

Warszawa, dnia 30 maja 1955 r.

C07c 87/00



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 34195

Kl. 12 o, 25

Ciba Société Anonyme

(Bazyleja, Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych amin

Zgłoszono 25 listopada 1946 r.

Udzielono 12 sierpnia 1950 r.

Pierwszeństwo: 21 grudnia 1945 r. (Szwajcaria)

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych amin, polegający na tym, że haloidki alkylów, zawierające podstawioną grupę aminową, lub podstawniki, dające się w tę grupę przeprowadzać, poddaje się reakcji z uwodornionymi fluorantenami, których atom wodoru w położeniu 1 jest zastąpiony atomem metalu, albo z uwodornionymi fluorantenami w obecności środków, które zdolne są do zastąpienia atomu wodoru w położeniu 1 atomem metalu. Przedmiotem wynalazku jest również sposób, w którym wymienione podstawniki haloidków alkylów dające się przeprowadzać w grupę aminową, przeprowadza się po skończonej reakcji w tego rodzaju grupę i, jeśli to jest pożądane, otrzymane produkty traktuje środkami redukującymi i (albo) przeprowadza w związki czwartorzędowe.

Jako materiał wyjściowy stosuje się zwłaszcza 1, 2, 3, 4 — czterohydrofluoranten. Nadają się jednak również jego produkty podstawienia z atomem wodoru w położeniu 1, jak 2, 2, 4 —

trójmetylo- 1, 2, 3, 4 —czterohydrofluoranten. Reszta alkylowa, użytego do reakcji haloidku alkylu, może być prosta lub rozgałęziona, lub przyłączona do pierścienia. Haloidki alkylowe mogą zawierać grupę aminową, podstawioną resztą alifatyczną, alicykliczną, aralifatyczną lub heterocykliczną, przy czym atom azotu może być częścią pierścienia np. piperidynowego lub morfolinowego. Podstawnikami, dającymi się przeprowadzać w grupy aminowe, mogą być np. atomy chlorowców, grupy oksy-, grupy acylo-amino- lub grupy nitrilowe. Jako przykłady takich haloidków można podać chloroetyłodwuetyloaminę, chloroetyłodwubutyloaminę, chloroetylopiperydynę, chloroetylomorfolinę, chloropropylodwumetyloaminę, bromopropylodwueetyloaminę, chlorobutyłodwuetyloaminę, chloropentylopiperydynę, haloidki dwumetyloaminocykloheksylu, chlorowco-*N*-alkylopiperydyny, jak 3-chloro-*N*-metylopiperydyna, 1-chloro-2-oksyetan, 1-bromo-1-chloropropan, ester β -chloro-

etanolowy kwasu p-toluenosulfonowego lub chloroacetonitril.

Alkylowanie przeprowadza się najkorzystniej w obecności obojętnych rozpuszczalników, np. toluenu, benzenu, ksylenu, nitrobenzenu i ewentualnie w obecności gazów obojętnych, np. azotu. Jako środki zdolne do zastąpienia w ułożonych fluorantach atomu wodoru w położeniu 1 atomem metalu należy wymienić: metaliczne potasowce i wapniowce jak sól, potas, lit, wapń oraz ich amidki, wodorki, związki węglowodorowe lub alkoholany, np. amidek sodowy, wodorek sodowy, butylolit, fenylosól, fenylo-lit, trzeciorzędowy butylan potasowy lub trzeciorzędowy amylan potasowy. Jeśli w wyniku reakcji otrzymuje się związki, posiadające podstawniki, dające się przeprowadzać w grupy aminowe, to przeprowadza się je później w grupy aminowe, np. oksygrupę zastępuje się początkowo atomem chlorowca i otrzymany związek chlorowcowy traktuje amoniakiem lub aminami; związek acyloaminowy zmydla się lub nityl przeprowadza za pomocą redukcji w odnośną aminę.

Otrzymane, częściowo zredukowane pochodne fluorantenowe można nasycić potem jeszcze wodorem.

Nowe aminy tworzą łatwo sole, np. z kwasem solnym, fosforowym lub siarkowym.

Można je też przeprowadzać w związki czwartorzędowe przez traktowanie ich halidkami alkylów, alkenylów, estrami kwasu arylosulfonowego, siarczanami dwualkylowymi lub halidkami aralkylów.

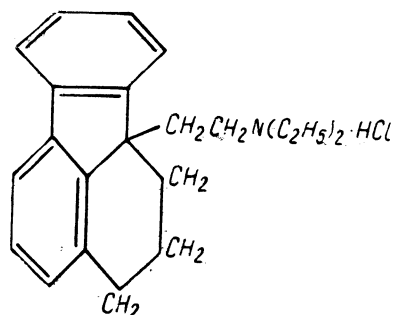
Otrzymane tym sposobem produkty posiadają cenne, właściwości farmakologiczne, np. 1-(β -dwuetyloaminoetylo)-1,2,3,4-czterohydrofluoranten wykazuje silne działanie skurczowe. Ponadto wykazuje on działanie zupełnie nowe, które wyraża się tym, że wrażliwość ośrodka nerwu błędnego regulującego oddychanie zostaje przesunięta jednokierunkowo w kierunku wdychania.

