



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

~~607c, 91/06~~

Nr 47214

Kl. 12 o, 5/02
Kl. internat. C 07 c 91/

Dr Karl Thomae G.m.b.H.*)

607c, 91/06

Biberach an der Riss, Niemiecka Republika Federalna

Sposób wytwarzania podstawionych zasadowo karbinoli

Patent dodatkowy do patentu nr 45509

Patent trwa od dnia 8 maja 1961 r.

Pierwszeństwo: 12 maja 1960 r. (Niemiecka Republika Federalna).

W patencie głównym nr 45509 opisano sposób wytwarzania zasadowo podstawionych karbinoli wykazujących działanie terapeutyczne, o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, R_2 — wodór, niższą grupę alkilową, ewentualnie podstawioną grupę aryłową lub aralkilową, R_3 i R_4 mogą być równe lub różne i oznaczać mogą wodór, niższą grupę alkilową lub alkoksyłową, chlorowiec lub trzeciorzędową grupę aminową, R_5 i R_6 mogą być równe lub różne i oznaczają wodór lub niższą grupę alkilową, przy czym R_5 i R_6 mogą razem z atomem azotu tworzyć pierścień pirolidynowy lub piperidynowy, a n oznacza liczbę 1 lub 2. Związki te wytwarza się przez reakcję ketonu o ogólnym wzorze 2 ze związkiem Grignard'a

o ogólnym wzorze 3, ewentualnie przez reakcję ketonów o ogólnym wzorze 4 ze związkami Grignard'a o wzorze 5. We wzorach tych R_1 i R_6 posiadają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki są cennymi środkami leczniczymi, o działaniu zbliżonym do kodeiny. Nie wykazują one jednak większego działania analgetycznego i nie powodują niepożądanych zjawisk ubocznych, które wywołuje kodeina. Związki otrzymane sposobem według wynalazku są nadspodziewanie znacznie korzystniej działającymi związkami niż połączenia o podobnej strukturze na przykład 1,2-dwufenyl-3-metylo-4-dwumetyloaminobutanol-(2). [J. Am. Chem. Soc., tom 75, S. 4458(1953)] lub 1,2-dwufenyl-4-dwumetyloaminobutanol-(2) [Helv. tom 33 S. 1194 (1950)], ponieważ te ostatnie wcale nie uspokajają kaszlu,

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest Dr Alex Berg.

Obecnie stwierdzono, że te zasadowo podstawione karbinole o ogólnym wzorze 1 wytwarzać można również przez reakcję β -chlorowcokarbinoli o ogólnym wzorze 6 z aminami o ogólnym wzorze 7. We wzorach tych R_1 , R_2 i n posiadają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca. Reakcja przebiega przy podwyższonej temperaturze, a zwłaszcza w temperaturze ponad $100^\circ C$ w obecności środka wiążącego chlorowcowodór. Reakcję prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak benzen, toluen, etanol, dwumetyloformamid itp. W przypadku gdy wprowadzona do reakcji amina o ogólnym wzorze 7 lub stosowany rozpuszczalnik posiadają temperaturę wrzenia niższą niż $100^\circ C$ celowe jest zastosowanie ciśnienia. Jako środki wiążące kwasy można stosować zasady nieorganiczne, takie jak wodorotlenki alkaliów, amidki alkaliów lub alkoholany alkaliów, lub też trzeciorzędowe zasady organiczne, takie jak trójmetyloamina, trójbutyloamina lub pirydyna, lub też nadmiar stosowanej w reakcji aminy o wzorze 7. Amina ta może być stosowana równocześnie jako środek wiążący kwas i jako rozpuszczalnik, co jest szczególnie korzystne gdy amina ta wykazuje temperaturę wrzenia leżącą w zakresie korzystnej dla reakcji temperatury, a więc temperaturę wyższą od $100^\circ C$.

Zasadę wydziela się z mieszaniny reakcyjnej znanymi metodami. Oczyszczanie produktu surowego prowadzi się korzystnie przez frakcjonowaną destylację pod próżnią. Otrzymane zasady przeprowadzić można w znany sposób w sole addycyjne z kwasami.

Stosowane jako produkty wyjściowe β -chlorowcokarbinole o ogólnym wzorze 6 można wytwarzać z β -chlorowcoketonów o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 , R_2 i Hal posiadają wyżej podane znaczenie, przez reakcję ze związkami Grignard'a o ogólnym wzorze 9, w którym R_3 , R_4 , n i Hal posiadają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się znanymi sposobami. I tak na przykład do eterowego roztworu Grignard'a odpowiednio podstawionego haloiku benzyloвого dodaje się kroplami w warunkach zazwyczaj stosowanych przy reakcji Grignard'a, roztwór eterowy β -chlorowcoketonu o ogólnym wzorze 8, po czym utworzony związek Grignard'a rozkłada się w znany sposób. Po wydzieleniu i destylacji wytrąca się żądany β -chlorowcokarbinol. Wydajność reakcji wynosi średnio 80% wartości teoretycznej.

