

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

# 70430

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Kl. 12q,32/01

Zgłoszono: 20.09.1967 (P. 122667)

Pierwszeństwo: 21.04.1967 dla zastrz. 11  
Wielka  
Brytania

MKP C07c 91/00

Zgłoszenie ogłoszono: 30.12.1972

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1974

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Lawrence Henry Charles Lunt, Paul Toon, Trevon Collin

Uprawniony z patentu: Allen and Hanburys Limited, Londyn (Wielka Brytania)

## Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenylo-2-aminoetanolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenylo-2-aminoetanolu o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 1—6 atomów węgla  $R_2$  oznacza atom wodoru lub rodnik benzyłowy,  $R_3$  oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 1—6 atomów węgla, ewentualnie podstawiony grupą wodorotlenową, indolilową, morfolinową lub piperidynową, rodnik cykloalkilowy, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, ewentualnie podstawiony rodnikiem fenylowym, który z kolei może zawierać podstawniki takie jak grupa wodorotlenowa i/lub różne grupy alkoksylowe, albo  $R_3$  oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, ewentualnie podstawiony grupą fenoksyłową, która z kolei może zawierać podstawniki takie, jak niższe grupy alkoksylowe, zaś  $X$  oznacza grupę hydroksyalkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, mającym 1—6 atomów węgla i ewentualnie podstawioną rodnikiem fenylowym, albo  $X$  oznacza grupę karboksylową, grupę o wzorze  $-\text{CONHOH}$  lub  $-\text{CONHNH}_2$ , grupę alkoksylkarbonyłową o wzorze  $-\text{COOR}_4$ , w którym  $R_4$  oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 1—6 atomów węgla, albo grupę amidową o wzorze  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ , w którym  $R_5$  i  $R_6$  są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub rodniki benzyłowe albo rodniki alkilowe o łańcuchu prostym

2

lub rozgałęzionym, zawierające 1—6 atomów węgla i ewentualnie podstawione grupą wodorotlenową.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, jak również addycyjne sole tych związków z kwasami, mają właściwości lecznicze. Szczególnie cenne własności mają te związki o wzorze 1, w których podstawnik w łańcuchu bocznym jest w pozycji para do hydroksylowej grupy fenolowej lub do podstawnika X.

Ponieważ związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają co najmniej jeden asymetryczny atom węgla, przeto występują w postaci izomerów optycznie czynnych i mieszanin racemicznych. Wytwarzanie wszystkich tych izomerów jest objęte wynalazkiem. Mieszaniny racemiczne otrzymanych związków mogą być rozdzielane znanymi sposobami, np. przez wytwarzanie soli z optycznie czynnym kwasem i krystalizację frakcjonowaną.

Związki o wzorze 1, w którym  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  i  $X$  mają wyżej podane znaczenie, sposobem według wynalazku wytwarza się przez redukcję związków o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  i  $X$  mają wyżej podane znaczenie, przy czym przed procesem redukcji ewentualnie zabezpiecza się w znany sposób grupę wodorotlenową w pierścieniu fenylowym związku wyjściowego o wzorze 2. W otrzymanym związku o wzorze 1, w którym  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie, jedną lub kilka grup oznaczonych tymi symbolami ewentualnie przeprowadza się w inną o wyżej podanym

znaczeniu. Związki otrzymane sposobem według wynalazku można przeprowadzać w znany sposób w ich addycyjne sole z kwasami, zwłaszcza z kwasami dopuszczalnymi farmakologicznie.

Przeważnie jako środek redukujący stosuje się wodór w obecności katalizatora w postaci szlachetnego metalu, zwłaszcza palladu osadzonego na węglu, albo borowoderek sodu lub glinowoderek litu. W pierwszym z tych przypadków produkt wyjściowy rozpuszcza się w obojętnym rozpuszczalniku, w roztworze dysperguje katalizator i przez dyspersję przepuszcza wodór w temperaturze pokojowej lub w temperaturze podwyższonej, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. W pozostałych przypadkach środek redukujący rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w metanolu, dodaje do roztworu produktu wyjściowego i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Przy doborze środka redukującego należy się kierować budową związku o wzorze 2, to jest rodzajem podstawników oraz tym, jakie podstawniki X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają być w produkcie o wzorze 1. Jeżeli np. redukcji poddaje się związek o wzorze 2, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, R<sub>2</sub> oznacza rodnik benzyłowy, a X oznacza grupę o wzorze —COOR<sub>4</sub>, w którym R<sub>4</sub> oznacza rodnik metylowy, wówczas przy redukcji za pomocą borowodorku sodowego żaden z podstawników R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> i X nie ulegnie przekształceniu, natomiast przy redukcji za pomocą wodoru w obecności katalizatora rodnik benzyłowy R<sub>2</sub> ulega odszczepieniu i zastąpieniu przez atom wodoru, a równocześnie usunięta zostaje wprowadzona ewentualnie uprzednio grupa chroniąca grupę wodorotlenową w pierścieniu fenyłowym. Jeżeli zaś w związku o wzorze 2 również i R<sub>3</sub> oznacza rodnik benzyłowy, wówczas przy redukcji za pomocą wodoru również i ten rodnik zostaje zastąpiony atomem wodoru. Natomiast, jeżeli jako środek redukujący stosuje się glinowoderek sodu, wówczas rodniki benzyłowe nie ulegają odszczepieniu, zaś grupa —COOCH<sub>3</sub> stanowiąca podstawnik X ulega przekształceniu w grupę hydroksymetyłową.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że w celu otrzymania związku o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza drugorzędową grupę hydroksymetyłową HOC(CH<sub>3</sub>)H, związek o ogólnym wzorze 3, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z butykiem litu i aldehydem octowym.

Jak wyżej wspomniano, w otrzymanych związkach o wzorze 1 w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> i X mają wyżej podane znaczenie, poszczególne podstawniki R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> i X można przeprowadzać w inne lub zastępować innymi podstawnikami R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> i X o wyżej podanym znaczeniu. Jeżeli np. w związku o wzorze 1 oba symbole R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> oznaczają atomy wodoru, a R<sub>1</sub> i X mają wyżej podane znaczenie, wówczas związek ten można poddawać procesowi alkilowania w środowisku redukującym, wprowadzając na miejsce R<sub>3</sub> oznaczającego atom wodoru R<sub>3</sub> inną grupę R<sub>3</sub> o wyżej podanym znaczeniu.

Proces alkilowania prowadzi się działając aldehydem lub ketonem w obecności wodoru i katalizatora zawierającego metal szlachetny.

W celu otrzymania związku o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o wzorze —CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, związek o wzorze 1, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o wzorze —COOR<sub>4</sub>, w którym R<sub>4</sub> ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze R<sub>5</sub>R<sub>6</sub>NH, w którym R<sub>5</sub> i R<sub>6</sub> mają wyżej podane znaczenie.

W celu otrzymania związku o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o wzorze —CONHOH lub —CONHN<sub>2</sub>, związek o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o wzorze —COOR<sub>4</sub>, w którym R<sub>4</sub> ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z hydroksyloaminą lub z hydrazyną. Jeżeli w związku o wzorze 1 użytym jako produkt wyjściowy R<sub>2</sub> oznacza rodnik benzyłowy, wówczas rodnik ten można usuwać drogą katalitycznej hydrogenolizy.

W celu otrzymania związku o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza trzeciorzędową grupę hydroksyalkilową, związek o wzorze 1 w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o wzorze —COOR<sub>4</sub>, w którym R<sub>4</sub> oznacza rodnik metylowy, podaje się w znany sposób reakcji z odczynnikiem Grignarda.

W celu otrzymania związku o wzorze 1, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o wzorze —COOR<sub>4</sub>, w którym R<sub>4</sub> ma wyżej podane znaczenie, związek o wzorze 1, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę karboksylową, poddaje się reakcji z alkoholem o ogólnym wzorze R<sub>4</sub>OH, w którym R<sub>4</sub> ma wyżej podane znaczenie. Proces takiej przemiany można prowadzić przed procesem redukcji. W takim przypadku jako produkt wyjściowy stosuje się związek o wzorze 2, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę karboksylową i po reakcji z alkoholem R<sub>4</sub>OH, w którym R<sub>4</sub> ma wyżej podane znaczenie, otrzymany produkt poddaje się katalitycznej hydrogenolizie.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru, a X oznacza grupę hydroksymetyłową, wytwarza się ze związków o wzorze 2, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, R<sub>2</sub> oznacza rodnik benzyłowy, a X oznacza grupę hydroksymetyłową, poddając je katalitycznemu uwodornianiu, korzystnie w obecności tlenu palladu na węglu drzewnym. Jeżeli zaś jako środek redukujący stosuje się borowoderek sodu, to otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, R<sub>2</sub> oznacza rodnik benzyłowy, a X oznacza grupę hydroksymetyłową. Taki sam związek można też otrzymać w ten sposób, że związek o wzorze 2, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, R<sub>2</sub> oznacza rodnik benzyłowy,

a X oznacza rodnik alkoksykarbonylowy, poddaje się redukcji za pomocą glinowodoru litu. W otrzymanym związku można następnie drogą katalitycznego uwodorniania zastąpić rodnik benzylowy R<sub>2</sub> atomem wodoru, przy czym taki sposób postępowania zmniejsza niebezpieczeństwo powstawania ubocznej reakcji, mianowicie redukowania podstawnika X, będącego grupą —CH<sub>2</sub>OH, do rodnika metylowego.

Schemat podany na rysunku przedstawia przebieg procesu wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, R<sub>2</sub> oznacza rodnik benzylowy, a X oznacza grupę —CH<sub>2</sub>OH. We wzorach podanych w tym schemacie Ph oznacza rodnik fenyłowy. W schemacie tym uwidoczniło się również wytwarzanie związków o wzorze 2, przy czym jako produkt wyjściowy stosuje się aryloketon. Procesowi redukcji sposobem według wynalazku można poddawać również sole addycyjne aminoketonów o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, np. chlorowodoru. Z soli tych uwalnia się wolną zasadę przez działanie alkaliem.

Odmiana sposobu wynalazku polega na tym, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> i X mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez reakcję chlorowcohydryny o ogólnym wzorze 5, w którym X i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, albo przez reakcję związku epoksydowego o ogólnym wzorze 6, w którym X i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie, z aminą o ogólnym wzorze R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>NH, w którym R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku działają pobudzająco lub blokująco na receptory β-adrenergiczne. Związki o takim działaniu pobudzającym są używane głównie jako środki rozszerzające oskrzela.

Znane środki pobudzające, na przykład izoprenalina, będąca alkoholem 3,4-dwuhydroksy-α-(izopropylaminometylo)-benzylowym o wzorze 4, stosowane w dawkach, powodujących rozszerzenie oskrzeli, oddziałują równocześnie na serce i silnie pobudzają jego czynność. Natomiast związki otrzymywane sposobem według wynalazku i mające działanie pobudzające receptory β-adrenergiczne wywierają większy selektywny wpływ na mięś-

nie oskrzelowe tak, że mogą powodować rozszerzenie oskrzeli bez nadmiernego pobudzania akcji serca.

Dla przykładu α<sup>1</sup>-III-rzęd. butyloaminometylo-4-hydroksy-m-ksylenodiol-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>, tak zwany AH 3365, wypróbowano na astmatykach i stwierdzono, że 100-mikrogramowe dawki tego związku podane w postaci aerozolu działają co najmniej tak samo szybko i intensywnie, a ponadto dłużej niż izoprenalina podana w tych samych dawkach. Stwierdzono także, iż AH 3365 nie wpływa na tętno lub ciśnienie krwi w dawkach czterokrotnie przewyższających dawkę progową, podczas gdy izoprenalina wywiera znaczny wpływ na obie te wielkości.

Wyniki prób podano w tablicy 1, a mianowicie zmianę wielkości tętna w ciągu 1 minuty. W przeciwieństwie do izoprenaliny, która przy podawaniu dojelitowym wywiera słabe działanie, stwierdzono, że AH 3365 jest skutecznym środkiem rozszerzającym ludzkie oskrzela po podaniu dojelitowym, bez widocznego oddziaływania na czynności sercowo-naczyniowe.

Innymi związkami otrzymywanymi sposobem według wynalazku, dla których stwierdzono zdolność pobudzania receptorów β-adrenergicznych, są niżej podane:

4-hydroksy-α<sup>1</sup>-izopropylaminometylo-m-ksylenodiol-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>,α<sup>1</sup>-(cyklopentylaminometylo(-4-hydroksy-m-ksylenodiol-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>,4-hydroksy-α<sup>1</sup>[(1-izopropylaminopropyl)-m-ksylenodiol-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>,

4-hydroksy-α<sup>1</sup>-[(2-indolo-3-yl-1-metyloetylo)amino]-metylo-m-ksylenodiol-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>,

4-hydroksy-α<sup>1</sup>-{[(1-metylo-2-fenoksyetylo)amino]-metylo-m-ksylenodiol-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>,

4-hydroksy-α<sup>1</sup>-{[(p-metoksy-α-metylofenyloetylo)amino]metylo}-m-ksylenodiol-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>,

4-hydroksy-α<sup>1</sup>-[(p-hydroksy-α-metylofenyloetylo-amino(metylo)-m-ksylenodiol-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>, i

4-hydroksy-α<sup>1</sup>-{[(1-metylo-2-morfolinoetylo(amino)metylo-m-ksylenodiol-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>.

Związki te były przebadane na uspiionych świnkach morskich pod kątem łagodzenia ataku astmatycznego wywołanego wstrzyknięciem acetylocholino, 5-hydroksytryptaminy, bradykininy i histaminy.

Inne zastosowania związków będących przedmiotem wynalazku, a działających pobudzająco

Tablica 1

Zmiany rytmu serca i ciśnienia krwi po podaniu AH 3363 i izoprenaliny w postaci aerozolu, średnia z 6 prób

	5 minut		10 minut		15 minut		20 minut	
	Zmiana tętna 1/minutę	Ciśnienie krwi mm Hg	Zmiana tętna 1/minutę	Ciśnienie krwi mm Hg	Zmiana tętna 1/minutę	Ciśnienie krwi mm Hg	Zmiana tętna 1/minutę	Ciśnienie krwi mm Hg
AH 3365 200 μg	-1(±1)	-0,5(±2,1)	-5(±1)	-3(±2,9)			-6(±1)	-4(±2,2)
AH 3365 400 μg								
Izoprenalina	-2(±1)	+1,5(±2,2)	-4(±1)	-1(±2,9)			-4(±1)	-(±1,7)
200 μg	+19(±6)	+27,5(±3,8)	+6(±2)	+11(±2,6)	+2(±2)	+3,5(±2,3)		

na receptory  $\beta$ -adrenergiczne mogą obejmować leczenie jaskry, a także kontrolę wydzielania kwasu żołądkowego w leczeniu chorób wrzodowych przewodu pokarmowego. Uboczny wpływ na czynności sercowo-naczyniowe znanych środków pobudzających receptory  $\beta$ -adrenergiczne ogranicza ich zastosowanie w tych przypadkach.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku, oddziałujące hamująco na receptory  $\beta$ -adrenergiczne używane są w leczeniu lub profilaktyce zaburzeń sercowo-naczyniowych, na przykład arytmii, chorobie wieńcowej serca, dusznicy bolesnej i nadciśnieniu. Znane środki hamujące działanie receptorów  $\beta$ -adrenergicznych mają niepożądane działanie uboczne, na przykład alkohol 3,4-dwuchloro- $\alpha$ -(izopropioloaminoetylo)-benzylowy ma silne działanie sympatykotoniczne, a propranolol, czyli 1-izopropioloamino-3-(1-naftyloksy)-propanol, oddziałuje na centralny układ nerwowy. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku są natomiast istotnie pozbawione tych efektów ubocznych.