Nowe związki winny znaleźć zastosowanie w lecniectwie, lub jako produkty pośrednie.

Wynalazek zostanie dokładniej opisany w podanych niżej przykładach, przy czym między częściami wagowymi a częściami objętościowymi zachodzi taki sam stosunek, jak między gramem i centymetrem sześciennym.

Przykład I. 50 części wagowych 1,2,3,4-czterohydrofluorantenu i 35 części wagowych β -chloroetylodwuetyloaminy ogrzewa się w ciągu kilku godzin w 200 częściach objętościowych toluenu w obecności 12 części wagowych amidku sodu. Po ukończonej reakcji otrzymany

roztwór toluenowy wstrząsa się początkowo z wodą, a następnie z rozcieńczonym kwasem solnym. Wydziela się przy tym chlorowodorek 1-(β -dwuetyloaminoetylo)-1,2,3,4-czterohydrofluorantenu o wzorze



w postaci krystalicznej. Związek daje się przekrystalizowywać i topi się w temperaturze 240 — 241°C. Wolna zasada stanowi żółty olej o temperaturze wrzenia 170 — 172°C pod ciśnieniem 0,1 mm słupa rtęci. Z tej zasady można również wytworzyć inne sole, np. kwaśny siarczan o temperaturze topnienia 138 — 160°C i fosforan, który krystalizuje z 1 molem wody i po dobrym wysuszeniu wykazuje temperaturę topnienia 160 — 163°C. Fosforan jest w wodzie łatwo rozpuszczalny podczas, gdy inne sole są mniej rozpuszczalne.

Można też czterohydrofluoranten zadawać uprzednio fenylopotasem i utworzony zdolny do reakcji związek potasowy poddawać reakcji z chloroetylodwuetyloaminą.

Przez reakcję 1,2,3,4-czterohydrofluorantenu z 3-chloro-N-metylopirydyną otrzymuje się w sposób podobny 1-[N-metylopiperydylo-(3)]-1,2,3,4-czterohydrofluoranten.

Przykład II. 41,2 części wagowych 1,2,3,4-czterohydrofluorantenu w 300 częściach objętościowych toluenu ogrzewa się w atmosferze azotu z 8 częściami wagowymi amidku sodu do temperatury 100°C i w temperaturze tej utrzymuje przez kilka godzin. Po ustaniu wydziela się amoniaku w temperaturze 95 — 100°C wkrapla się powoli 45 części wagowych β -chloroetylodwumetyloaminy i ogrzewa jeszcze przez 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu zadaje się wodą, roztwór toluenowy wyciąga rozcieńczonym kwasem fosforowym i część wodną alkalizuje. Wydzieloną przy tym zasadę wyciąga się eterem i pozostałość destyluje w próżni. W ten sposób otrzymuje się 1-(β -dwumetyloaminoetylo)-1,2,3,4-czterohydrofluoranten w postaci oleju, który wrze pod ciśnieniem 0,09 mm słupa rtęci w temperaturze 150 — 151°C. Po krótkim odstaniu tworzą się kryształy o temperaturze topnienia 78 — 80°C.

Można je przeprowadzić w chlorowodorek, który topi się w temperaturze 263°C.

W powyższej reakcji zamiast amidku sodu można stosować również fenylosód. Ponadto toluen można zastąpić ksylenem.

Jeśli 41,2 części wagowej 1, 2, 3, 4 -czterohydrofluorantenu poddać reakcji z 30 częściami wagowymi β -chloroetylopiperydyny, zamiast z 45 częściami wagowymi β -chloroetylodwumetyloaminy, to otrzymuje się 1-(β -piperydynoetylo) - 1, 2, 3, 4-czterohydrofluoranten o temperaturze wrzenia 175 — 185°C pod ciśnieniem 0,07 mm słupa rtęci. Jego chlorowodorek topi się w temperaturze 278°C.

Przy pomocy takiej samej metody pracy z 33 częściami wagowymi γ -chloropropylpiperydyny otrzymuje się 1-(γ -piperydynopropilo) - 1, 2, 3, 4 - czterohydrofluoranten o temperaturze wrzenia 180 — 185°C pod ciśnieniem 0,05 mm słupa rtęci. Tworzy on chlorowodorek o temperaturze topnienia 215°C.

Podobnie z 32,6 części wagowych β -chloroetylmorfoliny otrzymuje się 1-(β -morfolinoetylo) - 1, 2, 3, 4 -czterohydrofluoranten o temperaturze wrzenia 178°C pod ciśnieniem 0,05 mm słupa rtęci i o temperaturze topnienia 85 — 88°C; jego chlorowodorek topi się w temperaturze 228 — 232°C, pikrynian — w temperaturze 202 — 203°C. Tak samo przy użyciu jako materiału wyjściowego 35,8 części wagowych γ -chloropropylmorfoliny wytwarza się 1-(γ -morfolinopropilo) - 1, 2, 3, 4 -czterohydrofluoranten, który wrze w temperaturze 185 — 190°C przy 0,02 mm ciśnienia i tworzy chlorowodorek o temperaturze topnienia 223 — 226°C.

