnej węglany metali drugiej grupy okresowego układu pierwiastków w postaci drobnego proszku

i w nadmiarze w stosunku do kwasu powstającego podczas reakcji. Umożliwia to uzyskiwanie bardzo czystych produktów końcowych, przy czym węglany te mogą być oddzielane przez zwykłe odsączenie. Szczególnie nadają się do tego celu węglany wapnia, strontu, baru i cynku.

Reakcję prowadzi się celowo w podwyższonej temperaturze, zwłaszcza w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, gdyż proces zachodzi wprawdzie i w temperaturze pokojowej, ale trwa znacznie dłużej.

Wysabnianie otrzymanych produktów odbywa się znanymi sposobami, na przykład przez odparowanie rozpuszczalnika z uzyskanego roztworu lub wytrącenie soli z roztworu odpowiednim środkiem. Przeprowadzanie otrzymanych soli z kwasami chlorowcowodorowymi w sole z innymi kwasami, na przykład w siarczany, metosiarczany, toluenosulfoniany, nadchlorany, cykloheksyloaminosulfoniany lub w czwartorzędowe sole amoniowe, na przykład w metohalogenki, a także w wolne zasady, odbywa się również w znany sposób.

Niektóre związki o wzorze 2, stosowane według wynalazku jako materiały wyjściowe, są częściowo związkami nowymi. Otrzymuje się je z odpowiednich alkoholi trzeciorzędowych przez reakcję ze środkami chlorowcującymi, jak chlorek tionylu, bromek tionylu, halogenki fosforowe, halogenki kwasowe lub chlorowcowodór.

Fakt, że proces według wynalazku przebiega z dobrą wydajnością, jest wysoce zaskakujący, ponieważ dotychczas w literaturze podawano, że wytwarzanie zasadowych eterów dwufenyloalkilowych nie jest możliwe. Tak na przykład nie zachodzi reakcja 2,3-dwualkilo-1,1-dwufenylo-1-hydroksy-3-dwumetyloaminopropanu z halogenkami alkilowymi, a reakcja chlorowodorku 1,1-dwufenylo-1-chloro-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanu z propylenem sodu w bezwodnym propanolu prowadziła do odszczepienia cząsteczki i wytwarzania aldehydu mrówkowego oraz 1,1-dwufenylopropenu-(1). Nie należało przeto oczekiwać, że reakcja chlorowodorku o wzorze 2 z alkoholami będzie przebiegać dobrze i prowadzić do wytwarzania odpowiednich alkiloeterów.

Przykład I. 11,0 g chlorowodorku 1,1-dwufenylo-1-chloro-2,2-dwumetylo-3-dwumetyloaminopropanu w 40 ml bezwodnego metanolu utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut. Po ochłodzeniu mieszaniny dodaje się do niej 50 ml eteru i odsąca wytrąconą sól. Otrzymuje się 10,0 g chlorowodorku 1,1-dwufenylo-1-metoksy-2,2-dwumetylo-3-dwumetyloaminopropanu, co odpowiada 94% wydajności teoretycznej. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu z acetonem produkt topi się w temperaturze 229—230°C.

Przykład II. 18,0 g chlorowodorku 1,1-dwufenylo-1-chloro-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanu w postaci proszku miesza się z 60 ml bezwodnego propanolu i pozostawia na okres 8 godzin w temperaturze 30°C. Otrzymany roztwór odparowuje się, pozostałość miesza z octanem etylu i wytrąca eterem. Otrzymuje się 13,7 g chlorowodorku 1,1-dwufenylo-1-propoksy-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanu, co odpowiada 71% wydajności teoretycznej. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu z etanolem produkt topi się w temperaturze 180—180,5°C.

1,1-dwufenylo-1-chloro-2,2-dwumetylo-3-dwumetyloaminopropan, który topi się w temperaturze 188°C z objawami rozkładu otrzymano z 1,1-dwufenylo-1-hydro-

ksy-2,2-dwumetylo-3-dwumetyloaminopropanu przez reakcję z chlorkiem tionylu.

Przykład III. Mieszaninę 248 g chlorowodorku 1,1-dwufenylo-1-chloro-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanu, 1500 ml benzenu, 220 ml bezwodnego alkoholu i 380 g sproszkowanego węglanu wapnia miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 14 dni. Roztwór odsąca się od substancji nie rozpuszczonych i w celu otrzymania wolnej zasady 1,1-dwufenylo-1-etoksy-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanu traktuje go roztworem 35,2 g sodu w 800 ml alkoholu. Po oddzieleniu chlorku sodowego roztwór odparowuje się i pozostałość ekstrahuje eterem. Przy frakcjonowanej destylacji roztworu eterowego pod ciśnieniem 0,5 torów w temperaturze 131—133°C otrzymuje się 145 g 1,1-dwufenylo-1-etoksy-2-metylo-3-dwumetyloaminopropanu w postaci oleju o $n_D^{20} = 1,5482$. Oznacza to wydajność 64% wydajności teoretycznej. Chlorowodorek tej zasady topi się w temperaturze 180—182°C.