Na przykład amid kwasu 5-(2-trzeciorzędowo-butylamino-1-hydroksyetylo)-salicylowego, podawany przytomnym psom, okazał się trochę mniej aktywny od propranololu w łagodzeniu częstoskurczu, wywołanego dożylnym wstrzyknięciem izoprenaliny. Związek ten podany dojelitowo w ilości 0,5 mg/kg hamował w 50—60% działanie izoprenaliny, podczas gdy taka sama dawka propranololu hamowała to działanie w 70—80%, przy czym okres działania obu związków był podobny. Natomiast podczas prób neurofarmakologicznych okazało się, że wspomniany związek jest w wysokim stopniu nietoksyczny i wolny od hamującego wpływu na centralny system nerwowy. Na przykład u myszy wywołuje jedynie niewielkie zmiany w zachowaniu po dawkach do 400 mg/kg podanych dojelitowo, podczas gdy zwierzęta, którym podano propranolol okazywały oznaki depresji przy dawkach 100 mg/kg, a w dawkach 40 mg/kg lekarstwo powodowało bardzo ciężką ogólną depresję centralną.

Spośród innych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, które działały blokująco na układ adrenergiczny przy próbkach określenia ich własności hamujących częstoskurcz spowodowany dożylnym wstrzyknięciem izoprenaliny uspiętym psom, należy wymienić następujące:

ester metylowy kwasu 5-(1-hydroksy-2-izopropioloaminoetylo)-salicylowego,

ester metylowy kwasu 5-(2-amino-1-hydroksyetylo)-salicylowego,

amid kwasu 5-(1-hydroksy-2-izopropioloaminoetylo)-salicylowego,

amid kwasu 5-(1-hydroksy-2-[(1-metylo-2-fenoksyetylo)amino]etylo)etylowego,

amid kwasu 5-(1-hydroksy-2-izopropioloaminoetylo)-N-metylo-salicylowego,

$\alpha^1$ -(benzylo-trzeciorzędowo-butylaminoetylo)-4-hydroksy-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^2$ ,

amid kwasu N-benzylo-5-(1-hydroksy-2-izopropioloaminoetylo)-salicylowego,

ester metylowy kwasu 5-[1-hydroksy-2-(p-metoksy- $\alpha$ -metylofenyloetylo)aminoetylo]salicylowego,

amid kwasu 5-[1-hydroksy-2-(izopropioloamino)-butylo]-salicylowego oraz

ester metylowy kwasu 4-[1-hydroksy-2-(izopropioloamino)-etylo]-salicylowego.

5 Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być używane w medycynie lub weterynarii.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być stosowane w medycynie lub weterynarii dla celów terapeutycznych i profilaktycznych. Używać ich należy, ogólnie biorąc, w postaci dopuszczalnych fizjologicznie soli. Zalecane są sole kwasów: solnego, siarkowego, maleinowego, winowego, cytrynowego i inne. Takie związki mogą być podawane w sposób konwencjonalny lub, stosownie do potrzeb, za pomocą nośników względnie rozczynników oraz składników recepturowych, z ewentualnym dodatkiem innych środków leczniczych.

20 Można na przykład stosować preparaty stałe lub ciekłe do użytku doustnego, czopki, zastrzyki, lub substancje nadające się do przyjmowania drogą inhalacji.

Do przyjmowania doustnego najwygodniejsze są leki w formie tabletek, które mogą być sporządzone według metod konwencjonalnych i mogą być drażowane o ile zajdzie potrzeba. Mogą być także używane rozpuszczalne tabletki nadające się do przyjmowania podjęzykowego. Zastrzyki mogą być produkowane w oparciu o fizjologicznie dopuszczalne substancje i środki takie, jak roztwory, zawiesiny, względnie w postaci suchych produktów dla przygotowania przed użyciem. W drodze inhalacji preparaty zawierające związki wytwarzane sposobem według wynalazku najdogodniej jest stosować w postaci aerozolu.

Wielkość dawek, w których aktywne składniki są podawane może zmieniać się w szerokim zakresie i zależy od tego, czy działają one jako środki pobudzające receptory  $\beta$ -adrenergiczne, czy jako środki je hamujące. Dla działania pobudzającego wielkość dawki doustnej wynosi na ogół 1—100 mg, a dla działania hamującego 50—1000 mg. Preparaty farmaceutyczne o takich wielkościach dawek mogą z powodzeniem być zestawione pojedynczo lub w większych ilościach.

Przy stosowaniu aerozolu w celu rozszerzenia oskrzeli, dawka może być ustalona za pomocą zaworu odmierzającego, umieszczonego w opakowaniu aerozolu i tak urządzonego, aby dostarczał podczas używania określoną ilość środka. Taka odmierzana ilość może być rzędu 50—1000 mikrogramów.

55 Poniższe przykłady ilustrują dokładnie sposób według wynalazku.

Przykład 1. Otrzymywanie chlorowodoru amidu kwasu 5-(1-hydroksy-2-izopropioloaminoetylo)-salicylowego.

60 a) Chlorowodorek estru metylowego kwasu 5-(N-benzylo-N-izopropiologlicylo)-salicylowego.

7,3 g N-benzyloizopropioloaminy dodaje się mieszając do roztworu 7,5 g estru metylowego kwasu 5-bromoacetylo-salicylowego w 100 ml metyloetyloketonu, przy czym natychmiast pojawia się biały

krystaliczny osad. Miesza się w stanie wrzenia w ciągu 2,5 godzin, po czym pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu dwóch dni, a następnie oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i do oleistej pozostałości dodaje bezwodnego eteru. Na otrzymany eterowy roztwór działa się bezwodnym gazowym chlorowodorem, otrzymując 6 g oleistego produktu, który stopniowo krystalizuje. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i octanu etylu otrzymuje się 3,55 g bezbarwnego proszku chlorowodoru o temperaturze topnienia 168—170°C.

b) Chlorowodorek amidu kwasu 5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)salicylowego.

Roztwór 15 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)salicylowego w 125 ml metanolu i 125 ml roztworu amoniaku o gęstości 0,880 pozostawia się w spokoju w kolbie ze szlifowanym korkiem. Po 6 dniach roztwór odparowuje się do sucha i pozostałość ekstrahuje trzema porcjami po 150 ml eteru. W eterowym roztworze zaczyna się osadzać wolna zasada. Na mieszaninę działa się gazowym chlorowodorem, otrzymując białą, oleistą substancję, która ogrzewana do wrzenia z octanem etylu daje 12,5 g stałego produktu. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się 11,0 g chlorowodoru amidu w postaci bezbarwnych kryształów, które po wysuszeniu w temperaturze 70°C pod zmniejszonym ciśnieniem do stałej wagi topnieją w temperaturze 217—220°C.

c) Chlorowodorek amidu kwasu 5-(1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo)salicylowego.

4,15 g chlorowodoru amidu kwasu 5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)salicylowego w 250 ml metanolu uwodarnia się w pokojowej temperaturze i pod normalnym ciśnieniem w obecności 1 g katalizatora 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym. Wchłanianie wodoru ustaje po 40 minutach. Roztwór przesącza się i odparowuje do sucha. Pozostałość poddaje się rekrytalizacji z mieszaniny metanolu i octanu etylu, otrzymując 2,3 g produktu o temperaturze topnienia 207—208°C.

Przykład II. Otrzymywanie amidu kwasu 5-[2-(N-benzyl-N-izopropylamino)-1-hydroksyetylo]salicylowego.

1,3 g amidu kwasu 5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)salicylowego rozpuszcza się w 50 ml czterowodorofuranu, następnie wlewa mieszając do roztworu 1,0 g glinowodoru litu w 250 ml czterowodorofuranu i całość ogrzewa pod chłodnicą zwrotną 3 godziny. Po ochłodzeniu dodaje się wody w celu rozłożenia nadmiaru wodoru, a mieszaninę zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Roztwór odparowuje się prawie do sucha i alkalizuje do wartości pH 8—9. Pozostałość ekstrahuje się eterem, otrzymując 0,9 g jasnożółtej żywicy. Produkt chromatografuje się na żelu krzemionkowym eluując za pomocą mieszaniny heksanu i octanu etylu (1:1) i otrzymuje się 0,31 g krystalicznego ciała stałego o temperaturze topnienia 142,5—144,5°C. Przez rekrytalizację z mieszaniny eteru i benzyny otrzymuje się czysty amid kwasu 5-(2-N-benzyl-N-izopropylamino-1-hydroksyetylo)salicylowego o temperaturze topnienia 140—142°C.

Przykład III. Otrzymywanie chlorowodoru kwasu N-heksylo-5-(1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo)salicylowego.

a) Chlorowodorek estru metylowego kwasu 5-(1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo)salicylowego.

3,0 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)salicylowego rozpuszcza się w 50 ml etanolu i uwodarnia na 0,525 g katalizatora 10% tlenku palladu. Pochłanianie wodoru ustaje po upływie 95 minut. Po usunięciu katalizatora roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 2,3 g białoróżowego ciała stałego. Krystalizacja z mieszaniny metanolu i octanu etylu daje 2,03 g bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 153—155°C.

b) Chlorowodorek amidu kwasu N-heksylo-5(1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo)salicylowego.

2 g estru metylowego kwasu 5-(1-hydroksyetylo-2-izopropylamino)salicylowego rozpuszcza się w 10 ml etanolu zawierającego 10 ml 4-heksyloaminy. Roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej i po 4 dniach, gdy wszystek ester przereagowuje roztwór odparowuje się do sucha. Po roztrąceniu pozostałości z octanem etylu zawierającym kroplę metanolu, otrzymuje się 3,0 g krystalicznego ciała stałego o temperaturze topnienia 134—135°C.

Chlorowodorek otrzymuje się przez działanie na 1,8 g powyższej zasady, rozpuszczonej w octanie etylu, roztworem chlorowodoru w eterze i następnej krystalizacji produktu z mieszaniny metanolu i octanu etylu (9:1). Otrzymuje się 1,1 g chlorowodoru N-heksylo-5-(1-hydroksyetylo-2-izopropylamino)salicylowego w postaci bezbarwnych blaszek o temperaturze topnienia 199°C.

Przykład IV. Otrzymywanie chlorowodoru amidu 5-(2-trzeciorzędowo-butyloamino-1-hydroksyetylo)salicylowego.

1,0 g chlorowodoru amidu kwasu 5-(N-benzyl-N-III-rzęd.butyloglicylo)salicylowego, 0,2 g katalizatora 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym, 20 ml etanolu i 15 ml wody wytrząsa się w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru aż do momentu ustania pochłaniania wodoru. Katalizator odsącza się i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość poddaje się krystalizacji z mieszaniny metanolu i octanu izopropylowego, otrzymując 0,56 g białoróżowego ciała stałego o temperaturze topnienia 203—204°C.

Przykład V. Otrzymywanie chlorowodoru amidu kwasu N-benzyl-5(1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo)salicylowego.

8,0 g estru metylowego kwasu 5-(1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo)salicylowego rozpuszcza się w 40 ml etanolu zawierającego 40 ml benzylaminy. Roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej na 4 dni, przy czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do małej objętości. Żywicowatą pozostałość traktuje się 50 ml rozcieńczonego kwasu solnego, a otrzymany biały osad odfiltruje i przekrystalizowuje z mieszaniny etanolu i octanu etylu. Otrzymuje się 5,05 g chlorowodoru amidu kwasu N-benzyl-5(1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo)salicylowego o temperaturze topnienia 208—209°C.

Przykład VI. Otrzymywanie chlorowodoru amidu kwasu 5-(1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo-N-metylo)-salicylowego.

a) Chlorowodorek amidu kwasu [5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)-N-metylo]-salicylowego.

2,5 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)-salicylowego rozpuszcza się w 50 ml 30% roztworu metylaminy w etanolu. Roztwór odstawia się na noc i następnie odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym i roztwór przemywa octanem etylu. Warstwę wodną alkalinizuje się roztworem węgla sodu do wartości pH=8 i ponownie ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakty suszy się nad siarczanem sodu, odparowuje i pozostałość traktuje eterowym roztworem chlorowodoru. Otrzymuje się 1,6 g chlorowodoru amidu kwasu [5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)-N-metylo]-salicylowego o temperaturze topnienia 200—205°C. Rekrystalizacja z mieszaniny octanu etylowego i etanolu daje produkt o temperaturze topnienia 205—209°C.

b) Chlorowodorek amidu kwasu [5-(1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo)-N-metylo]-salicylowego.

4,2 g chlorowodoru amidu kwasu 5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)-N-metylo-salicylowego rozpuszcza się w 35 ml 90% roztworu wodnego metanolu i wlewa do zawiesiny 1 g uprzednio zredukowanego 10% tlenku palladu osadzonego na węglu w 15 ml metanolu. Uwodornianie ustaje po zaabsorbowaniu 550 ml wodoru. Katalizator odsącza się i roztwór zatęża do objętości około 10 ml. Kryształizacja daje 2,3 g chlorowodoru amidu kwasu [5-(1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo)-N-metylo]-salicylowego. Po rekrystalizacji z etanolu otrzymuje się drobne, bezbarwne igły o temperaturze topnienia 208—209°C.

Przykład VII. Otrzymywanie amidu kwasu 4-[1-hydroksy-2-(izopropylamino)etylo]-salicylowego

a) Amid kwasu 4-[2-benzylizopropylamino-1-hydroksyetylo]-salicylowego. 3,55 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 4-[2-benzylizopropylamino-1-hydroksyetylo]-salicylowego w gorącej wodzie alkalinizuje się roztworem kwaśnego węgla sodu i otrzymaną zawiesinę ekstrahuje octanem etylu. Wyciąg suszy się i odparowuje, a żywicowatą pozostałość rozpuszcza w etanolu.

Do roztworu dodaje się 30 ml roztworu amoniaku o gęstości 0,880 i powstałą mieszaninę pozostawia w pokojowej temperaturze na 1 tydzień. Następnie roztwór odparowuje się do sucha i pozostałość ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy odparowuje się do sucha, otrzymując białawą stałą pozostałość, która po krystalizacji z benzenu daje 1,53 g produktu o temperaturze topnienia 155—156°C.

b) Amid kwasu 4-[1-hydroksy-2-(izopropylamino)etylo]-salicylowego.

Roztwór 0,456 g amidu kwasu 4-[2-benzylizopropylamino-1-hydroksyetylo]-salicylowego w metanolu uwodornia się nad 0,1 g wstępnie zredukowanego 10% tlenku palladu osadzonego na węglu. Pochłanianie wodoru ustaje po 19 minutach. Po odfiltrowaniu katalizatora roztwór metanolowy odparowuje się do sucha i szklistą pozostałość poddaje

krystalizacji z mieszaniny eteru i octanu etylu. Otrzymuje się białe graniastosłupy o temperaturze topnienia 114—116°C. Na podstawie analizy, widma w podczerwieni i ciężaru równoważnikowego stwierdza się, że związek zawiera 0,5 mola krystalizacyjnego octanu etylu.

Pochodna benzoesowa, otrzymana z roztworu zasady w czterowodorofuranie i kwasu benzoesowego w eterze, krystalizuje z izopropanolu w postaci małych, białych graniastosłupów o temperaturze topnienia 146—152°C.

