



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.11.1972 (P. 158883)

Pierwszeństwo: 17.11.1971 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 30.09.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1975

Kl. 12q,32/21
12q,32/01

MKP C07c 91/22
C07c 91/40

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr Karl Thomae GmbH, Biberach n/Riss (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania 4-amino-3,5-dwuchlorowcofenyloetanoloamin

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 4-amino-3,5-dwuchlorowcofenyloetanoloamin o ogólnym wzorze 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, a R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, jak również fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

W belgijskim opisie patentowym nr 704 213 podano kilka sposobów wytwarzania związków o wzorze 1, w którym Hal i R mają wyżej podane znaczenie, przy czym R oznacza korzystnie rodnik metylowy, etylowy, propylowy, III-rzęd.-butylowy lub izopentylowy. Związki, w których R oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy albo etylowy, mają zwłaszcza właściwości znieczulające, a związki, w których R oznacza trzeciorzędowy rodnik butylowy lub rodnik pentylowy mają cenną zdolność rozszerzenia oskrzeli.

Sposobami opisanymi w wyżej wspomnianym belgijskim opisie patentowym nr 704 213 związki o wzorze 1 można jednak wytwarzać z wydajnością nie większą niż 65% wydajności teoretycznej.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki o wzorze 1, w którym Hal i R mają wyżej podane znaczenie, można wytwarzać z wydajnością wynoszącą do około 90% wydajności teoretycznej.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się następująco.

2 Związek o ogólnym wzorze 2, w którym Hal i R mają wyżej podane znaczenie albo addycyjną sól tego związku z kwasami, poddaje się hydrolizie, którą można prowadzić w środowisku kwaśnym lub też w środowisku alkalicznym, przy czym najkorzystniej reakcję prowadzi się w obecności zasady, na przykład wodorotlenku metalu alkalicznego, takiego jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, korzystnie w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak eter monometylowy glikolu etylenowego lub alkohol, np. izopropanol i z dodatkiem niewielkiej ilości wody, w temperaturze podwyższonej, np. w temperaturze 80—100°C lub w temperaturze wrzenia użytego rozpuszczalnika.

15 Związki o ogólnym wzorze 2, w którym Hal i R mają wyżej podane znaczenie są związkami nowymi i wytwarza się je przez chlorowcowanie oksazolidonów o ogólnym wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo addycyjnych soli tych związków z kwasami, w środowisku rozpuszczalnika, stosując co najmniej 2 mole bromu lub chloru na 1 mol oksazolidonu. Proces chlorowcowania prowadzi się w rozpuszczalniku, takim jak 50—100% kwas octowy, chlorowcowany węglowodór, np. chloroform, albo alkohol, np. etanol, korzystnie w temperaturze 0—50°C.

25 Związki wyjściowe o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się np. z odpowiednich 4-nitrofenyloetanoloamin przez reakcję z fosgenem i następnie redukcję grupy nitrowej.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można przeprowadzać w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z dowolnymi kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, działając alkoholowym roztworem kwasu. Jako kwasy stosuje się np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, mlekowy, cytrynowy, winowy, maleinowy lub fumarowy. Otrzymane sole są rozpuszczalne w wodzie. Sole takie można wytwarzać stosując 1 lub 2 równoważniki związku o wzorze 1.

Przykład I. Wytwarzanie oksazolidonów.

a) 5-(4-amino-3,5-dwubromofenylo)-3-III-rzęd.butylookszolidon-2

2,8 g 5-(4-aminofenylo)-3-III-rzęd.butylookszolidonu-2, o temperaturze topnienia 102—104°C rozpuszcza się w 50 ml lodowatego kwasu octowego z dodatkiem 2 ml wody i do otrzymanego roztworu wkrapla się, mieszając w ciągu kilku minut roztwór 3,9 bromu w 10 ml lodowatego kwasu octowego. Po upływie 15 minut mieszaninę rozcieńcza się 250 ml wody i dwukrotnie ekstrahuje chloroformem. Wyciąg organiczny wytrząsa się z wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w niewielkiej ilości octanu etylu, dodaje eteru naftowego i pozostawia do krystalizacji. Otrzymuje się 5-(4-amino-3,5-dwubromofenylo)-3-III-rzęd.butylookszolidon-2 o temperaturze topnienia 118,5—120°C.

W analogiczny sposób przez chlorowanie lub bromowanie otrzymuje się niżej podane związki.

b) Przez chlorowanie 5-(4-aminofenylo)-3-III-rzęd.butylookszolidonu-2 otrzymuje się 5-(4-amino-3,5-dwuchlorofenylo)-3-III-rzęd.-butylookszolidon-2, o temperaturze topnienia 109—111°C.

c) Przez bromowanie 3-etylo-5-(4-aminofenylo)-oksazolidonu-2 otrzymuje się 3-etylo-5-(4-amino-3,5-dwubromofenylo)-oksazolidon-2, o temperaturze topnienia 112—113°C.

d) Przez bromowanie 5-(4-aminofenylo)-3-metylookszolidonu-2 otrzymuje się 5-(4-amino-3,5-dwubromofenylo)-3-metylookszolidon-2, o temperaturze topnienia 95—97°C.

e) Przez bromowanie 5-(4-aminofenylo)-oksazolidonu-2 otrzymuje się 5-(4-amino-3,5-dwubromofenylo)-oksazolidon-2, o temperaturze topnienia 167—169,5°C.

f) Przez chlorowanie 5-(4-aminofenylo)-oksazolidonu-2 otrzymuje się 5-(4-amino-3,5-dwuchlorofenylo)-oksazolidon-2, o temperaturze topnienia 157—159°C.