W podobny sposób z 41,2 części wagowych 1, 2, 3, 4-czterohydrofluorantenu i 30,0 części wagowych γ -chloropropylodwumetyloaminy otrzymuje się 1-(γ -dwumetyloaminopropilo) - 1, 2, 3, 4 -czterohydrofluoranten o temperaturze wrzenia 165°C pod ciśnieniem 0,04 mm słupa rtęci. Jego chlorowodorek topi się w temperaturze 194 — 195°C a pikrynian w temperaturze 154 — 155°C. Z 42,0 części wagowych β -chloroetylodwubutyloaminy otrzymuje się 1-(γ -dwubutyloaminoetylo) - 1, 2, 3, 4 -czterohydrofluoranten jako olej o temperaturze wrzenia 165°C pod ciśnieniem 0,005 mm słupa rtęci. Jego chlorowodorek posiada temperaturę topnienia 179 — 180°C.

Przy użyciu za każdym razem 12,5 części wagowych 2, 2, 4 -trójmetrylo - 1, 2, 3, 4 -czterohydrofluorantenu w wyniku reakcji z 5,9 częściami wagowymi β -chloroetylodwumetyloaminy otrzymuje się 1-(β -dwumetyloaminoetylo) - 2, 2, 4 -trójmetrylo - 1, 2, 3, 4 -czterohydrofluoranten o temperaturze wrzenia 141 — 143°C pod ciśnieniem 0,02 mm słupa rtęci. Chlorowodorek

tego związku topi się w temperaturze 220 — 222°C. W wyniku reakcji z 7,0 częściami wagowymi β -chloroetylodwumetyloaminy otrzymuje się 1-(β -dwumetyloaminoetylo) - 2, 2, 4 -trójmetrylo - 1, 2, 3, 4 -czterohydrofluoranten o temperaturze wrzenia 140 — 145°C pod ciśnieniem 0,02 mm słupa rtęci. Jego chlorowodorek topi się w temperaturze 205 — 207°C.

Z otrzymanych amin przez traktowanie ich środkami zdolnymi do przeprowadzania ich w związki czwartorzędowe, np. bromkiem metylu, można otrzymać odpowiadające im związki czwartorzędowe, np. bromoetylan 1-(β -dwumetyloaminoetylo) - 1, 2, 3, 4 -czterohydrofluorantenu o temperaturze topnienia 215 — 216°C; brometylan 1-(β -dwumetyloaminoetylo) - 1, 2, 3, 4 -czterohydrofluorantenu o temperaturze topnienia 215 — 216°C i bromometylan 1-(γ -piperydynopropilo) - 1, 2, 3, 4 -czterohydrofluorantenu, który topi się w temperaturze 90°C.

Podobnie można poddać reakcji 1, 2, 3, 4 -czterohydrofluoranten z 1-chloro-2-oksyetanem lub 1-bromo-3-oksypropanem. W otrzymanych tak 1-(β -oksyetylo) — lub 1-(γ -oksypropilo) - 1, 2, 3, 4-czterohydrofluorantenach zastępuje się oksygrupę atomem chlorowca, np. chlorem za pomocą chlorku tionylu, i otrzymany związek chlorowcowy poddaje reakcji z amoniakiem, pierwszorzędowymi lub drugorzędowymi aminami, jak metyloaminą, dwumetyloaminą, dwumetyloaminą, piperydyną lub dwubutyloaminą. W ten sposób oprócz związków powyżej wspomnianych otrzymuje się np. 1-(β -aminoetylo) - 1, 2, 3, 4 -czterohydrofluoranten, 1-(γ -aminopropilo) - 1, 2, 3, 4-czterohydrofluoranten, 1-(β -metyloaminoetylo) - 1, 2, 3, 4-czterohydrofluoranten i 1-(γ -metyloaminopropilo) - 1, 2, 3, 4-czterohydrofluoranten.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych amin, znamieny tym, że haloideki alkylów, zawierające podstawioną grupę aminową lub podstawniki, dające się w nią przeprowadzać, poddaje się reakcji z uwodornionymi fluorantenami, których atom wodoru w położeniu 1 jest zastąpiony atomem metalu, albo z uwodornionymi fluorantenami w obecności środków, które zdolne są do zastąpienia atomu wodoru w położeniu 1 atomem metalu, po czym otrzymane produkty ewentualnie traktuje się środkami redukującymi lub przeprowadza je w związki czwartorzędowe.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się 1, 2, 3, 4 -czterohydrofluoranten.

Ciba Société Anonyme
Zastępca: Inż. W. Zakrzewski
rzecznik patentowy