



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.01.74 (P. 168244)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 91/16

Int. Cl.² C07C 91/16

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany
Zjednoczone Ameryki)

**Sposób wytwarzania 1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksylo-
aminy, jej pochodnej 0-acetylowej oraz soli tych związków**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminy, jej pochodnej 0-acetylowej oraz soli tych związków, w którym to sposobie związkami pośrednimi są nowe pochodne nitrowe, otrzymywane z amin drugorzędowych na drodze utleniania. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się do otrzymywania środków przeciwbólowych.

Rawalay i Shechter, J. Org. Chem., 32, 3129 (1967) omawiają utlenianie nadmanganianem w środowisku obojętnym pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowych amin, mających atom wodoru przy węglu α w stosunku do azotu, w celu otrzymania odpowiednich aldehydów i/lub ketonów. Stwierdzają oni, przykładowo, że z metyloaminy i dwumetyloaminy otrzymuje się formaldehyd, z propyloaminy aldehyd propionowy, z benzyloaminy aldehyd benzoowy, z cyklobutyloaminy cyklobutanon, z α -fenyloetyloaminy acetofenon, a z 2-heptyloaminy heptanon-2. Produkty utlenienia zawierające grupę nitrową nie zostały opisane.

Klasycznym sposobem syntezy pierwszorzędowych amin alifatycznych jest synteza Gabriela, polegająca na alkilowaniu ftalimidu potasu i następnym hydrolitycznym odszczepieniu rodnika ftalilowego. Pierwszorzędowe aminy alifatyczne można również otrzymywać na drodze redukcji alifatycznego związku nitrowego metalem w kwasie solnym.

Trudność generalnego stosowania tego sposobu

2

polega na braku jednoznacznej syntezy wyjściowego związku nitrowego. Z pojawieniem się silniejszych reduktorów, takich jak wodorek litowoglinowy, zaistniała możliwość otrzymywania pierwszorzędowych amin alifatycznych na drodze bezpośredniej redukcji odpowiednich amidów lub pochodnych ketonów i aldehydów, takich jak oksymy lub hydrazony. Stosowanie tego sposobu jest ograniczone trudnościami w otrzymywaniu ketonów, aldehydów lub kwasów, których pochodne azotowe mogłyby być redukowane wodorkiem litowoglinowym do pierwszorzędowych amin. Sposób Rawalaya i Shechtera polega na jednoznacznej syntezie aldehydu lub ketonu na drodze utleniania aminy o pożądanym szkieletie węglowym. Otrzymany keton lub aldehyd teoretycznie można następnie przeprowadzić w odpowiednią aminę pierwszorzędową na drodze redukcji oksymu wodorkiem litowoglinowym.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku określa wzór 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę acetylową.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 2, w którym R_1 oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, a R ma wyżej podane znaczenie utlenia się nadmanganianem w środowisku obojętnym do pochodnej nitrowej o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

Otrzymaną pochodną nitrową o wzorze 3 reduk-

kuje się metalem w kwasie otrzymując związek o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, lub wodorkiem litowoglinowym, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru. Związek o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru można również otrzymać na drodze hydrolizy kwasowej związku o wzorze 1, w którym R oznacza grupę acetylową.

Związki o wzorach 1—3, w których R i R₁ mają wyżej podane znaczenie posiadają dwa centra asymetrii, mogą więc istnieć w czterech postaciach diastereoizomerycznych, występujących jako dwie pary racemiczne, to jest racemat α -dl (słabiej rozpuszczalny) i racemat β -dl (lepiej rozpuszczalny). Czyste izomery optyczne czynne można otrzymywać wychodząc na przykład z izomeru α -d lub α -l, które to izomery można otrzymywać znanym sposobem z α -d lub α -l-5-hydroksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptanu na drodze utleniania azodwukarboksylanem. α -d- i α -l-5-hydroksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptan otrzymuje się z odpowiednich pochodnych acylowych na drodze hydrolizy.

Związki o wzorze 1, otrzymywane sposobem według wynalazku, znajdują zastosowanie jako środki przeciwbólowe.

W nowym procesie prowadzonym sposobem według wynalazku, 5-hydroksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptan lub 5-acetoksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptan o wzorze 2, utlenia się nadmanganianem potasu w obojętnym roztworze wodnym. Obojętny odczyn roztworu (pH = 7) utrzymuje się za pomocą środka buforującego, takiego jak siarczan wapnia lub inne, zwykle stosowane znane środki buforujące, korzystnie jako środowisko reakcji stosuje się mieszaninę III rz.-butanolu z wodą. Można również stosować wodę zmieszaną z innymi mieszającymi się z wodą rozpuszczalnikami, nie utlenianymi przez nadmanganian.