W sposób analogiczny do opisanych w przykładach I—III otrzymuje się następujące związki:

chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-2,2-dwumetylo-3-dwumetyloaminopropanu o temperaturze topnienia 206—207°C,

chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-2,2-dwumetylo-3-dwumetyloaminopropanu o temperaturze topnienia 207—209°C,

chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-propoksy-2,2-dwumetylo-3-dwumetyloaminopropanu o temperaturze topnienia 160—168°C,

chlorowodorek 1-fenylo-1-o-chlorofenylo-1-metoksy-2,2-dwumetylo-3-dwumetyloaminopropanu o temperaturze topnienia 201—203°C,

jako produkt reakcji nowego chlorowodorku 1-fenylo-1-o-chlorofenylo-1-chloro-2,2-dwumetylo-3-dwumetyloaminopropanu o temperaturze topnienia 158—165°C, przez rozkład chlorowodorku 1-fenylo-1-o-chlorofenylo-1-etoksy-2,2-dwumetylo-3-dwumetyloaminopropanu o temperaturze topnienia 212—214°C,

chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-2,2-dwumetylo-3-piperydynopropanu o temperaturze topnienia 193 — 198°C, otrzymany z nowego chlorowodorku 1,1-dwufenylo-1-chloro-2,2-dwumetylo-3-piperydynopropanu, który topi się w temperaturze 157—161°C z objawami rozkładu,

chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-2-etylo-3-dwumetyloaminopropanu o temperaturze topnienia 202,5 — 203°C, otrzymany z nowego chlorowodorku 1,1-dwufenylo-1-chloro-2-etylo-3-dwumetyloaminopropanu, który topi się w temperaturze 136—137°C z objawami rozkładu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych, zasadowych eterów o ogólnym wzorze 1, w którym R' oznacza niższą grupę alkilową, R'' oznacza atom wodoru lub resztę metylową, Y oznacza niższą grupę alkilową lub oba podstawniki Y wraz z atomem azotu tworzą pierścień heterocykliczny zawierający azot, R oznacza niższą grupę alkilową, R oznacza niższą grupę alkilową, a X oznacza atom chlorowca lub wodoru, **znamienny tym**, że sole kwasów chlorowcowodorowych związków o ogólnym wzorze 2, w którym symbole R', R'', Y oraz X mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom chlorowca,

w środowisku o pH nie wyższym niż 7 poddaje się reakcji z niższym alkoholem alifatycznym o ogólnym wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie i otrzymane sole przeprowadza się ewentualnie w sole z innymi kwasami lub w czwartorzędowe sole amoniowe albo uwalnia z nich wolne zasady.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się przy użyciu nadmiaru alkoholu o wzorze 3, w którym R ma znaczenie podane w 1 zastrz. pat., służącego jako rozpuszczalnik.

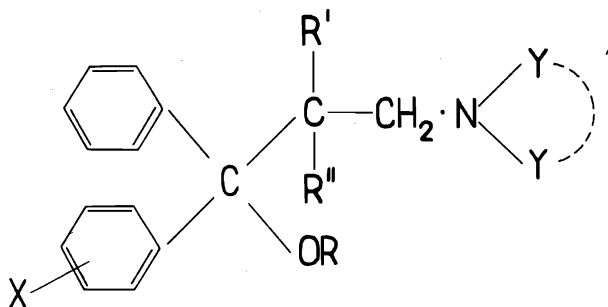
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że

reakcję prowadzi się w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia alkoholu o wzorze 3, w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 1.

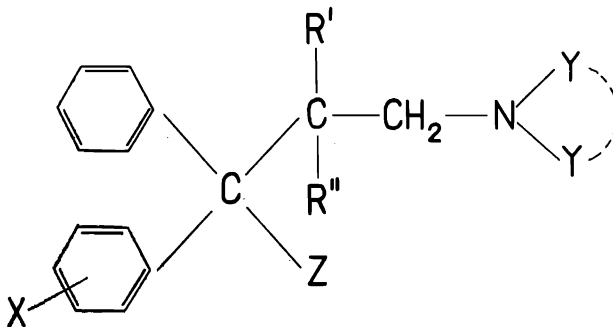
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności węglanów metali drugiej grupy okresowego układu pierwiastków.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że stosuje się węglany wapnia, strontu, baru lub cynku.

6. Sposób według zastrz. 4 i 5, **znamienny tym**, że węglany stosuje się w nadmiarze w stosunku do ilości kwasu, jaka uwalnia się w czasie reakcji.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3