Przykład VIII. Otrzymywanie chlorowodoru amidu kwasu 5-[1-hydroksy-2-(izopropylamino)-butylo]-salicylowego

a) Chlorowodorek amidu kwasu 5[( $\alpha$ -izopropylamino)-butyrylo]-salicylowego.

Roztwór 3,0 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-[( $\alpha$ -izopropylamino)-butyrylo]-salicylowego w 50 ml etanolu zmieszanego z amoniakiem o gęstości 0,880 pozostawia się na okres 7 dni w temperaturze pokojowej w kolbie ze szlifowanym korkiem. Następnie odparowuje się roztwór do małej objętości i odsącza żółtawe ciało stałe. Rozpuszcza się ono bardzo słabo w eterze. Chlorowodorek otrzymuje się przez rozpuszczenie amidu w etanolu i zakwaszenie suchym gazowym chlorowodorem do wartości pH=4—6. Rozpuszczalnik odparowuje się i białawą stałą pozostałość poddaje krystalizacji z etanolu, otrzymując 2 g białego ciała stałego o temperaturze topnienia 300°C.

b) Chlorowodorek amidu kwasu 5-[1-hydroksy-2-(izopropylamino)-butylo]-salicylowego.

Roztwór 1,5 g chlorowodoru amidu kwasu 5-[( $\alpha$ -izopropylamino)butyrylo]-salicylowego w 175 ml metanolu uwodornia się w pokojowej temperaturze i pod normalnym ciśnieniem w obecności 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym. Uwodornianie trwa 10 godzin, po czym roztwór filtruje się i odparowuje do sucha. Białą stałą pozostałość poddaje się rekrystalizacji z mieszaniny metanolu i octanu etylu, otrzymując bladoróżowe graniastosłupy, zawierające 0,5 mola krystalizacyjnego octanu etylu. Produkt ten poddaje się dalszej krystalizacji z mieszaniny metanolu i eteru, otrzymując 1,0 g bladoróżowych mikrokryształów o temperaturze topnienia 220—221°C, nie zawierających rozpuszczalnika użytego do krystalizacji.

Przykład IX. Otrzymywanie dwuwodoromaleinianu amidu kwasu 5-(2-trzeczorzędowno-butylamino-1-hydroksyetylo)-N-(2)-dwumetylamino(etylo)-salicylowego.

5,0 g estru metylowego kwasu 5-(2-trzeczorzędowno-butylamino-1-hydroksyetylo)-salicylowego rozpuszcza się w 25 ml dwumetylaminoetyloaminy i pozostawia w temperaturze pokojowej. Po 24 godzinach roztwór odparowuje się do sucha i pozostałość poddaje krystalizacji z octanu etylu, otrzymując 5,0 g zasady o mazistej konsystencji i temperaturze topnienia 146—151°C. Nie poddaje się jej dalszemu oczyszczaniu, lecz 2 g porcję rozpuszcza w 50 ml czterowodorofuranu i zadaje roztworem 1,5 g kwasu maleinowego w 10 ml czterowodorofuranu. Wydziela się białe ciało stałe, które poddaje się rekrystalizacji z 95% etanolu, otrzymując 2,63 g dwuwodoromaleinianu amidu kwasu 5-(2-III-

-rząd.butyloamino-1-hydroksyetylo)-N-(2)-dwumetyloamino(etylo)-salicylowego o temperaturze topnienia 199—200°C.

Przykład X. Otrzymywanie wodzianu amidu kwasu 5-(1-hydroksy-2)-izopropylamino)etylo-N-(2-hydroksyetylo)-salicylowego.

a) Chlorowodorek estru metylowego kwasu 5-[(N-benzyl-N-izopropyl)glicylo]-2-benzylksybenzoowego.

Roztwór 2,33 g estru metylowego kwasu 2-benzylksy-5-bromoacetylobenzoowego i 1,935 g N-benzylizopropylaminy w 40 ml metyloetyloketonu miesza się ogrzewając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin i następnie pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Wydzielony bromowodorek benzylizopropylaminy odsąca się, przesącz odparowuje do sucha rozpuszcza w eterze i przemywa wodą. Z kolei warstwę eterową wytrząsa się z rozcieńczonym kwasem solnym, w wyniku czego wydziela się żywica, którą ekstrahuje się z warstwy wodnej chloroformem. Roztwór chloroformowy przemywa się solanką, suszy i odparowuje, otrzymując żywicową pozostałość. Po roztrzcieniu tego produktu z wrzącą mieszaniną acetonu i eteru otrzymuje się 2,0 g białego ciała o temperaturze topnienia 160—162°C.

b) Półwodzian chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(2-[(N-benzyl,N-izopropyl)amino]-1-hydroksy-etylo)-2-benzylksybenzoowego.

4,5 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-[(N-benzyl,N-izopropyl)glicylo]-2-benzylksybenzoowego rozpuszcza się w 90 ml etanolu i mieszając dodaje 0,9 g borowodoru sodu małymi porcjami w ciągu 30 minut. Otrzymaną zawiesinę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym odparowuje do sucha i pozostałość wytrząsa z eterem i przesącza. Przesącz zadany eterowym roztworem chlorowodoru daje 4,2 g białego ciała stałego o temperaturze topnienia 120—130°C. Krystalizacja przeprowadzona z octanu etylu podwyższa temperaturę topnienia produktu do 134—136°C.

c) Wodzian amidu kwasu 5-[1-hydroksy-2-(izopropyl-amino)etylo]-N-2-hydroksyetylosalicylowego.

10 g półwodzianu chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-[2-benzylizopropylamino-1-hydroksyetylo]-2-benzylksybenzoowego alkalizuje się, otrzymując 9,05 g białych kryształów. Rozpuszcza się je w mieszaninie 100 ml etanolu i 40 ml etanolaminy i pozostawia w temperaturze pokojowej na 2 tygodnie. Następnie roztwór uwodarnia się nad 1,0 g katalizatora w postaci uprzednio zredukowanego 10% tlenku palladu osadzonego na węglu. Pochłanianie wodoru ustaje po upływie 2,5 godziny. Katalizator odfiltruje się, a rozpuszczalniki odparowuje, otrzymując białe ciało stałe. Poddaje się je krystalizacji z mieszaniny octanu etylu i metanolu, uzyskując 5,2 g białych mikrokryształów o temperaturze topnienia 152—153°C. Chlorowodorek tego produktu, o temperaturze topnienia 155° wydziela się na drodze krystalizacji z izopropanolu.

Przykład XI. Otrzymywanie kwasu 5-[1-hydroksy-2-(izopropylamino)etylo]-salicylohydroksaminowego.

a) Kwas  $\alpha$ [(benzylizopropylamino/metylo)-6-benzylksy- $\alpha$ -hydroksy-m-toluilohydroksaminowy.

Roztwór 4,0 g półwodzianu chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(2-[(benzylizopropylamino)-1-hydroksyetylo]-2-benzylksybenzoowego w 30 ml metanolu dodaje się do roztworu otrzymanego przez zmieszanie roztworu 16,3 g chlorowodoru hydroksylaminy w 110 ml metanolu z roztworem 5,5 g sodu w 50 ml etanolu i odfiltrowaniu wydzielonego osadu chlorku sodowego. Po miesięcznym staniu w temperaturze pokojowej w naczyniu ze szlifowanym zamknięciem roztwór odparowuje się, a oleistą pozostałość ekstrahuje eterem (3×150 ml). Po odparowaniu eteru otrzymuje się oleisty produkt, który rozpuszcza się w około 500 ml cykloheksanu i następnie chłodzi, otrzymując po upływie 2 dni 2,2 g białego ciała stałego. Po przekrystalizowaniu z cykloheksanu otrzymuje się białe kryształy kwasu hydroksylaminowego o temperaturze topnienia 138—140°C.

b) Kwas 5-[1-hydroksy-2-(izopropylamino)etylo]-salicylohydroksaminowy.

Roztwór 1,45 g kwasu  $\alpha$ -[(benzylizopropylamino)metylo]-6-benzylksy- $\alpha$ -hydroksy-m-toluilohydroksaminowego w 32 ml metanolu uwodarnia się w obecności 0,4 g uprzednio zredukowanego 10% tlenku palladu osadzonego na węglu i zmieszanego z 8 ml wody. Uwodornianie ustaje po 15 minutach, po czym roztwór przesącza się i odparowuje, otrzymując białe ciało stałe. Dalszą ilość produktu otrzymuje się przez ekstrakcję pozostałości masy katalitycznej za pomocą 75 ml wody.

Produkt w postaci ciała stałego z obu partii łączy się i rozciera w czterowodorofuranie, a następnie etanolu, otrzymując 0,46 g końcowego produktu w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 186—188°C.

Przykład XII. Otrzymywanie hydrazynu kwasu 5-(2-trzeciorzędowo-butylamino-1-hydroksyetylo)-salicylowego.

5,0 g estru metylowego kwasu 5-(2-III-rząd-butylamino-1-hydroksyetylo)-salicylowego rozpuszcza się w roztworze 30 ml wodzianu hydrazyny w 20 ml etanolu i pozostawia w temperaturze pokojowej na noc. Następnie roztwór odparowuje się do sucha, a pozostałość o barwie brązowej rozciera z mieszaniną etanolu i czterowodorofuranu, otrzymując 4 g mazistego produktu który nie topnieje, lecz rozkłada się stopniowo ze zwęglaniem w temperaturze powyżej 300°C.

Przykład XIII. Otrzymywanie chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(2-benzylizopropylamino-1-hydroksy-etylo)-salicylowego.

Roztwór 12,0 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)-salicylowego w 230 ml etanolu traktuje się 2,404 g borowodoru sodu, dozując go w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej. Mieszaninę pozostawia się na noc, przy czym o zakończeniu redukcji świadczy zniknięcie pasma 278 m $\mu$  w widmie ultrafioletowym. Wtedy mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C, a pozostałość ekstrahuje eterem (3×100 ml).

Ekstrakty eterowe suszy się nad  $MgSO_4$  i traktuje gazowym chlorowodorem. Wydzielona biała, oleista substancja daje po wygotowaniu w octanie etylu 6,8 g białego ciała stałego, przez którego rekrytalizację z mieszaniny acetonu i eteru otrzymuje się 5,5 g chlorowodoru w postaci bezbarwnych mikrokryształów.

Przykład XIV. Otrzymywanie 4-hydroksy- $\alpha^1$ -izopropylaminometylo-m-ksylendiolu- $\alpha^1, \alpha^3$ .

a)  $\alpha^1$ -benzylizopropylaminometylo-4-hydroksy-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^3$ .

22,0 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)-salicylowego alkalizuje się wodnym roztworem wodorowęglanu sodu i mieszaninę ekstrahuje eterem. Po wysuszeniu nad siarczanem sodu roztwór eterowy odparowuje się do sucha i pozostałość rozpuszcza w 150 ml czterowodorofuranu. Roztwór ten dodaje się kroplami do roztworu 4 g glinowodoru litu w 300 ml czterowodorofuranu, przy czym powstaje nierozpuszczalny związek kompleksowy.

Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin w atmosferze azotu i następnie chłodzi, dodaje 10 ml wody i przesącza. Ciało stałe, razem z pozostałością po odparowaniu przesącza, rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym i roztwór ten alkalizuje wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, a następnie ekstrahuje eterem, otrzymując wolną zasadę w postaci żywcowatego produktu. Krytalizacja z mieszaniny eteru i benzyny daje -benzylizopropylaminometylo-4-hydroksy-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^3$  w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 115—116°C.

b) 4-hydroksy- $\alpha^1$ -izopropylaminoetylo-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^3$ .

5,4 g  $\alpha^1$ -benzylizopropylaminoetylo-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^3$  rozpuszcza się w 100 ml etanolu i 10 ml wody i poddaje uwodornieniu w pokojowej temperaturze i pod normalnym ciśnieniem w obecności 1,2 g 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym. Uwodornianie prowadzi się do momentu znacznego zwolnienia pochłaniania wodoru. Roztwór przefiltrowuje się i odparowuje do sucha. Oleista pozostałość została się w octanie etylu dodanym w ilości 25 ml. Otrzymuje się 3,55 g krystalicznego hydroksydiolu o temperaturze topnienia 139—140°C. Oczyszczenie drogą strącania z roztworu czterowodorofuranu za pomocą eteru podnosi temperaturę topnienia produktu do 143—145°C.

Przykład XV. Otrzymywanie chlorowodoru estru metylowego kwasu 4-[1-hydroksy-2-(izopropylamino)etylo]-salicylowego.

a) Chlorowodorek estru metylowego kwasu 4-(2-benzylizopropylamino-1-hydroksyetylo)-salicylowego.

2,7 g estru metylowego kwasu 4-(bromoacetylo)-salicylowego rozpuszcza się w 7,5 ml bezwodnego czterowodorofuranu i dodaje w temperaturze pokojowej do roztworu 2,94 g N-benzylizopropylaminy w 7,5 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Otrzymaną mieszaninę odstawia się na 4 godziny, po czym odsącza się kryształy bromowodoru N-benzylizopropylaminy i przesącza traktuje roz-

tworem 0,6 g borowodoru sodu w 15 ml 90% etanolu.

Otrzymaną mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na 3 dni, po czym odparowuje do sucha, pozostałość wytrząsa z eterem i wodą. Roztwór eterowy suszy się i odparowuje. Ciekłą pozostałość rozpuszcza się w 60 ml bezwodnej mieszaniny eteru i octanu etylu (1:1). Podczas pocierania pręcikiem szklanym otrzymuje się 2,4 g białego ciała stałego o temperaturze topnienia 150—160°C. Krytalizacja z mieszaniny octanu etylu i metanolu daje 1,615 g produktu o temperaturze topnienia 174—175,5°C.

b) Chlorowodorek estru metylowego kwasu 4-(1-hydroksy-2-izopropylamino(etylo)-salicylowego).

Roztwór 1,0 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 4-[2-(N-benzyl, N-izopropyl)amino-1-hydroksyetylo]-salicylowego w 50 ml etanolu poddaje się uwodornianiu nad 0,2 g uprzednio zredukowanego 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym. Objętość wodoru pochłoniętego w ciągu 10 minut wynosi 60 ml. Następnie katalizator odsącza się i przesącza odparowuje do sucha. Po roztrawieniu pozostałości z mieszaniną octanu etylu i eteru otrzymuje się 0,68 g białego ciała stałego o temperaturze topnienia 166—168°C. Przez krytalizację z metyloetyloketonu otrzymuje się 0,31 g produktu w postaci dużych, białych kryształów o temperaturze topnienia 171,5—173°C.

Przykład XVI. Otrzymywanie  $\alpha^1$ -III-rzęd.-butylaminoetylo-4-hydroksy-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$ .

a)  $\alpha^1$ -benzyl-III-rzęd.-butylaminometylo-4-hydroksy-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^3$ .

3,0 g roztworu chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(N-benzyl-N-III-rzęd.-butylglicylo)-salicylowego w 40 ml wody alkalizuje się roztworem wodorowęglanu sodu i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy suszy się nad  $MgSO_4$  i odparowuje, a zasadową pozostałość rozpuszcza w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu i mieszając dodaje w ciągu 5 minut do roztworu 1,0 g glinowodoru litu w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu.