Jako odpowiednie rozpuszczalniki stosuje się na przykład aceton, keton metylowoetylowy i III rz.-alkohol amylowy. W drugim etapie poddaje się redukcji otrzymany na drodze utleniania nadmanganianem nitroheptan o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Redukcję przeprowadza się metalem w kwasie, wodorkiem litowoglinowym lub innym wodorkiem metalu, aczkolwiek produkty reakcji są różne, w zależności od stosowanego czynnika redukującego. Korzystnie stosuje się układy redukujące, takie jak żelazo i kwas solny lub octowy, cyna i kwas solny lub cynk i kwas solny lub octowy. Redukując związek nitrowy otrzymany z 5-acetoksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptanu za pomocą metalu i kwasu można przerwać proces w takim etapie, by zachować grupę acylową.

Z mieszaniny reakcyjnej wyodrębnia się wówczas o-acylową pochodną 1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminy. Jeżeli jednak redukcję przeprowadzaną w obecności wodnego roztworu kwasu przedłuża się, następuje hydrolityczne odłączenie grupy acylowej i jako produkt reakcji otrzymuje się 1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminę. Stosując jako czynnik redukujący wodorek metalu, taki jak wodorek litowoglinowy,

otrzymuje się 1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminę, niezależnie od tego, czy wychodzi się ze związku nitrowego otrzymanego z 5-hydroksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptanu, czy też z 5-acetoksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptanu, ponieważ w warunkach reakcji wodorek metalu, jeżeli stosuje się go w odpowiednim nadmiarze, redukuje grupę acylową do alkoholu.

Inne sposoby redukcji związków nitrowych do odpowiednich amin omawia Groggins w „Unit Processes Organic Synthesis”, rozdział „Amination by Reduction” (McGraw-Hill Book Company York P.A. 1938). Sposoby te można stosować w miejsce wyżej omówionych, nie zmieniając rodzaju produktów reakcji.

Produkty wyjściowe stosowane w sposobie według wynalazku otrzymuje się znanymi sposobami. Zastępując alkilobenzoyloaminą o wzorze 4, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, dwumetyloaminę stosowaną zwykle w syntezie 4,4-dwufenylo-6-aminoheptanonów-3. Otrzymuje się N-benzoylo-N(C₁—C₃)alkilo-4,4-dwufenylo-6-aminoheptanon-3, który następnie redukuje się katalitycznie lub za pomocą alkoholanu metalu, ewentualnie acyluje i odbenzoylowuje standardowymi sposobami, otrzymując 5-hydroksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptan lub 5-acetoksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptan.

Przykład I. Wytwarzanie α -dl-5-acetoksy-4,4-dwufenylo-2-nitroheptanu.

Około 19,5 g chlorowodoru α -dl-5-acetoksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptanu rozpuszcza się w wodzie i otrzymany kwaśny roztwór wodny alkaliczuje się. Nierozpuszczalny w zasadowym roztworze α -dl-5-acetoksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptan w postaci wolnej zasady ekstrahuje się eterem. Warstwę eterową oddziela się, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość stanowiącą wolną zasadę α -dl-5-acetoksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptanu rozpuszcza się w 200 ml III rz.-butanolu i roztwór dodaje, w temperaturze około 50°C, do mieszaniny 300 ml III rz.-butanolu i 500 ml wody, zawierającej 23,7 g nadmanganianu potasu i 12,9 g dwuwodzianu siarczynu wapnia. Całość utrzymuje się w temperaturze około 50°C, miesza w ciągu 30 minut, a następnie chłodzi.

Mieszaninę reakcyjną zakwasza się nadmiarem 12 n kwasu solnego i dodaje kwaśny siarczyn sodu, w celu zredukowania dwutlenku manganu lub innych obecnych w niej środków utleniających. Następnie mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się dwukrotnie 500 ml eteru. Eterowy roztwór oddziela się i przemywa kolejno 10% wodnym roztworem kwasu solnego, wodą, nasyconym roztworem wodnym kwaśnego węglanu sodu i wodą, po czym suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 17 g substancji w postaci oleju o odczynie obojętnym, zawierającą α -dl-5-acetoksy-4,4-dwufenylo-2-nitroheptan.