Przykład II. Wytwarzanie związków o wzorze 1 1-(4-amino-3,5-dwuchlorofenylo)-2-III-rzęd.-butyloaminoetanol.

1 g (0,0033 mola) 5-(4-amino-3,5-dwuchlorofenylo)-3-III-rzęd.butylookszolidonu-2 rozpuszcza się w 20 ml izopropanolu i traktuje 2 ml wody i 2 g wodorotlenku potasowego. Otrzymany roztwór, tworzący dwie warstwy, utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym dodaje małą ilość etanolu i wody i pozostawia do krystalizacji. Otrzymuje się 0,80 g (87,4% wydajności teoretycznej) 1-(4-amino-3,5-dwuchlorofenylo)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu, o temperatu-

rze topnienia 116—119°C. Ciężar molowy związku o wzorze $C_{12}H_{18}Cl_2N_2O$ wynosi 277,20.

Analiza produktu:	%C	%H	%N	%Cl
obliczono dla wzoru:	52,01	6,55	10,10	25,57
znaleziono:	51,70	6,40	9,85	25,00

W analogiczny sposób, przez kwaśne lub alkaliczne zmydlenie odpowiednich oksazolidonów otrzymuje się niżej podane związki:

a) Przez alkaliczne zmydlenie 5-(4-amino-3,5-dwubromofenylo)-3-III-rzęd.butylookszolidonu-2 otrzymuje się 1-(4-amino-3,5-dwubromofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanol, którego chlorowodorek topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 219,5—220°C.

b) Przez kwaśne zmydlenie 3-etylo-5-(4-amino-3,5-dwubromofenylo)-oksazolidonu-2 otrzymuje się 2-etyloamino-1-(4-amino-3,5-dwubromofenylo)-etanol, którego chlorowodorek topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 174—175°C.

c) Przez kwaśne zmydlenie 5-(4-amino-3,5-dwubromofenylo)-3-metylookszolidonu-2 otrzymuje się 1-(4-amino-3,5-dwubromofenylo)-2-metyloaminoetanol, którego chlorowodorek topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 210—216°C.

d) Przez alkaliczne zmydlenie 5-(4-amino-3,5-dwubromofenylo)-oksazolidonu-2 otrzymuje się 2-amino-1-(4-amino-3,5-dwubromofenylo)-etanol, którego chlorowodorek topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 214—216°C.

e) Przez alkaliczne zmydlenie 5-(4-amino-3,5-dwuchlorofenylo)-oksazolidonu-2 otrzymuje się 2-amino-1-(4-amino-3,5-dwuchlorofenylo)-etanol, którego chlorowodorek topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 199—204°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 4-amino-3,5-dwuchlorofenyloetanolamin o ogólnym wzorze 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, a R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, **znamienny tym**, że oksazolidon o ogólnym wzorze 2, w którym Hal i R mają wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie w środowisku kwaśnym lub alkalicznym i otrzymany związek o wzorze 1, w którym Hal i R mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza się w addycyjną sól z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się za pomocą wodorotlenku metalu alkalicznego w środowisku rozpuszczalnika.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się eter glikolu etylenowego lub alkohol z dodatkiem wody.

4. Sposób według zastrz. 1 albo 2 albo 3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia użytego rozpuszczalnika.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się oksazolidony o ogólnym wzorze 2, w którym Hal i R mają znaczenie podane w zastrz. 1,

5

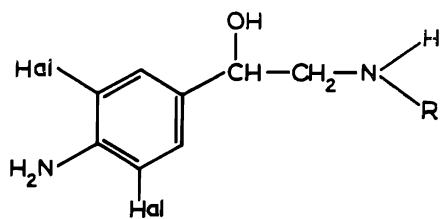
otrzymane przez chlorowanie lub bromowanie związku o ogólnym wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że proces chlorowcowania prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika, stosując co najmniej 2 mole bromu lub chloru na 1 mol produktu wyjściowego.

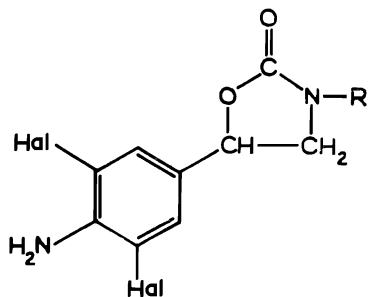
6

7. Sposób według zastrz. 5 i 6, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się 50—100% kwas octowy, etanol lub chlorowcowany węglowodór.

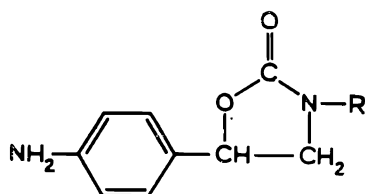
8. Sposób według zastrz. 5—7, **znamienny tym**, że proces chlorowcowania prowadzi się w temperaturze 0—50°C.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3