Utworzony lekki żelatynowaty osad miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin, po czym dodaje ostrożnie 7 ml wody i odparowuje rozpuszczalniki pod zredukowanym ciśnieniem. Pozostałość zakwasza się rozcieńczonym roztworem kwasu solnego i doprowadza do wartości pH=8 za pomocą wodorotlenku sodu. Mieszaninę przesącza się i przesącza oraz pomarańczowe ciało stałe poddaje oddzielnie ekstrakcji chloroformem. Połączone bezwodne roztwory chloroformowe odparowuje się, po czym po roztrawieniu z eterem otrzymuje się surowy zasadowy triol w postaci pomarańczowego ciała stałego. Część produktu poddaje się rekrytalizacji z mieszaniny eteru i lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 40—60°C, otrzymując białe ciało stałe o temperaturze topnienia 109—111°C.

Podobną próbę przeprowadza się stosując jako środek redukujący borowodorek sodu, a mianowicie 36 g chlorowodoru 2-(benzyl-III-rzęd.-butylamino)-4'-hydroksy-3'-hydroksymetyloacetofenonu wytrząsa się ze 100 ml 10% roztworu węglanu sodu i 100 ml octanu etylu.

Roztwór w octanie etylu oddziela się, przemywa-



woda, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje pod zredukowanym ciśnieniem. Żywicową pozostałość rozpuszcza się w 360 ml etanolu i chłodzi do temperatury 15°C w łaźni lodowo-wodnej. Następnie dodaje się porcjami w ciągu 30 minut 8 g borowodoru, cały czas utrzymując temperaturę 15–20°C. Po dalszych 30 minutach utrzymywania roztworu w temperaturze 20°C miesza się go w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin, po czym ponownie chłodzi lodem i dodaje powoli 250 ml 2n kwasu siarkowego. Następnie roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem aż do usunięcia etanolu. Klarowny roztwór wodny traktuje się następnie 250 ml 10% roztworu węglanu sodu, a wytrącony olej ekstrahuje octanem etylu.

Roztwór w octanie etylu przemywa się roztworem węglanu sodu, z kolei wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodu, a następnie zateża pod zredukowanym ciśnieniem do małej objętości. Następnie dodaje się eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40–60°C. Podczas stania przez noc wydziela się białe ciało stałe, które odsąca się, otrzymując 23 g produktu o temperaturze topnienia 110–114°C.

b)  $\alpha^1$ -III-rzęd-butylaminoetylo-4-hydroksy-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^3$ .

Roztwór 0,8 g  $\alpha^1$ -benzylo-III-rzęd-butylaminoetylo-4-hydroksy-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$  w 20 ml etanolu i 2 ml wody wytrząsa się z wodorem w obecności 0,50 g uprzednio zredukowanego 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym. Po ustaniu pochłaniania wodoru roztwór przefiltrowuje się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,4 g zasady w postaci bezbarwnego oleju, który po utarciu z mieszaniną eteru z cykloheksanem daje białe ciało stałe o temperaturze topnienia 144–145°C. Rekrytalizacja z mieszaniny octanu etylu z cykloheksanem daje białe ciało stałe o temperaturze topnienia 147–149°C.

Poniżej podany jest inny sposób otrzymywania związku z przykładu XVI.

a) Otrzymywanie 3-(chlorometylo)-4-hydroksyacetofenonu. 500 g p-hydroksyaceto-fenonu, 1 litr 40% wodnego roztworu formaldehydu i 2 litry stężonego kwasu solnego miesza się i chłodzi do temperatury 20°C. Utrzymując stałą temperaturę 20°C do zawiesiny wprowadza się 320 g gazowego chlorowodoru. Po dwugodzinnym mieszaniu mieszaninę odstawia się na 18 godzin. Następnie dodaje 5 litrów wody destylowanej i odsąca stały produkt, przemywa go gorącą wodą i gorącym benzenem, otrzymując 480 g białoczerwonego ciała stałego o temperaturze topnienia 164°C. (Gazz. Chim. Act., 81, 773–781; Chem. Abstr., 46, 8048; (1952) podają temperaturę topnienia 160°C).

Inny proces otrzymywania tego związku bez użycia gazowego chlorowodoru przebiega w sposób następujący: 100 g 3-(chlorometylo)-4-hydroksyaceto-fenonu, 10 kg p-hydroksy-acetofenonu, dodaje się mieszając do roztworu 6,6 litra 40% formaldehydu i 45 litrów stężonego kwasu solnego (35–38%), który uprzednio ogrzano do temperatury 45–50°C.

Temperaturę 50°C utrzymuje się w ciągu 2 godzin, po czym dodaje 45 litrów wody. Powstałe czerwone ciało stałe przemywa się 20 litrami gorącej wody i suszy powietrzem w temperaturze 60°C, otrzymując 12 kg produktu w postaci czerwonego ciała stałego o temperaturze topnienia 164°C.

b) Otrzymywanie dwuoctanu 3-(hydroksymetylo)-4-hydroksyaceto-fenonu.

470 g 3-(chlorometylo)-4-hydroksyaceto-fenonu, 235 g bezwodnego octanu sodu, 1000 ml lodowatego kwasu octowego i 550 ml bezwodnika octowego miesza się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem kwas octowy i pozostałość wlewa do wody. Wydzielony olej ekstrahuje się chloroformem i z roztworu oddestylowuje pod zredukowanym ciśnieniem rozpuszczalnik. Pozostałość poddaje się destylacji, otrzymując 550 g bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 150–160°C pod ciśnieniem 0,3 mmHg i współczynnika refrakcyjnym  $n_D^{20} = 1,517$ . Olej zestala się, dając białe ciało stałe o temperaturze topnienia 50°C.

c) Otrzymywanie dwuoctanu 3-(hydroksymetylo)-4-hydroksybromoaceto-fenonu.

550 g dwuoctanu 3-(hydroksymetylo)-4-hydroksyaceto-fenonu miesza się z 2 litrami chloroformu i chłodzi do temperatury 20°C. Do otrzymanego roztworu wkrapla się w ciągu 1 godziny w temperaturze 20°C roztwór 118 ml bromu w 400 ml chloroformu, po czym dodaje się 3 litry lodu z wodą oddziela warstwę chloroformową, przemywa ją wodą i suszy nad siarczanem sodu. Po oddestylowaniu chloroformu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 730 g oleju o barwie jasnożółtej.

d) Otrzymywanie chlorowodoru 2-(N-benzylo-N-III-rzęd-butylamino)-4'-hydroksy-3'-hydroksymetyloaceto-fenonu.

213 g 3-(hydroksymetylo)-4-hydroksybromoaceto-fenonu, 220 g benzylo-III-rzęd-butylaminy i 90 ml benzenu miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Po schłodzeniu odsąca się bromowodorek benzylo-III-rzęd-butylaminy i przemywa benzenem. Roztwór benzenowy ekstrahuje się trzema porcjami po 200 ml 2n roztworu kwasu solnego, następnie wodą roztwór ekstrahuje 500 ml eteru, dodaje 65 ml stężonego kwasu solnego i odstawia na 18 godzin. Otrzymany osad odsąca się, przemywa wodą i przekrytalizowuje z wody, otrzymując 90 g produktu w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 174°C.

e) Otrzymywanie  $\alpha^1$ -III-rzęd-butylaminometylo-4-hydroksy-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$ . 120 g chlorowodoru 2-(N-benzylo-N-III-rzęd-butylamino)-4-hydroksy-3'-hydroksymetyloaceto-fenonu wyrzasa się z 500 ml 10% roztworu węglanu sodu i 50 ml octanu etylu. Warstwę octanu etylu oddziela się, przemywa wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałą żywicę rozpuszcza się w 500 ml etanolu i wodoronia w obecności 10 g 10% tlenku palladu osadzonego na węglu, w temperaturze 60°C pod ciśnieniem atmosferycznym. Dwa mole wodoru zostają zaabsorbowane w ciągu 3 1/2 godziny. Katalizator odsąca się, a etanol oddestylowuje pod

zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałą żywicę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 500 ml octanu etylu w ciągu kilku minut, a następnie chłodzi. Białe ciało stałe odsącza się i poddaje rekrytalizacji z mieszaniny etanolu i octanu etylu w wyniku czego otrzymuje się 30 g diolu o temperaturze topnienia 151°C.

Przykład XVII. Otrzymywanie 4-hydroksy- $\alpha^1$ -[metyloamino(metylo)]-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^2$ .

a)  $\alpha^1$ -[(benzylometyloamino)metylo]-4-hydroksy-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^2$ .

21,3 g estru etylowego kwasu 5-(N-benzyl-N-metyloglikolo)-salicylowego rozpuszcza się w 140 ml czterowodorofuranu i mieszając wkrapla do zawiesiny 5,6 g glinowodoru litu w 175 ml bezwodnego czterowodorofuranu w atmosferze azotu. Po zakończeniu wkraplania miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i następnie dodaje kroplami 45 ml wody. Czterowodorofuran oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje rozcieńczonego kwasu solnego. Kwaśny roztwór alkalizuje się za pomocą roztworu wodorowęglanu sodu, a następnie ekstrahuje eterem (5×50 ml). Roztwór eterowy przemywa się trzykrotnie solanką i po osuszeniu nad bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 8,7 g produktu w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 132—134°C.

b) 4-hydroksy- $\alpha^1$ -[(metyloamino)metylo]-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^2$ .

2,0 g  $\alpha^1$ [(benzylometyloamino)metylo]-4-hydroksy-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^2$  redukuje się w 30 ml etanolu. Zawierającego 1 ml trójetyloaminy i 1 ml wody, stosując jako katalizator 0,5 g 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym. Pochłanianie wodoru kończy się po 15 minutach, wówczas katalizator odsącza się i roztwór odparowuje do sucha pod zredukowanym ciśnieniem, otrzymując 1,55 g kruchego ciała stałego. Metanolowy roztwór tej zasady dodaje się do roztworu 0,9 g kwasu maleinowego w metanolu. Roztwór ogrzewa się i dodaje octanu etylu dla wywołania krystalizacji. Otrzymuje się 1,15 g maleinianu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 109—111°C.

Przykład XVIII. Otrzymywanie 3-hydroksy- $\alpha^1$ -(izopropylamino)-metylo-p-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^2$ .

a)  $\alpha^1$ -(benzylizopropylamino)-metylo-3-hydroksy-p-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^2$ .

Roztwór 1,58 g N-benzylizopropylaminy w 4 ml bezwodnego czterowodorofuranu dodaje się na raz w całości, w temperaturze około 10°C, do roztworu 1,45 g estru metylowego kwasu-4-bromoacetylosalicylowego w 4 ml bezwodnego czterowodorofuranu w kółbie ze szlifowanym zamknięciem i pozostawia na 3 godziny. Powstały krystaliczny bromowodorek benzylizopropylaminy odsącza się i przesącz dodaje powoli, mieszając do zawiesiny 1,7 g glinowodoru litu w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu.

Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i miesza w ciągu 15 minut. Po schłodzeniu i pozostawieniu na noc nadmiar glinowodoru litu rozkłada się niewielką ilością wody i powstała mieszaninę odparowuje do sucha.

Pozostałość wytrząsa się z rozcieńczonym kwasem solnym i przesącza. Przesącz ekstrahuje się eterem, a następnie warstwę wodną alkalizuje do wartości pH=8 za pomocą roztworu wodorowęglanu sodu i ekstrahuje octanem etylu. Roztwór w octanie etylu suszy się i odparowuje do sucha. Pozostałość poddaje się krystalizacji z eteru, otrzymując 0,99 g żółtawych kryształów o temperaturze topnienia 103—108°C.

b) 3-hydroksy- $\alpha^1$ -(izopropylamino)-metylo-p-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^2$ .

0,6 g  $\alpha^1$ -(benzylizopropylamino)metylo-3-hydroksy-p-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^2$  rozpuszcza się w 30 ml etanolu, do roztworu dodaje 0,15 g trójetyloaminy i uwodornia nad 0,15 g uprzednio zredukowanego 10% tlenku palladu osadzonego na węglu. Ogółem w ciągu 10 minut zostaje zaabsorbowane 46,5 ml wodoru. Po przefiltrowaniu i odparowaniu do sucha pozostałość poddaje się krystalizacji najpierw z mieszaniny octanu etylu i eteru, a potem z mieszaniny czterowodorofuranu z benzyną o temperaturze wrzenia 40—60°C. Z kolei produkt suszy się pod zredukowanym ciśnieniem w temperaturze 50°C w ciągu 3 godzin, w wyniku czego otrzymuje się 0,3 g białego krystalicznego ciała stałego o temperaturze topnienia 103—105°C.

Przykład XIX. Otrzymywanie 4-hydroksy- $\alpha^1$ -(1-izopropylamino)-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^2$ .

a) Ester metylowy kwasu 5-(2-bromobutyrylo)-salicylowego.

Roztwór 104 g bromu w 1000 ml chloroformu wkrapla się w temperaturze pokojowej, mieszając do roztworu 144 g estru metylowego kwasu 5-butyrylosalicylowego w 300 ml chloroformu. Reakcja przebiega początkowo bardzo powoli i dopiero po upływie około 1 godziny bromowodor wydziela się z dostrzegalną szybkością. Mieszaninę reakcyjną zawierającą brom pozostawia się dla przereagowania na dalszą godzinę. Roztwór miesza się w ciągu następnych 15 minut i przemywa trzykrotnie zimną wodą. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując czysty produkt stały o białej barwie. Produkt ten poddaje się krystalizacji z etanolu, otrzymując 200 g produktu o temperaturze topnienia 83°C.

b) Chlorowodorek estru metylowego kwasu 5-(2-izopropylaminobutyrylo)-salicylowego.

Roztwór 45 g estru metylowego kwasu 5-(2-bromobutyrylo)-salicylowego i 35 g izopropylaminy w 30 ml metanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin, po czym odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość zadaje się bezwodnym eterem i odsącza nierozpuszczony bromek. Roztwór eterowy ogrzewa się do wrzenia z węglem drzewnym i przesącza. Następnie do roztworu wprowadza się za pomocą bełkotki suchy gazowy chlorowodor, w wyniku czego wydziela się chlorowodorek w postaci białego krystalicznego ciała stałego, który poddaje się dwukrotnej krystalizacji z mieszaniny metanolu i eteru, otrzymując 20 g produktu o temperaturze topnienia 250°C.

c) 4-hydroksy- $\alpha^1$ -(1-izopropylamino)-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^2$ .

Wodną zawiesinę 10 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(2-izopropylaminobutyrylo)-salicylowego alkalinizuje się 10% roztworem wodorowęglanu sodu. Mieszaninę ekstrahuje się eterem, roztwór eterowy suszy nad  $MgSO_4$ , oddestylowuje rozpuszczalnik, a żywicową pozostałość rozpuszcza w 60 ml osuszonego sodem czterowodorofuranu i dodaje ostrożnie, stale mieszając do roztworu 3,0 g glinowodoru litu w 300 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Mieszaninę ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut i następnie chłodzi, po czym energicznie mieszając dodaje kroplami 2 l moli wody i pozostawia na noc. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik i stałą pozostałość zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym do wartości  $pH=6$  i otrzymany roztwór alkalinizuje do wartości  $pH=8$  rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu i wodorowęglanu sodu.