Powyższy olej poddaje się chromatografii na żelu krzemionkowym, stosując jako czynnik eluujący mieszaninę 1:9 octanu etylu z benzenem. Frakcje, które w chromatografii cienkowarstwowej wykazują obecność szybko wędrującego składnika, łą-

czy się i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje z nich rozpuszczalnik, otrzymując w pozostałości 7 g substancji w postaci oleju, który łatwo krystalizuje z mieszaniny eteru z heksanem. Otrzymany α -dl-5-acetoksy-4,4-dwufenylo-2-nitroheptan, po rekryształizacji z heksanu ma temperaturę topnienia 126–127°C.

Analiza elementarna:

Wartości obliczone:

C 70,96%, H 7,09%, N 3,94%, O 18,01%,

Wartości znalezione:

C 70,96%, H 7,30%, N 3,85%, O 18,13%,

Utleniając α -dl-5-hydroksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptan nadmanganianem w środowisku obojętnym, wyżej opisanym sposobem, otrzymuje się α -dl-5-hydroksy-4,4-dwufenylo-2-nitroheptan.

Przykład II. Wytwarzanie α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-acetoksyheksyloaminy.

Do mieszaniny 2,85 g α -dl-5-acetoksy-4,4-dwufenylo-2-nitroheptanu i 5 g sproszkowanego żelaza w 50 ml etanolu wkrapla się, mieszając, 100 ml 5 n kwasu solnego. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 2 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie w ciągu nocy utrzymuje w temperaturze pokojowej. Pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się etanol, a roztwór wodny alkalizuje zimnym 10% roztworem wodnym wodorotlenku sodu. Nierozpuszczalną w zasadowym roztworze wodnym α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-acetoksyheksyloaminę ekstrahuje się dwoma porcjami po 300 ml eteru. Połączone ekstrakty eterowe przemywa się wodą, a następnie wytrząsa z nadmiarem 10% roztworu kwasu solnego, co powoduje przejście heksyloaminy do kwaśnego roztworu wodnego.

Warstwę wodną oddziela się i alkalizuje 14 n roztworem wodnym wodorotlenku amonu. Wydzieloną wolną heksyloaminę ekstrahuje się 300 ml eteru. Ekstrakt eterowy oddziela się, przemywa wodą i suszy. Po oddestylowaniu eteru pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się substancję oleistą zawierającą α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-acetoksyheksyloaminę. Powyższy olej rozpuszcza się w eterze, do roztworu dodaje nadmiaru eterowego roztworu kwasu maleinowego, co powoduje krystalizację maleinianu α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-acetoksyheksyloaminy, który oddziela się przez sączenie. Po rekryształizacji z mieszaniny metanolu z octanem etylu, powyższy produkt ma temperaturę topnienia 165–166°C.

Analiza elementarna:

Wartości obliczone: dla $C_{21}H_{27}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$ (441,524):
C 68,01 H 7,08 N 3,17 O 21,74.

Wartości znalezione: C 68,24 H 7,31 N 3,16 O 22,03.

Ten sam produkt otrzymuje się zastępując w redukcji kwas solny lodowatym kwasem octowym.

Przykład III. Wytwarzanie α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminy.

Mieszaninę 3,00 g α -dl-5-acetoksy-4,4-dwufenylo-2-nitroheptanu, 100 ml etanolu, 100 ml 5 n wodnego roztworu kwasu solnego i 5 g sproszkowanego żelaza ogrzewa się w ciągu około 8 godzin, mieszając, do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie

mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej i oddestylowuje etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się nadmiaru 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Nierozpuszczalną w zasadowym roztworze wodnym α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminę ekstrahuje się eterem. Warstwę eterową oddziela się, a roztwór wodny ponownie ekstrahuje eterem. Roztwory eterowe łączy się i jednokrotnie przemywa eterem, a następnie ekstrahuje nadmiarem 10% roztworu wodnego kwasu solnego, co powoduje przejście utworzonej w reakcji pierwszorzędowej aminy do kwaśnego roztworu wodnego.

Warstwę eterową odrzuca się. Roztwór wodny alkalizuje się 14 n wodnym roztworem wodorotlenku amonu, a wytrąconą α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminę ekstrahuje do 300 ml eteru. Zasadową warstwę wodną ponownie ekstrahuje się eterem. Połączone ekstrakty eterowe jednokrotnie przemywa się wodą, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując w pozostałości około 0,5 g substancji olejowej zawierającej α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminę. Powyższą substancję oleistą rozpuszcza się w eterze, a przez roztwór eterowy przepuszcza nadmiar bezwodnego gazowego chlorowodoru, co powoduje wytrącenie chlorowodoru α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminy, który odśaca się. Produkt ma temperaturę topnienia 182°C (z rozkładem).