Zelatynowate, nierozpuszczalne wodorotlenki odwirowuje się, a przesącz ekstrahuje w sposób ciągły chloroformem. Po odparowaniu rozpuszczalnika oleistą zasadową pozostałość rozpuszcza się w eterze i przez roztwór przepuszcza suchy, gazu chlorowódor. Otrzymany biały krystaliczny osad odsącza się i poddaje krystalizacji z etanolu, otrzymując 5 g produktu o temperaturze topnienia  $199^\circ C$ .

Przykład XX. Otrzymywanie chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(2-amino-1-hydroksyetylo)-salicylowego.

a) Chlorowodorek estru metylowego kwasu 5-(N,N-dwubenzylaminoglicylo)-anizowego.

6,0 g estru metylowego kwasu 5-bromoacetylo-o-anizowego (patrz przykład XXXIV) a) i 7,8 g dwubenzylaminy w 200 ml metyloetyloketonu, ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną. Po upływie 2 minut wydziela się stały bromowodorek dwubenzylaminy, który po upływie 2 godzin odsącza się roztwór odparowuje do sucha i zadaje eterem. Nierozpuszczalne substancje o barwie brązowej uszwa się i przez eterowy roztwór przepuszcza chlorowódor. Wydzielone żywicowate ciało stałe o ciemnej barwie poddaje się rekrytalizacji z mieszaniny metanolu i octanu etylu, otrzymując 2,0 g chlorowodoru w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia  $163-165^\circ C$ . Po dwóch rekrytalizacjach z roztworu metanolu i octanu etylu otrzymuje się bezbarwne igły o temperaturze topnienia  $166-168^\circ C$ .

b) Bromowodorek kwasu 5-(N,N-dwubenzylglikolo)-salicylowego.

2,0 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(N,N-dwubenzylglikolo)-o-anizowego i 40 ml 48% roztworu wodnego kwasu bromowodorowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Z początkowo klarownego roztworu stopniowo zaczyna się wydzielać białe ciało stałe. Po ochłodzeniu i przefiltrowaniu mieszaniny otrzymuje się 2,0 g bromowodoru wymienionego kwasu w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia  $165-166^\circ C$ .

c) Chlorowodorek estru metylowego kwasu 5-(N,N-dwubenzylglikolo)-salicylowego.

8,79 g bromowodoru kwasu otrzymanego według punktu b) ogrzewa się w ciągu 16 godzin pod

chłodnicą zwrotną z mieszaniną 20 ml 22% roztworu chlorowodoru w metanolu i 50 ml metanolu. Roztwór odparowuje się do sucha, a pozostałość rozpuszcza w eterze i wytrząsa z roztworem wodorowęglanu sodu. Roztwór eterowy suszy nad  $MgSO_4$  i zadaje metanolowym roztworem chlorowodoru, otrzymując 7,0 g białego ciała stałego o temperaturze topnienia  $167-169^\circ C$ .

d) Chlorowodorek estru metylowego kwasu 5-(2-amino-1-hydroksyetylo)-salicylowego.

Roztwór 64 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(N,N-dwubenzylaminoglicylo)-salicylowego w 150 ml metanolu uwodornia się w obecności 1,0 g 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym. Pochłanianie wodoru ustaje po 9 godzinach. Katalizator odsącza się, a przesącz zateża i zadaje eterem, otrzymując 2,75 g produktu w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia  $168-170^\circ C$ . Po rekrytalizacji z mieszaniny metanolu i octanu etylu otrzymuje się bezbarwne blaszki o temperaturze topnienia  $187-188^\circ C$ .

Przykład XXI. Otrzymywanie  $\alpha^1$ aminometylo-4-hydroksy-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^2$ .

Roztwór  $\alpha^1$ -dwubenzylaminometylo-4-hydroksy-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^2$  w 50 ml etanolu i 5 ml wody wytrząsa się w atmosferze wodoru w obecności 0,5 g uprzednio zredukowanego 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym. Pochłanianie wodoru ustaje po 6 godzinach. Katalizator oddziela się, a roztwór odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,9 g produktu w postaci pasty o temperaturze topnienia  $151-152^\circ C$ .

Przykład XXII. Otrzymywanie chlorowodoru estru etylowego kwasu 5-[1-hydroksy-2(metyloamino)etylo]-salicylowego.

a) Chlorowodorek estru etylowego kwasu 5-(N-benzyl-N-metyloglicylo)-salicylowego.

20 g estru etylowego kwasu 5-bromoacetylosalicylowego, 15,2 g N-benzylmetyloaminy i 250 ml mieszaniny ketonu etylowego i metylowego mieszają się ze sobą i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny. Wydzielone ciało stałe odsącza się, a przesącz odparowuje pod zredukowanym ciśnieniem, otrzymując żółty olej.

Do pozostałości dodaje się bezwodnego eteru i otrzymany roztwór przesącza. Na klarowny przesącz działa się suchym chlorowodorem. Po odsączeniu otrzymuje się 13,4 g białego osadu o temperaturze topnienia  $158-160^\circ C$ . Przez rekrytalizację z mieszaniny etanolu i eteru uzyskuje się produkt w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia  $169-171^\circ C$ .

b) Chlorowodorek estru etylowego kwasu 5-[1-hydroksy-2-(metyloamino)etylo]-salicylowego.

3,0 g chlorowodoru estru etylowego kwasu 5-(N-benzyl-N-metyloglicylo)-salicylowego uwodornia się za pomocą 1 g 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym. Pochłanianie wodoru ustaje po upływie 2,75 godziny. Po odsączeniu katalizatora roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość poddaje krystalizacji z mieszaniny etanolu i octanu etylu, otrzymując 1,6 g produktu w postaci bezbarwnych mikroigieł o temperaturze topnienia  $129-130^\circ C$ .

Przykład XXIII. Otrzymywanie chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-[(1-hydroksy-2-(p-metoksy-1-metylofenyloetylo)aminoetylo)-salicylowego].

Roztwór 1,08 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-[(1-hydroksy-2-amino)etylo]-salicylowego w 100 ml metanolu alkalizuje się przez dodanie 25 ml metanolowego roztworu metanolanu sodu zawierającego 0,10 g sodu i 0,72 g p-metoksyfenylo-2-propanonu, a następnie uwodornia w obecności 1,0 g uprzednio zredukowanego 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym i stosowanego w postaci zawiesiny w 25 ml metanolu.

Pochłanianie wodoru ustaje w ciągu 24 godzin, wówczas roztwór przesącza się i odparowuje, a otrzymany olej rozpuszcza w eterze. Po odsączeniu chloru sodu do roztworu dodaje się eteru nasyconego chlorowodem, powodując wydzielenie się oleju, który stopniowo zestala się w ciągu 15 minut. Po przekrystalizowaniu produktu z mieszaniny acetonu i eteru otrzymuje się 0,6 g produktu w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 155–161°C.

Przykład XXIV. Otrzymywanie wodorowinianu 4-hydroksy- $\alpha$ '-[(2-indolo-3-yl-1-metyloetylo)-amino]-metylo)-m-ksylenodiolu- $\alpha$ ' $\alpha$ '.

a) Ester metylowy kwasu 5-(1-hydroksy-2-[(2-indolo-3-yl-1-metyloetylo)-amino]-etylo)-salicylowego. Roztwór 0,71 g wodorotlenku sodu w etanolu dodaje się do etanolowego roztworu 4,4 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(2-amino-1-hydroksyetylo)-salicylowego.

Całkowita objętość roztworu wynosi 250 ml. Następnie odsącza się chlorek sodu, a roztwór uwodornia w obecności 1 g 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym oraz 3,8 g indolo-3-propanonu-2. Pochłanianie wodoru ustaje po 25 godzinach. Po odsączeniu katalizatora i oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się olej o barwie słomkowej. Olej ten oddziela się od chloru sodu przez rozpuszczenie w eterze i następną filtrację i odparowanie, otrzymując 7,1 g surowego estru w postaci oleju.

b) Wodorowinian 4-hydroksy- $\alpha$ '-[(2-indolo-3-yl-1-metyloetylo)amino]-metylo)-m-ksylenodiolu- $\alpha$ ' $\alpha$ '.

0,5 estru metylowego kwasu 5-(1-hydroksy-2-[(2-indolo-3-yl-1-metyloetylo)amino]etylo)-salicylowego, rozpuszczonego w 100 ml czterowodorofuranu dodaje się, stale mieszając, do zawiesiny 1,4 g glinowodoru litu w 50 ml eterowodorofuranu. Operację przeprowadza się w atmosferze azotu z szybkością wystarczającą do utrzymywania rozpuszczalnika w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po upływie 1 godziny dodaje się ostrożnie 10 ml wody i mieszaninę odparowuje pod zredukowanym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się rozcieńczonym kwasem solnym i oddziela niezasadowe pochodne indolowe drogą ekstrakcji za pomocą octanu etylu.

Kwaśny roztwór zobojętnia się wodorowęglanem sodu i ekstrahuje czterokrotnie octanem etylu. Po osuszeniu ekstraktu nad  $MgSO_4$  i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 2,0 g sypkiego, nieporzownego ciała stałego. Zasadę tę rozpuszcza się w 30 ml octanu etylu i dodaje do roztworu 0,8 g roztworu racemicznego kwasu winowego w 30 ml

metanolu, w wyniku czego wydziela się jasnobrażowa żywica, która podczas rozcierania z octanem etylu przekształca się w 1,6 g sykiego brązowego ciała stałego o temperaturze topnienia około 93–100°C. Rekrytalizacja z mieszaniny metanolu i bezwodnego eteru daje żywicę o barwie brązowej. Produkt ten rozarty z bezwodnym eterem daje 0,8 g sykiego ciała stałego o temperaturze topnienia około 112°C, pniącego się od temperatury około 70°C.

Przykład XXV. Otrzymywanie estru metylowego kwasu 5-(1-hydroksy-2-[(1-metylo-2-piperydynoetylo)amino]-etylo)-salicylowego.

Roztwór 3,65 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-[(2-amino-1-hydroksyetylo)-salicylowego] w 75 ml metanolu alkalizuje się przez dodanie 25 ml roztworu metanolanu sodu w metanolu, zawierającego 0,39 g sodu, a następnie dodaje się 2,10 g 1-piperydino-2-propanonu. Mieszaninę uwodornia się w obecności 1 g 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym, użytego w postaci zawiesiny w 25 ml metanolu. Pochłanianie wodoru ustaje po upływie 25 godzin, po czym roztwór przesącza się i odparowuje, a otrzymany olej oddziela od chloru sodu drogą ekstrakcji za pomocą octanu etylu. Octan etylu odparowuje się, a otrzymany olej rozpuszcza w mieszaninie acetonu i eteru. Z roztworu wydziela się olej, który po dwóch dniach przybiera postać ciała stałego. Produkt przekrystalizowuje się z mieszaniny cykloheksanu i lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 60–80°C, otrzymując białe kryształy produktu o temperaturze topnienia 112,5–113,5°C.

Przykład XXVI. Otrzymywanie 4-hydroksy- $\alpha$ '-[(1-metylo-2-fenoksyetylo)-amino]metylo)-m-ksylenodiolu- $\alpha$ ' $\alpha$ '.

a) Ester metylowy kwasu 5-(1-hydroksy-2-[(1-metylo-2-fenoksyetylo)-amino]-etylo)-salicylowego.

Roztwór 5,0 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(N,N-dwubenzylloglicylo)-salicylowego w etanolu poddaje się redukcji wodorem w obecności 1,0 g uprzednio zredukowanego 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym. Pochłanianie wodoru ustaje po 18 godzinach, po czym do mieszaniny reakcyjnej dodaje się roztwór 0,45 g wodorotlenku sodu w 20 ml etanolu oraz 1,9 g 1-fenoksypropanonu-2 i prowadzi dalej redukcję w obecności takiej samej ilości świeżego katalizatora. Po 52 godzinach pochłanianie wodoru ustaje. Wówczas katalizator i rozpuszczalnik oddziela się, a pozostałość poddaje ekstrakcji za pomocą wody i eteru. Roztwór eterowy suszy się i oddestylowuje rozpuszczalnik, otrzymując 3,0 g surowego estru w postaci oleju o barwie jasnobursztynowej.

b) 4-hydroksy- $\alpha$ '-[(1-metylo-2-fenoksyetylo)amino]metylo)-ksylenodiol- $\alpha$ ' $\alpha$ '.

2,7 g estru metylowego kwasu 5-(1-hydroksy-2-[(1-metylo-2-fenoksyetylo)amino]etylo)-salicylowego, rozpuszczonego w 50 ml bezwodnego czterowodorofuranu, dodaje się mieszając do ciepłej zawiesiny 0,6 g glinowodoru litu w 20 ml czterowodorofuranu. Reakcję prowadzi się w atmosferze azotu z szybkością umożliwiającą destylację rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany

biały, żelatynowaty osad miesza się i ogrzewa w ciągu 1 godziny, następnie chłodzi i rozkłada za pomocą 5 ml wody dodawanej kroplami. Mieszaninę zatęża się pod zredukowanym ciśnieniem, dodaje wody i ustala wartość  $\text{pH}=8$  przez dodanie kwasu solnego i następnie wodorowęglanu sodu. Otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu, wyciąg suszy i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując oleisty produkt o barwie bursztynowej. Przez rozcieranie z eterem otrzymuje się 0,9 g triolu o konsystencji pasty. Rekrystalizacja z mieszaniny octanu etylu i cykloheksanu daje białe ciało stałe o temperaturze topnienia  $128-130^{\circ}\text{C}$ .

Przykład XXVII. Otrzymywanie 4-hydroksy- $\alpha^1$ -[( $\alpha$ -metylofenyloetyloamino)-metylo]-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$ .

a) Ester metylowy kwasu 5-[1-hydroksy-2-( $\alpha$ -metylofenyloetyloamino)etylo]-salicylowego.

3,2 g estru metylowego kwasu 5-(N,N-dwubenzylaminoglicylo)-salicylowego i 1,2 g metyloetyloketonu rozpuszcza się w 100 ml etanolu, wytrząsa w atmosferze wodoru w obecności 1,0 g 10% uprzednio uwodornionego tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym, przy czym pochłanianie wodoru ustaje po 40 godzinach. Katalizator i rozpuszczalnik usuwa się otrzymując oleisty produkt, który poddaje się ekstrakcji rozcieńczonym kwasem solnym i eterem. Warstwę wodną przemywa się eterem i zadaje w nadmiarze roztworem wodorowęglanu sodu. Wydzieloną zasadę ekstrahuje się eterem, roztwór eterowy przemywa, suszy nad  $\text{MgSO}_4$  i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 1,3 g surowego zasadowego estru w postaci bezbarwnego oleju.

b) 4-hydroksy- $\alpha^1$ -[( $\alpha$ -metylofenyloetyloamino)-metylo]-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$ .

Roztwór 1,3 g estru metylowego kwasu 5-[1-hydroksy-2-( $\alpha$ -metylofenyloamino)etylo]-salicylowego w 20 ml bezwodnego czterowodorofuranu dodaje się mieszając do zawiesiny 1,5 g glinowodoroku litu w 20 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Szybkość dodawania utrzymuje się tak, aby można było prowadzić destylację rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną. Po 1 godzinie ogrzewania pod chłodnicą zwrotną mieszaninę chłodzi się i mieszając rozkłada za pomocą 5 ml wody dodanej kroplami. Następnie mieszaninę odparowuje się niemal do sucha pod zredukowanym ciśnieniem, pozostałość zadaje nadmiarem rozcieńczonego kwasu solnego a następnie roztworem wodorowęglanu sodu.

Otrzymaną zasadową mieszaninę poddaje się czterokrotnej ekstrakcji octanem etylu, ekstrakt suszy i oddestylowuje rozpuszczalnik, otrzymując żółty olej, który po roztarciu z eterem daje 0,3 g produktu w postaci białego ciała stałego. Drogą krystalizacji z octanu etylu otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia  $113-115^{\circ}\text{C}$ .

Pochodną p-hydroksy- $\alpha$ -metylową otrzymuje się drogą analogicznych opisanych powyżej sposobów wytwarzania pochodnych  $\alpha$ -metylowych. Budowę pochodnej p-hydroksy- $\alpha$ -metylowej to jest 4-hydroksy- $\alpha^1$ -[(p-hydroksy- $\alpha$ -metylofenyloetyloamino)-metylo]-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$  potwierdza się bada-

niami magnetycznego rezonansu jądrowego oraz widm w ultrafiolecie i podczerwieni.

Przykład XXVIII. Otrzymywanie 4-hydroksy- $\alpha^1$ -[(3, 4, 5-trójmetoksy- $\alpha$ -metylofenyloetylo)-amino]-metylo]-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$ .

4-hydroksy- $\alpha^1$ -[(3, 4, 5-trójmetoksy- $\alpha$ -metylofenyloetylo)amino]-metylo]-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$ .

Roztwór 1,7 g  $\alpha^1$ -aminometylo-4-hydroksy-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$  w 12,5 ml metanolu zawierającego 1 g trójetyloaminy i 2,2 g (3, 4, 5-trójmetoksyfenylo)-propanonu-2, uwodornia się w obecności 0,25 g uprzednio zredukowanego katalizatora Adams'a, użytego w postaci zawiesiny w 15 ml wody. Pochłanianie wodoru ustaje po upływie 16 godzin. Roztwór przesącza się i odparowuje rozpuszczalnik, a otrzymany olej ekstrahuje wrzącym benzenem. Po ochłodzeniu roztworu wydziela się żywica, o barwie białej. Produkt ten pozostawia się na noc w małej ilości eteru, po odparowaniu którego pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze  $40^{\circ}\text{C}$  i w ciągu 24 godzin otrzymuje się 1,65 g produktu w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia  $90-98^{\circ}\text{C}$ .

Przykład XXIX. Otrzymywanie 4-hydroksy- $\alpha^1$ -[(p-metoksy- $\alpha$ -metylofenyloetylo)-amino]-metylo]-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$ .

Roztwór 1,03 g  $\alpha^1$ -aminometylo-4-hydroksy-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$  w 75 ml metanolu zawierającego 10 m wody, 0,5 g trójetyloaminy i 0,92 g p-metoksyfenylopropanonu-2 uwodornia się w obecności 0,5 g uprzednio zredukowanego katalizatora Adams'a użytego w postaci zawiesiny w 25 ml metanolu. Pochłanianie wodoru ustaje po 15 godzinach. Roztwór następnie przesącza się i odparowuje rozpuszczalnik, a otrzymany olej ekstrahuje wrzącym benzenem. Po ochłodzeniu roztworu wydziela się biała żywica, która wysuszona pod zmniejszonym ciśnieniem nad woskiem parafinowym daje 0,70 g produktu pod postacią białych kryształów o temperaturze topnienia  $81-83^{\circ}\text{C}$ .

Przykład XXX. Otrzymywanie 4-hydroksy- $\alpha^1$ -[(1-metylo-2-morfolinoetylo)amino]-metylo]-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$ .

Roztwór 1,63 g  $\alpha^1$ -aminometylo-4-hydroksy-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$  w 110 ml metanolu zawierającego 1,0 g trójetyloaminy i 1,22 g 1-morfolinopropanonu-2 uwodornia się w obecności 0,25 g uprzednio zredukowanego katalizatora Adams'a użytego w postaci zawiesiny w 15 ml wody. Pochłanianie wodoru ustaje po 16 godzinach, wówczas roztwór przesącza się i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując olej, który zestala się jedynie częściowo. Krystalizacja z octanu etylu daje produkt oleisty, który po roztarciu tworzy produkt w postaci białego ciała stałego. Otrzymuje się 0,60 g produktu o temperaturze topnienia  $134-145^{\circ}\text{C}$ .

Przykład XXXI. Otrzymywanie 4-hydroksy- $\alpha^1$ -[(4-hydroksy-1-metylobutylo)amino]-metylo]-m-ksylenodiolu  $\alpha^1, \alpha^3$ .

Roztwór 1,5 g  $\alpha^1$ -aminoetylo-4-hydroksy-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$  w 85 ml metanolu zawierającego 15 ml wody, 0,5 g trójetyloaminy i 0,87 g 5-hydroksy-2-pentanonu, uwodornia się w obecności 0,16 g uprzednio zredukowanego katalizatora Adams'a użytego w postaci zawiesiny w 25 ml metanolu. Po

60 godzinach pochłanianie wodoru ustaje, jednakże chromatografia cienkowarstwowa wykazuje jeszcze obecność niezmienionej aminy pierwszorzędowej. Redukcję kontynuuje się po dodaniu następnej porcji 0,16 g uprzednio zredukowanego katalizatora Adams'a. Pochłanianie wodoru ustaje po dalszych 25 godzinach, przy czym chromatografia cienkowarstwowa wykazuje jedynie ślady aminy pierwszorzędowej. Roztwór przesącza się i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując oleisty produkt, który po utarciu z eterem i dłuższym suszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem przybiera postać białego, łatwo rozplywającego się, sypkiego ciała stałego.

Chromatogram otrzymany metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (krzemionka/metanol) w wyniku analizy roztworu 280 mg wymienionego ciała stałego w 3% roztworze wody amoniakalnej o gęstości 0,880 g/cm<sup>3</sup>, daje dwie widzialne w ultrafiolecie frakcje o współczynnikach retencyjnych R<sub>f</sub>=0,60 i R<sub>f</sub>=0,80. Pierwszą z nich ekstrahuje się metanolem (2×50 ml), otrzymując 140 mg białego, łatwo rozplywającego się, sypkiego ciała stałego. Widmo określone metodą magnetycznego rezonansu jądrowego wykazuje, że budowa tego ciała stałego odpowiada spodziewanej zasadzie, aczkolwiek zasada ta zawiera niewielkie ilości produktu wodorolizy grupy alkoholowej.

Przykład XXXII. Otrzymywanie 4-hydroksy- $\alpha^1$ {(-metylo-p-etoksyfenoksyetyloamino)-metylo}-m-ksylenodiolu  $\alpha^1, \alpha^3$ .

Roztwór 1,5 g  $\alpha^1$ -aminometylo-4-hydroksy-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$  w 110 ml metanolu zawierającego 1 g trójetyloaminy i 1,63 g (p-etoksyfenoksy)-2-propanonu uwodornia się w obecności 0,20 g uprzednio zredukowanego katalizatora Adams'a. Pochłanianie wodoru ustaje po 17 godzinach. Mieszaninę przesącza się i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując oleisty produkt, który ekstrahuje się eterem (2×50 ml). Eter odparowuje się i otrzymaną żywicę poddaje krystalizacji z mieszaniny octanu etylu i cykloheksanu. Otrzymuje się żywicę, która zestala się po 3 dniach suszenia pod zmniejszonym ciśnieniem. Rekrystalizacja z mieszaniny octanu etylu i cykloheksanu daje 0,30 g produktu w postaci białych graniastosłupów o temperaturze topnienia 98—107°C.

Przykład XXXIII. Otrzymywanie  $\alpha^1$ (cyklopentyloaminometylo)-4-hydroksy-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$ .

a) Chlorowodorek estru metylowego kwasu 5-(N,N-dwubenzylloglicylo)-salicylowego.

24,1 g dwubenzylloaminy dodaje się do roztworu 18,5 g estru metylowego kwasu 5-(bromoacetylo)-salicylowego w 500 ml metyloetyloketonu i mieszając ogrzewa w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany osad bromowodoru dwubenzylloaminy odsącza się, przesącz odparowuje się do sucha, zadaje eterem i odsącza 2,8 g nierozpuszczalnego ciała stałego, po czym przez przesącz przepuszcza się gazowy chlorowódor, otrzymując 22,1 g stałego produktu. Po rekrystalizacji produktu z mieszaniny metanol-octan etylu otrzymuje się 18,0 g białego ciała stałego o temperaturze topnienia 174—176°C.

b)  $\alpha^1$ -dwubenzylloaminoetylo-4-hydroksy-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^3$ .

10 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(N,N-dwubenzylloglicylo)-salicylowego zobojętnia się roztworem wodorowęglanu sodu i powstałą mieszaninę ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy suszy się nad MgSO<sub>4</sub> i odparowuje. Zasadową pozostałość rozpuszczoną w 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu dodaje się do zawiesiny 1,74 g glinowodoru litu w 500 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Powstaje biały żelatynowaty osad, który częściowo rozpuszcza się podczas ogrzewania. Mieszaninę ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, następnie chłodzi i mieszając wkrapla 5 ml wody. Mętną mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zadaje 100 ml 5n kwasu solnego.

Wydzielony oleisty chlorowodorek oddziela się od kwaśnego roztworu, przemywa małą ilością wody i traktuje roztworem wodorowęglanu sodu. Powstałą zasadę ekstrahuje się eterem, roztwór suszy i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 6,8 g produktu w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 105—107°C. Rekrystalizacja z mieszaniny eteru i lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 40—60°C daje 5,7 g bezbarwnych pręcików o temperaturze topnienia 110—111°C.

c)  $\alpha^1$ -(cyklopentyloaminometylo)-4-hydroksy-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^3$ .

3,0 g  $\alpha^1$ -(dwubenzylloaminometylo)-4-hydroksy-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$  rozpuszcza się w 100 ml etanolu i 5 ml wody i poddaje redukcji w obecności 1,0 g trójetyloaminy i 1,0 g 10%, uprzednio zredukowanego tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym. Pochłanianie wodoru ustaje po 2,5 godzinach. Następnie dodaje się 0,76 g cyklopentanonu i kontynuuje proces redukcji. Z powodu powolnego pochłaniania wodoru katalizator zamienia się, a mianowicie stosuje się 0,5 g uprzednio zredukowanego katalizatora Adamsa w postaci tlenku platyny. Proces redukcji dobiega końca w ciągu 1 godziny. Po usunięciu katalizatora roztwór odparowuje się do sucha i otrzymany olej uciera z eterem, otrzymując 0,9 g cyklopentyloaminotriolu w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 121—124°C. Po krystalizacji produktu z octanem etylu otrzymuje się białe ciało stałe o temperaturze topnienia 129—131°C.

Przykład XXXIV. Otrzymywanie jednowodzianu bromowodoru kwasu 5-(N-benzyllo-N-izopropyloglicylo)-salicylowego.

a) Eter metylowy kwasu 5-bromoacetylo-o-anozywego.

Roztwór 1,4 g bromu w 100 ml chloroformu wkrapla się mieszając do roztworu 1,7 g estru metylowego kwasu 5-acetylo-o-anozywego w 50 ml chloroformu o temperaturze 0—10°C z szybkością równą szybkości odbarwiania bromu. Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,93 g surowego estru bromoacetylowego w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 143—144°C. Rekrystalizacja z metanolu daje bezbarwne blaszki o temperaturze topnienia 153—154°C.

b) Chlorowoderek estru metylowego kwasu 5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)-o-azyżowego.

Roztwór 10 g estru metylowego kwasu 5-bromoacetylo-o-azyżowego i 11,0 g benzyloizopropylaminy w 200 ml metyloetyloketonu miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6,5 godziny. Wydzielony bromowoderek benzyloizopropylaminy odsąca się i przesącz odparowuje do sucha. Pozostałość uciera się z 250 ml eteru i oddziela od niewielkiej ilości nierozpuszczalnego materiału i roztwór eterowy traktuje gazowym chlorowodorem. Otrzymaną żywicę o barwie brązowej przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu i octanu etylu otrzymując 6,14 produktu w postaci bezbarwnych blaszek o temperaturze topnienia 194—195°C.

c) Jednowodzian bromowodoru kwasu 5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)-salicylowego.

3,3 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)-o-azyżowego i 50 ml 48% kwasu bromowodorowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Roztwór chłodzi się i przesącza, otrzymując 2,8 g bromowodoru w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 186,5—188°C. Po przekrystalizowaniu z wody i wysuszeniu w temperaturze 100°C pod ciśnieniem 12 mm Hg otrzymuje się bezbarwne graniastoslupy o temperaturze topnienia 188—190°C.

d) Bromowoderek kwasu 5-(1-hydroksy-2-izopropylaminoetylo)-salicylowego.

Roztwór 2,9 g bromowodoru kwasu 5-(N-benzyl-N-izopropylglicylo)-salicylowego w 50 ml etanolu poddaje się redukcji w atmosferze wodoru w obecności 0,5 g 10% tlenku palladu osadzonego na węglu drzewnym. Pochłanianie wodoru ustaje po 23 godzinach.

Po usunięciu katalizatora roztwór odparowuje się pod zredukowanym ciśnieniem, otrzymując 2,61 g syropu o barwie bursztynowej. Produkt ten po utarciu z octanem etylu i eterem daje 1,95 g produktu pod postacią białego ciała stałego o temperaturze topnienia 164—166°C. Po rekryystalizacji z mieszaniny metanolu i octanu etylu z kolejnym suszeniem w temperaturze 100°C pod ciśnieniem 12 mm Hg otrzymuje się bezbarwne graniastoslupy o temperaturze topnienia 165—166°C.

Przykład XXXV. Otrzymywanie 3-[5-(2-III-rzęd.-butyloamino-1-hydroksy)etylo-2-hydroksy]-fenoletanolu.

a) 3-(β-acetoksyetylo)-4-hydroksyacetofenon.

Roztwór 15,0 g (β-o-hydroksyfenylo)-etanolu w 120 ml 40% kompleksu fluoru borowego z kwasem octowym (stężenie w procentach wagowych), ogrzewa się, mieszając w temperaturze 65°C w ciągu 16 godzin. Mieszanina nabiera w tym czasie barwy bladobrazowej. Roztwór chłodzi się i zadaje uwodnionym octanem sodu, a następnie wodą i mieszaninę poddaje trzykrotnej ekstrakcji eterem. Połączone ekstrakty wodorowe suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 23 g produktu w postaci brązowego oleju.

b) 4-acetoksy-3-(β-acetoksyetylo)acetofenon.

Mieszaninę 23,0 g 3-(β-acetoksyetylo)-4-hydroksy-acetofenonu 8,2 g chlorku acetylu, 46 g bezwodnego węglanu potasu i 500 ml metyloetyloketonu ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Następnie odsąca się ciała stałe i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując olej o barwie pomarańczowej. Produkt oczyszcza się chromatograficznie, na 600 g żelu krzemionkowego, ellując za pomocą 20% roztworu octanu etylu w benzenie. Otrzymuje się 15 gżądanego produktu w postaci rzadkiego oleju o kolorze słomkowym.

c) Bromek 4-acetoksy-3-(β-acetoksyetylo)fenacylu.

Roztwór 3,66 g bromu w 75 ml chloroformu dodaje się w temperaturze pokojowej kroplami w ciągu 70 minut, mieszając, do roztworu 6,0 g 4-acetoksy-3-(β-acetoksyetylo)acetofenonu w 75 ml chloroformu. Mieszanie prowadzi się w ciągu następnych 10 minut, po czym roztwór przemywa wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 7,3 g bromku 4-acetoksy-3-(β-acetoksyetylo)fenacylu pod postacią oleju o barwie brązowej.

d) β-[5-(2-benzyl-III-rzęd.-butyloamino-1-hydroksy)etylo-2-hydroksy]-fenoletanol.