Analiza elementarna:

Wartości obliczone dla $C_{19}H_{25}NO \cdot HCl$: C 71,34%, H 8,19%, N 4,38%.

Wartości znalezione: C 71,60%, H 8,09%, N 4,06%.

Przykład IV. Alternatywny sposób wytwarzania α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminy.

Do roztworu 0,76 g wodoru litowoglinowego w 100 ml czterowodorofuranu wkrapla się, mieszając, roztwór 3,5 g α -dl-3-acetoksy-4,4-dwufenylo-6-nitroheptanu w 100 ml czterowodorofuranu. Po zakończeniu wkraplania, mieszaninę miesza się w ciągu nocy, w temperaturze pokojowej. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się ostrożnie nasyczony wodny roztwór chlorku amonu, w celu rozłożenia nadmiaru wodoru litowoglinowego oraz soli nieorganicznych. Mieszaninę reakcyjną przesącza się, a przesącz dwukrotnie ekstrahuje 100 ml eteru. Połączone ekstrakty eterowe wytrząsa się z 10% wodnym roztworem kwasu solnego. Do kwaśnego roztworu przechodzi rozpuszczalna w nim α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloamina.

Warstwę eterową oddziela się i odrzuca. Kwaśną warstwę wodną alkalizuje się nadmiarem 14 n wodorotlenku amonu. Nierozpuszczalną w zasadowym roztworze wodnym α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminę ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy oddziela się, jednokrotnie przemywa wodą i suszy. Po odparowaniu eteru pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się około 0,9 g α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminy w postaci oleju. Otrzymaną substancję oleistą rozpuszcza się w eterze, a do roztworu dodaje nad-

miar eterowego roztworu kwasu maleinowego, co powoduje wytrącenie maleinianu α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminy, który odsącza się. Po rekrystalizacji z mieszaniny metanolu z octanem etylu, powyższy produkt ma temperaturę topnienia 156–158°C.

Analiza elementarna:

Wartości obliczone dla $C_{19}H_{25}NO \cdot C_4H_4O_4$ (399,487):
C 69,15 H 7,32 N 3,51 O 20,00.

Wartości znalezione: C 69,12 H 7,41 N 3,21
O 19,89.

Redukcja α -dl-4,4-dwufenylo-5-hydroksy-2-nitroheptanu sposobami opisanymi w przykładach III i IV daje α -dl-1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminę, którą wyodrębnia się i oczyszcza w postaci maleinianu lub innej odpowiedniej soli.

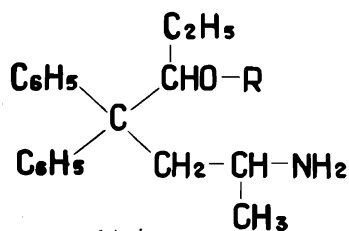
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminy, jej pochodnej 0-acetylo-

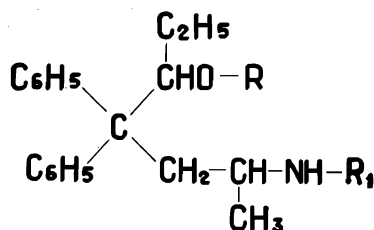
wej oraz soli tych związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę acetylową, **znamienny tym**, że 5-hydroksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptan lub 5-acetoksy-4,4-dwufenylo-2-alkilaminoheptan o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R_1 oznacza grupę alkilową o 1–3 atomach węgla utlenia się nadmanganianem w środowisku obojętnym do 5-hydroksy-4,4-dwufenylo-2-nitroheptanu lub 5-acetoksy-4,4-dwufenylo-2-nitroheptanu o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a następnie redukuje do 1-metylo-3,3-dwufenylo-4-hydroksyheksyloaminy lub 1-metylo-3,3-dwufenylo-4-acetoksyheksyloaminy i ewentualnie, działając farmaceutycznie dopuszczalnym kwasem, przeprowadza ją w sól addycyjną.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek nitrowy redukuje się metalem w kwasie.

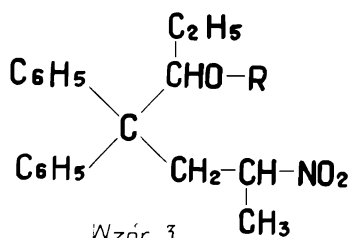
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek nitrowy redukuje się wodorkiem metalu.



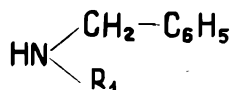
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4