4,3 g bromku 4-acetoksy-3-(β-acetoksyetylo)-fenacylu i 4,1 g III-rzęd.-benzylbutyloaminy rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego czterowodorofuranu i roztwór odstawia w temperaturze pokojowej na 7 dni. Wydzielony bromowoderek III-rzęd.-benzylbutyloaminy odsąca się, przesącz wkrapla mieszając w ciągu 40 minut do mieszaniny 1,5 g glinowodoru litu w 30 ml czterowodorofuranu. W czasie dodawania przesącza czterowodorofuranu ogrzewa się łagodnie pod chłodnicą zwrotną, przy czym wydziela się żelatynowate ciało stałe. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 2 godzin i utrzymuje temperaturę 70°C. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury 0°C i do zimnej mieszaniny dodaje ostrożnie 15 ml wody.

Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny, a następnie rozpoczyna dodawanie rozcieńczonego kwasu solnego do momentu, gdy mieszanina staje się lekko kwaśna. Przez dodanie roztworu węglanu sodu ustala się wartość pH=8, po czym mieszaninę odsąca się i przesącz podda czterokrotnej ekstrakcji chloroformem. Połączone ekstrakty chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje chloroform, otrzymując 1,8 g oleju o barwie brązowej. Produkt ten ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 500 ml lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 60—80°C w ciągu 10 minut, a następnie roztwór dekantuje i pozostawia w temperaturze pokojowej na noc. Otrzymuje się ciało stałe, które odsąca się otrzymując pierwszy rzut produktu. Po potraktowaniu benzenem część powstałego oleju rozpuszcza się. Roztwór dekantuje się, dodaje węgla drzewnego i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 0,8 g blad różowego oleju. Olej ten rozpuszcza się w etanolu i dodaje wody, powodując wydzielenie się białawego ciała stałego.

Ponowna rekryystalizacja z uwodnionego etanolu dostarcza drugi rzut produktu w postaci czysto

białego ciała stałego. Ogółem otrzymuje się 265 mg produktu o temperaturze topnienia 133—134,5°C.

e)  $\beta$ -[5-(2-III-rzęd.-butyloamino-1-hydroksy)etylo-2-hydroksy]-fenyloetanol.

211 mg  $\beta$  [5-(2-benzyllo-III-rzęd.-butyloamino-1-hydroksy)-etylo-2-hydroksy]-fenyloetanolu uwodnorna się w temperaturze pokojowej w 30 ml etanolu nad 10% tlenkiem palladu osadzonym na węglu drzewnym. Pochłanianie wodoru ustaje po 30 minutach. Katalizator odsącza się i przesącza odparowuje, otrzymując żółtawozielony olej, który zestawia się po silnym ochłodzeniu, ale produktu nie udaje się jednak przekrystalizować. Otrzymuje się 144 mg produktu o temperaturze topnienia 54—60°C.

Przykład XXXVI. Otrzymywanie chlorowodoru  $\alpha^1$ -III-rzęd.-butyloaminoetylo  $\alpha^3$ -dwufenylo-4-hydroksy-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$ .

Roztwór bromku magnezofenylowego (45%, 50 ml niewiele ponad 5 równoważników molowych), dodaje się cienkim strumieniem mieszając do roztworu 5,09 estru metylowego kwasu 5-(2-III-rzęd.-butyloamino-1-hydroksyetylo)-salicylowego w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną, następnie chłodzi i wlewa do chłodzonego lodem nasyconego roztworu chlorku amonu.

Warstwę organiczną oddziela się, przemywa nasyconym roztworem chlorku amonu, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje rozpuszczalnik. Ponieważ analiza wykonana metodą chromatografii cienkowarstwowej (krzemionka — cykloheksan — octan etylu, 3:1) nie wykazuje obecności jakiegokolwiek zanieczyszczenia o charakterze zasadowym, surowy olej rozpuszcza się w octanie etylu (25 ml) i chłodząc traktuje niewielkim nadmiarem roztworu chlorowodoru. Osad odsącza się i suszy, otrzymując 6,3 g (78,3%) chlorowodoru  $\alpha^1$ -III-rzęd.-butyloaminometylo- $\alpha^3$ -dwufenylo-4-hydroksy-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$ , który topnieje w temperaturze 180—190°C z objawami rozkładu. Produkt ten rozpuszcza się w małej ilości czterowodorofuranu, roztwór przesącza i dodaje 20 ml octanu etylu. Po krystalizacji otrzymuje się 4,8 g produktu końcowego, który topnieje w temperaturze 186—187°C z objawami rozkładu.

Przykład XXXVII. Otrzymywanie  $\alpha^1$ -[(benzyllo-III-rzęd.-butyloamino)metylo-4-hydroksy- $\alpha^3$ -metylo-m-ksylenodiolu- $\alpha^1, \alpha^3$ ].

a) 4-acetoksy-3-bromoacetofenon.

Roztwór 25 g 3-bromo-4-hydroksyacetofenonu w 125 ml bezwodnika octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar bezwodnika octowego. Otrzymuje się 29,2 g oleju o barwie brązowej. Produkt poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 25,5 g produktu o temperaturze wrzenia 128—130°C pod ciśnieniem 0,05 mm Hg.

b) 4'-acetoksy-2,3'-dwubromoacetofenon.

40 kropli roztworu 15,8 g bromu w 500 ml chloroformu dodaje się mieszając do roztworu 25,4 g 4-acetoksy-3-bromoacetofenonu w 80 ml chloroformu, który zawiera 4 krople kwasu bromowodorowego rozpuszczonego w kwasie octowym. Roztwór,

który przybiera kolor złotożółty, miesza się w temperaturze 40°C w ciągu kilku minut, przy czym zabarwienie szybko znika. Utrzymując temperaturę mieszanego roztworu 20—23°C, dodaje się kroplami w ciągu 2 1/2 godziny resztę roztworu bromu. Roztwór przemywa się następnie czterokrotnie wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując zielonkawożółty olej, który raptownie krystalizuje się, dając ciało stałe o kolorze kremowym. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 24 g produktu o barwie białej i temperaturze topnienia 73—78°C.

c) 4'-acetoksy-3'-bromo-2-benzyllo-III-rzęd.-butyloaminoacetofenon.

2 Roztwór 8,5 g 4'-acetoksy-2,3'-dwubromoacetofenonu oraz 8,3 g III-rzęd.-benzyllobutyloaminy w 120 ml bezwodnego metyloetyloketonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 1/2 godziny, przy czym wydzielają się kryształy bromowodoru trzeciorzędowej benzyllobutyloaminy. Osad ten odsącza się po schłodzeniu mieszaniny, po czym odparowuje rozpuszczalnik otrzymując olej o barwie pomarańczowej. Produkt ten traktuje się eterem w celu strącenia dalszej ilości bromowodoru, który odsącza się, a roztwór eterowy odparowuje, otrzymując 11,5 g produktu w postaci oleju o barwie pomarańczowej. Produkt ten stosuje się bezpośrednio bez dalszego oczyszczania.

d)  $\alpha$ -benzyllo-III-rzęd.-butyloaminometylo-3- $\alpha$ -hydroksy-p-krezol.

Roztwór 11,5 g 4'-acetoksy-3'-bromo-2-benzyllo-III-rzęd.-butyloaminoacetofenonu w 50 ml etanolu dodaje się kroplami w ciągu 5 minut do zawiesiny 6 g borowodoru sodu w 70 ml etanolu, utrzymując temperaturę 30—40°C. Podczas dodawania roztwór burzy się silnie. Otrzymany roztwór odstawia się na noc w temperaturze pokojowej i następnie dodaje wody i odparowuje etanol. Produkt ekstrahuje się dziesięciokrotnie eterem przy wartości pH=12 i połączone ekstrakty eterowe przemywa wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując olej o barwie pomarańczowej. Działanie na olej gorącym uwodnionym etanolem z dodatkiem węgla drzewnego, a następnie schładzanie, daje krystaliczne ciało stałe. Produkt ten poddaje się trzykrotnej rekrytalizacji z uwodnionego etanolu, otrzymując żądany produkt w postaci białego ciała stałego. Otrzymuje się 2,3 g produktu o temperaturze topnienia 139—140,5°C.

e)  $\alpha$ -[(benzyllo-III-rzęd.-butyloamino)-metylo]-3-bromo- $\alpha$ -hydroksy-p-krezol.

Roztwór 1,135 g w 200 ml czterowodorofuranu dodaje się kroplami, mieszając w ciągu 40 minut w atmosferze azotu do 13,8 ml 0,9 n roztworu n-butyliku litu w eterze. Podczas dodawania powstaje osad o barwie pomarańczowo-mlecznej i wydziela się pewna ilość ciepła. Mieszaninę ogrzewa się łagodnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut i następnie odstawia w temperaturze pokojowej na 1 godzinę. Do mieszaniny wkrapla się mieszając w ciągu 5 minut roztwór 0,52 g (4 mole) aldehydu octowego w 15 ml eteru, czemu towarzyszy rozpuszczenie się dużej części produktu stałego. Roztwór nadal ogrzewa się pod chłod-



niącą zwrotną w ciągu 45 minut, a następnie wlewa go do wody.

Po dodaniu chlorku amonu produkt ekstrahuje się trzykrotnie eterem, połączone ekstrakty eterowe przemywa nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje nad rozpuszczalnik w wyparce obrotowej, bez ogrzewania. Otrzymuje się 1,1 g oleju o barwie brązowej. Surowy produkt oczyszcza się chromatograficznie na krzemionce, otrzymując 50 mg produktu w postaci oleju, który nie krystalizuje. Badania magnetycznego rezonansu jądrowego produktu wskazują na to, że produkt zawiera pewną ilośćżądanego diolu. Dublet przy T<sub>8,6</sub> spowodowany grupą metylową w łańcuchu bocznym —CH(OH)CH<sub>3</sub> jest łatwy do zidentyfikowania.

Przykład XXXVIII. Otrzymywanie α<sup>3</sup>-dwumetylo-4-hydroksy-α<sup>1</sup>-izopropioloaminometylo-m-ksylenodiolu-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>.

a) 4-benzylloksy-α<sup>1</sup>-(N-benzyllo-N-izopropioloamino)metylo-α<sup>3</sup>-dwumetylo-m-ksylenodiolu-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>.

Roztwór 1,5 g estru metylowego kwasu 2-benzylloksy-4-[2-N-benzyllo,N-izopropioloamino-1-hydroksyetylo]-benzoesowego w 50 ml czterowodorofuranu traktuje się nadmiarem bromku magnezowometylowego rozpuszczonego w 50 ml i miesza w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Mieszaninę wlewa się do nasyconego roztworu chlorku amonu i oddziela warstwę organiczną. Następnie przesącza się ją przez bawełnę i odparowuje do sucha, otrzymując żywicę. Przez ucieranie tej żywicy z rozcieńczonym kwasem solnym uzyskuje się nierozpuszczalną w wodzie sól, którą poddaje się rekrytalizacji z mieszaniną czterowodorofuranu i octanu etylu, otrzymując bezbarwne kryształy chlorowodoru 4-benzylloksy-α<sup>1</sup>-(N-benzyllo-N-izopropioloamino)-metylo-α<sup>3</sup>-dwumetylo-m-ksyleno-m-ksylenodiolu-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>, o temperaturze topnienia 174,5—175°C.

b) α<sup>3</sup>-dwumetylo-4-hydroksy-α<sup>1</sup>-izopropioloaminometylo-m-ksylenodiolu-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>.

Roztwór 1,2 g 4-benzylloksy-α<sup>1</sup>-(N-benzyllo,N-izopropioloamino)metylo-α<sup>3</sup>-dwumetylo-m-ksylenodiolu-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup> w 10 ml metanolu dodaje się do 0,2 g zawiesiny w 10 ml metanolu, zredukowanego uprzednio 10% tlenku palladu osadzonego na węglu. Uwodornienie prowadzi się aż do ustania pochłaniania wodoru, po czym katalizator odsącza się i przesącza odparowuje, otrzymując 0,9 g białozółtej żywicy. Żywicę tę rozpuszcza się w eterze i zadaje eterowym roztworem kwasu o-benzoilobenzoesowego, uzyskując 1,08 g krystalicznej soli o temperaturze topnienia 161—162°C. Rekrytalizacja z mieszaniny czterowodorofuranu i eteru daje 0,8 g o-benzoilobenzoesanu-α<sup>3</sup>-dwumetylo-4-hydroksy-α<sup>1</sup>-izopropioloaminometylo-m-ksylenodiolu-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup> o temperaturze topnienia 162—164°C.

Przykład XXXIX. Otrzymywanie amidu kwasu 5-(1-hydroksy-2-[(1-metylo-2-fenoksyetylo)amino]etylo)-salicylowego.

a) ester metylowy kwasu 5-(1-hydroksy-2-[(1-metylo-2-fenoksyetylo)amino]etylo)-salicylowego.

Roztwór 2,53 g chlorowodoru estru metylowego kwasu 5-[(2-amino-1-hydroksy)etylo]-salicylowego w 60 ml metanolu zobojętnia się przez dodanie metanolowego roztworu metanolanu sodu (25 ml

zawierające 0,24 g sodu; 1 mol). Mieszaninę dodaje się do 1,53 g (1 mol) 1-fenoksy-2-propanonu redetylowanego, o temperaturze wrzenia 74°C pod ciśnieniem 0,7 mm Hg. Mieszaninę uwodornia się w obecności 1 g uprzednio uwodornionego 10% tlenku palladu osadzonego na węglu, użytego w postaci zawiesiny w 10 ml metanolu. Pochłanianie wodoru ustaje po upływie 25 godzin. Roztwór przesącza się i odparowuje, a otrzymany olej oddziela od chlorku sodu i śladów niezmięnionej aminy pierwszorzędowej przez przemycie wodą i ekstrakcję za pomocą 150 ml eteru. Roztwór eterowy suszy się nad MgSO<sub>4</sub> i odparowuje, otrzymując 2,7 g surowego estru w postaci oleju.

b) Amid kwasu 5-(1-hydroksy-2-[(1-metylo-2-fenoksyetylo)amino]etylo)-salicylowego.

2,70 g surowego estru z (a) rozpuszcza się w 20 ml roztworu amoniaku o gęstości 0,880 g/cm<sup>3</sup> i odstawia w kolbie ze szlifowanym zamknięciem na przeciąg 5 tygodni po czym odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałe oleiste ciało stałe rozpuszcza w 7 ml metanolu i poddaje rozdzielni chromatograficznej za pomocą octanu etylu w kolumnie z 25 g krzemionki. Wymywanie octanem etylu daje następujące frakcje:

a) 50 ml, metoda chromatografii cienkowarstwowej SiO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>OH), 2 plamy o współczynnikach retencyjnych R<sub>f</sub>=0,7 i R<sub>f</sub>=0,9,

b) 650 ml, 1 plama o współczynniku retencyjnym R<sub>F</sub>=0,7,

c) 2 plamy o współczynnikach retencyjnych R<sub>F</sub>=0,30 i R<sub>f</sub>=0,7.

Frakcję b) odparowuje się, otrzymując około 0,60 g sypkiego ciała stałego, które poddane krysztalizacji z benzenu daje 260 mg białych kryształów amidu o temperaturze topnienia 126,5—128,5°C.

Przykład XL. 4-hydroksy-α<sup>1</sup>-{[3-(p-metoksyfenilo)-1-metylopropyloamino]-metylo-m-ksylenodiolu-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup> 1,66 g α<sup>1</sup>-aminometylo-4-hydroksy-m-ksylenodiolu-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup> otrzymanego w sposób opisany w przykładzie XXI, roztwór 1,79 g 4-(p-metoksyfenilo)-butanomu-2 w 125 ml metanolu i 1 g trójetyloaminy uwodornia się w obecności 0,30 g uprzednio zredukowanego katalizatora Adams'a zmieszanego z 10 ml wody. Wchłanianie wodowe trwa 4,5 godziny, po czym odsącza się katalizator, odparowuje rozpuszczalnik i oleistą pozostałość ekstrahuje wrzącym benzenem. Po ochłodzeniu wyciągu otrzymuje się produkt o konsystencji gumy i o barwie białej, z którego po ucieraniu otrzymuje się 1,95 g stałego triolu o barwie białej. Po przekrysztalizowaniu z mieszaniny eteru i lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia 40—60°C oraz wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej, otrzymuje się krystaliczny produkt o barwie białej, topniejący w temperaturze 91—98°C. Próbką tego produktu poddana powtórnej krysztalizacji i suszeniu wykazuje stałą temperaturę topnienia 99,0—107°C.

Przykład XLI. 4-hydroksy-α<sup>1</sup>-{[(3,4-dwumetoksy-α-metylo-feniloetylo)amino]-metylo}-m-ksylenodiolu-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>.

2,59 g α<sup>1</sup>-aminometylo-4-hydroksy-m-ksylenodiolu-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup> otrzymanego w sposób opisany w przykładzie XXI, roztwór 2,59 g (3,4-dwumetoksyfenilo)-

-propanonu-2 w 100 ml metanolu i 1,5 g trójetyloaminy uwodornia się w obecności 0,20 g uprzednio zredukowanego katalizatora Adams'a zmieszanego z 10 ml wody. Po odsączeniu katalizatora i odparowaniu rozpuszczalnika oleistą pozostałość ekstrahuje się wrzącym benzenem (2×100 ml), wyciąg chłodzi i pozostawia do krystalizacji dodając kryształy zaszczepiające. Produkt odsąca się i suszy w ciągu 2 dni w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,05 g triolu o temperaturze topnienia 71—94°C. Z ługów pokrystalicznych otrzymuje się 0,75 g zanieczyszczonego produktu w postaci kryształów o barwie białej, topniejących w temperaturze 70—83°C.

Przykład XLII. Chlorowodorek estru metylowego kwasu 2-benzylloksy-5-[ $\alpha$ -hydroksy- $\beta$ -(izopropiuloamino)etylo]-benzoesowego.

Roztwór 2 g estru metylowego kwasu 2-benzylloksy-5-bromoacetylo-benzoesowego w 50 ml metanolu i 100 ml czterowodorofuranu chłodzi się do temperatury 0°—10°C i mieszając dodaje 0,75 g borowodoru sodowego, po czym miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 1½ godziny i następnie odparowuje do małej objętości w temperaturze nie wyższej niż 15°C. Do otrzymanego roztworu dodaje się lodu i 15 ml 2n kwasu solnego, otrzymując zawiesinę o barwie białej. Zawiesinę tę ekstrahuje się eterem, wyciąg suszy, odparowuje eter, pozostałość rozpuszcza w 25 ml etanolu, do roztworu dodaje 2,5 ml izopropiuloaminy i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik i nadmiar izopropiuloaminy i pozostałość traktuje rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem. Wyciąg suszy się i odparowuje eter, otrzymując oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w eterze wysuszonym za pomocą sodu i traktuje eterowym roztworem chlorowodoru. Otrzymuje się oleisty osad, który zestala się po dodaniu małej ilości acetonu i potarciu szklanym pręcikiem o ścianę naczynia. Otrzymuje się 0,75 g produktu topniejącego w temperaturze około 150°C. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się 0,3 g produktu w postaci mikrokryształów o barwie białej i temperaturze topnienia 169—170°C. Ochronną grupę benzylową można z tego związku następnie usunąć w znany sposób.

Przykład XLIII. 4-hydroksy- $\alpha^1$ -[(2-p-metoksyfenyloizopropiuloamino)-metylo]-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^3$ . Do zawiesiny 10 g estru metylowego kwasu 2-benzylloksy-5-bromoacetylobenzoesowego w 200 ml etanolu dodaje się 1,0 g borowodoru sodu i miesza w temperaturze pokojowej. Po upływie 10 minut dodaje się 2 ml 2n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i miesza dalej w ciągu 1 godziny, po czym dodaje wody, odparowuje etanol i pozostałość ekstrahuje octanem etylu, otrzymując 7,9 g 4-benzylloksy-3-metoksykarbonylofenylo)-oksyranu w postaci niekryształizującego oleju o barwie jasno-żółtej,  $\lambda_{\max}$  232, 299  $\mu\text{m}$  ( $\epsilon$ 10300, 2600).

4,41 g (4-benzylloksy-3-metoksykarbonylofenylo)-oksyranu i 2,60 g 2-(p-metoksyfenylo)-izopropiuloaminy rozpuszcza się w 10 ml bezwodnego dioksanu i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin, po czym odparowuje

dioksan pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość chromatografuje na 175 g obojętnego tlenku glinu o stopniu aktywności II-III. Eluując benzenem otrzymuje się 1,79 g produktu o polarności takiej, jak polarność wyjściowego epoksydu. Eluując eterem i mieszaniną eteru z chloroformem (95:5) otrzymuje się 1,3 g mieszaninyżądanego produktu i takich samych ilości produktu o nieco mniejszej polarności, zaś eluując chloroformem otrzymuje się 1,13 g surowego 1-(4-benzylloksy-3-metoksykarbonylofenylo)-2-(2-p-metoksyfenyloizopropiuloamino)-etanolu. 1,0 g tego produktu rozpuszcza się w 20 ml eteru i traktuje eterowym roztworem chlorowodoru, otrzymując produkt o konsystencji gumy i barwie żółtej. Po przekrystalizowaniu tego produktu z mieszaniny eteru z octanem etylu otrzymuje się 458 mg chlorowodoru 1-(4-benzylloksy-3-metoksykarbonylofenylo)-2-(2-p-metoksyfenyloizopropiuloamino)-etanolu o temperaturze topnienia 159—161°C.

300 mg tego chlorowodoru miesza się z wodą, do zawiesiny dodaje 2n wodorotlenku amonowego i roztwór ekstrahuje eterem, otrzymując 269 mg wolnej zasady w postaci oleju o barwie jasnożółtej,  $\lambda_{\max}$  277, 284 i 287  $\mu\text{m}$  ( $\epsilon$  2350, 2600, 2050).

Roztwór 207 mg 1-(4-benzylloksy-3-metoksykarbonylofenylo)-2-(2-p-metoksyfenyloizopropiuloamino)-etanolu w 5 ml eteru dodaje się do 100 mg glinowodoru litu w 5 ml eteru i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym dodaje się octanu etylu i następnie wody. Z warstwy organicznej otrzymuje się 183 mg surowego 4-benzylloksy- $\alpha^1$ -[(2-p-metoksyfenyloizopropiuloamino)-metylo]-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^3$  w postaci piany o barwie białej. Produktu tego nie udaje się skryształizować.

Roztwór 157 mg 4-benzylloksy- $\alpha^1$ -[(2-p-metoksyfenyloizopropiuloamino)-metylo]-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^3$  w 40 ml etanolu uwodornia się w temperaturze pokojowej w ciągu 1,5 godziny w obecności 59 mg 5% palladu na węglu. Po odsączeniu katalizatora i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 56 mg surowego 4-hydroksy- $\alpha^1$ -[(2-p-metoksyfenyloizopropiuloamino)-metylo]-m-ksylenodiol- $\alpha^1, \alpha^3$ . Produkt przekrystalizowany z benzenu topnieje w temperaturze 96,5—97,5°C.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenylo-2-aminoetanolu o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o łańcuchu prostym albo rozgałęzionym, zawierający 1—6 atomów węgla,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub rodnik benzylowy,  $R_3$  oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierający 1—6 atomów węgla, ewentualnie podstawiony grupą wodorotlenową, indolilową, morfolinową lub piperydynową, rodnik cykloalkilowy, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla podstawiony rodnikiem fenylowym, który z kolei może być podstawiony grupą wodorotlenową i/lub niższymi grupami alkoksylowymi, albo rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla podstawiony grupą fenoksyłową, która z kolei może być podstawiona

niższą grupą alkoksylową, zaś X oznacza grupę hydroksyalkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, mającym 1—6 atomów węgla i ewentualnie podstawioną rodnikiem fenylovym, albo X oznacza grupę karboksylową, grupę o wzorze —CONHOH lub —CONHNH<sub>2</sub>, grupę alkoksylkarbonylową o wzorze —COOR<sub>4</sub>, w którym R<sub>4</sub> oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym 1—6 atomów węgla, albo grupę amidową o wzorze —CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, w którym R<sub>5</sub> i R<sub>6</sub> są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub rodniki benzyłowe albo rodniki alkilowe o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierające 1—6 atomów węgla i ewentualnie podstawione grupą wodorotlenową, **znamienny tym**, że redukuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie po uprzednim zabezpieczeniu grupy wodorotlenowej w pierścieniu fenylovym, po czym w otrzymanym związku o wzorze 1, w którym X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, jedną lub kilka grup oznaczonych symbolami, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> ewentualnie przeprowadza się w inną o wyżej podanym znaczeniu i otrzymany związek o wzorze 1, w którym X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w sól addycyjną z kwasem dopuszczalnym farmakologicznie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza grupę —COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> oznacza rodnik benzyłowy, a R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> mają znaczenie podane w zastrz. 1, redukuje się za pomocą borowodoru sodowego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w celu otrzymania związku o wzorze 1, w którym X oznacza grupę —COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru, a R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> mają znaczenie podane w zastrz. 1, związek o wzorze ogólnym 2, w którym R<sub>2</sub> oznacza rodnik benzyłowy, a X, R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, poddaje się katalitycznemu uwodornianiu.

4. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że w celu otrzymania związku o wzorze 1, w którym X oznacza grupę —COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> oznaczają atomy wodoru, a R<sub>1</sub> ma znaczenie podane w zastrz. 1, związek o wzorze 2, w którym X i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie, a R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> oznaczają rodniki benzyłowe, poddaje się katalitycznemu uwodornianiu.

5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że w celu otrzymania związku o ogólnym wzorze 1, w którym X, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R<sub>3</sub> ma znaczenie podane w zastrz. 1, lecz nie oznacza atomu wodoru, związek o wzorze 1, w którym X i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie, a R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> oznaczają atomy wodoru, poddaje

się w znany sposób redukcijnemu alkilowaniu za pomocą aldehydu lub ketonu.

6. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że w celu otrzymania związku o wzorze 1, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają znaczenie podane w zastrz. 1, a X oznacza grupę o wzorze —CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, w którym R<sub>5</sub> i R<sub>6</sub> mają znaczenie podane w zastrz. 1, związek o wzorze 1, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o wzorze —COOR<sub>4</sub>, w którym R<sub>4</sub> ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z aminą o wzorze NHR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, w którym R<sub>5</sub> i R<sub>6</sub> mają wyżej podane znaczenie.

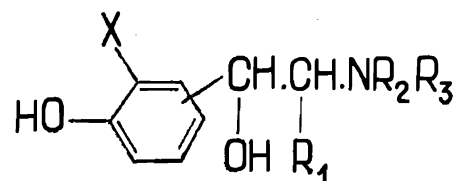
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w celu otrzymania związku o wzorze 1, w którym X oznacza grupę —CONHOH lub —CONHNH<sub>2</sub>, a R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają znaczenie podane w zastrz. 1, związek o wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, R<sub>2</sub> oznacza rodnik benzyłowy, a X oznacza grupę o wzorze —COOR<sub>4</sub>, w którym R<sub>4</sub> ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z hydroksyloaminą lub hydrazyną, po czym ewentualnie usuwa rodnik benzyłowy R<sub>2</sub> drogą katalitycznej hydrogenolizy.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w celu otrzymania związku o ogólnym wzorze 1 w którym X oznacza trzyczlorową grupę hydroksyalkilową, a R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają znaczenie podane w zastrz. 1, związek o wzorze 1, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o wzorze —COOR<sub>4</sub>, w którym R<sub>4</sub> oznacza rodnik metylowy, poddaje się reakcji z odczynnikami Grignarda.

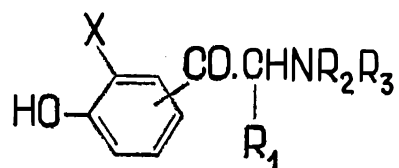
9. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w celu otrzymania związku o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza drugorzędową grupę hydroksymetylową HOC(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>H, a R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają znaczenie podane w zastrz. 1, związek o ogólnym wzorze 3, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z butylkiem litu i aldehydem octowym.

10. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorowcohydrynę o ogólnym wzorze 5, w którym X i R<sub>1</sub> mają znaczenie podane w zastrz. 1, a Hal oznacza atom chlorowca, albo związek epoksydowy o ogólnym wzorze 6, w którym X i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>NH, w którym R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają znaczenie podane w zastrz. 1.

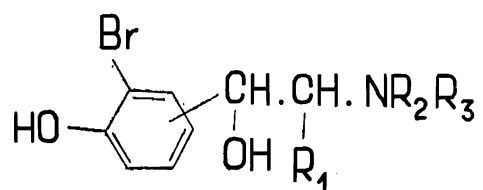
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w celu otrzymania α-III-rzęd.-butyloaminometylo-4-hydroksy-m-ksylenodiolu-α<sup>1</sup>,α<sup>3</sup>-chlorowoderek 2-(N-benzylo-N-III-rzęd.-butyloamino)-4'-hydroksy-3'-hydroksymetyloacetofenonu alkalizuje się w środowisku etanolu i uwolnioną zasadę uwodornia w obecności palladu na węglu aktywowanym.



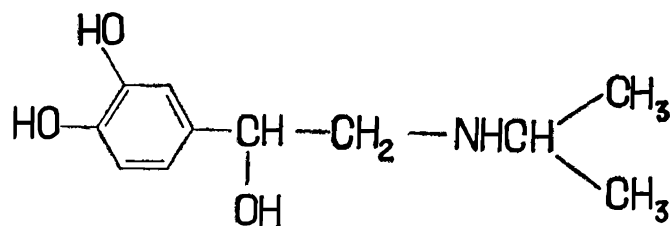
Wzór 1



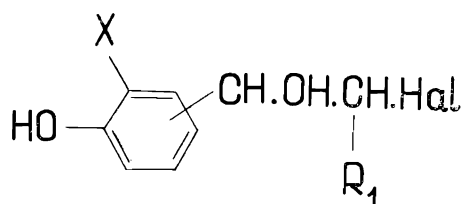
Wzór 2



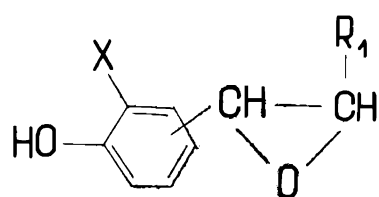
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6