β -chlorowcoketony o ogólnym wzorze 8 wytwarzać można znanymi z literatury sposobami, na przykład według metod podanych przez Decombe, C. r. 202, 1687 (1936). Catch, J. Chem. Soc. 1948, 278 lub McMahon, J. Am. Chem. Soc. 70, 2971 (1948).

Wytwarzanie β -chlorowcokarbinoli o ogólnym wzorze 2 nie wchodzi w zakres wynalazku. Niżej opisane przykłady objaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. 1-p-chlorofenylo-2,3-dwumetylo-4-piperydynobutanol-(2). Mieszaninę 24,7 g 1-p-chlorofenylo - 2,3-dwumetylo-4-chlorobutanol-(2) i 21,3 g piperydyny ogrzewa się 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Wytworzony produkt reakcji po ochłodzeniu zadaje się 20 ml wody i dokładnie ekstrahuje eterem. Połączone wyciągi odparowuje się do sucha, a pozostałość poddaje frakcjonowanej destylacji. Otrzymuje się bezbarwny olej o temperaturze wrzenia $168-170^\circ C$. Wydajność: 70%. Chlorowodorek posiada temperaturę topnienia $220-221^\circ C$.

Jako substancję wyjściową stosuje się 1-p-chlorofenylo - 2,3-dwumetylo-4-chlorobutanol-(2), który wytwarza się w następujący sposób: do roztworu 5/10 mola bromku p-chlorobenzylo-magnezowego rozpuszczonego w 300 ml eteru dodaje się kroplami podczas chłodzenia i mieszania roztwór 4/10 mola 3-metylo-4-chlorobutanolu-(2) (wytworzonego według Decombe, C. r. 202, 1687 (1936), Catch, J. Chem. Soc. 1948, 278, McMahon, J. Am. Chem. Soc. 70, 2971 (1948) w 100 ml eteru. Po zakończeniu wkraplania rozkłada się natychmiast związek Grignard'a za pomocą kwasu siarkowego i lodu. Warstwę eterową zagęszcza się i destyluje. Wydajność wynosi około 80% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 1-p-chlorofenylo-2,3-dwumetylo-4-metyloaminobutanol-(2). Do roztworu 19 g metyloaminy rozpuszczonej w 75 ml etanolu dodaje się 24,7 g 1-p-chlorofenylo-2,3-dwumetylo-4-chlorobutanolu-(2) i ogrzewa mieszaninę 5 godzin w temperaturze $130^\circ C$ w zatopionej rurze. Po zagęszczeniu pod próżnią otrzymuje się pozostałość, którą zakwasza się i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową odrzuca się. Roztwór wodny alkalicznie się i dokładnie ekstrahuje eterem. Po zagęszczeniu połączonych wysuszonych ekstraktów eterowych poddaje się oleistą pozostałość frakcjonowanej destylacji i otrzymuje z 60% wydajnością żądany aminoalkohol pod postacią bezbarwnego oleju, o temperaturze wrzenia $0,05 = 138^\circ C$. Chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 169° .

W analogiczny sposób otrzymano następujące połączenia:

Przykład	R ₃	R ₄	R ₁	R ₂	R ₅	R ₆	Właściwości
III	p-Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Temperatura wrzenia Kp 12/179—182°C Chlorowodorek — temperatura topnienia = 168°C
IV	p-Cl	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	—H	Temperatura wrzenia Kp 0,75/132°C
V	o-Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Temperatura wrzenia Kp 12/171—173°C Chlorowodorek — temperatura topnienia = 160°C
VI	m-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Temperatura wrzenia Kp 12/165—168°C
VII	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Temperatura wrzenia Kp 12/162—164°C
VIII	H	H	CH ₃	CH ₃	wzór 10		Temperatura wrzenia Kp 20/192—194°C Chlorowodorek — temperatura topnienia = 206—208°C

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania podstawionych zasadowo karbinoli o ogólnym wzorze 1 według patentu głównego nr 45509, w którym to wzorze R₁ oznacza niższą grupę alkilową, R₂ — wodór, niższą grupę alkilową, ewentualnie podstawioną grupę aryłową lub aralkilową, R₃ i R₄ są takie same lub różne i oznaczają wodór, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, chlorowiec lub trzeciorzędową grupę aminową, R₅ i R₆ są takie same lub różne i oznaczają niższą grupę alkilową, przy czym R₅ i R₆ mogą razem z atomem azotu tworzyć pierścień pirolidynowy lub piperidynowy, a n oznacza liczbę 1 lub 2, znamieny tym, że β-chlorowcokarbinol o wzorze 6, w którym R₁, R₂ i n posiadają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, podaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 7, w którym R₃ i R₄ posiadają wyżej podane

znaczenie, przy czym reakcję tę prowadzi się w obecności środka wiążącego kwasy, ewentualnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, ewentualnie pod ciśnieniem przy podwyższonych temperaturach, a zwłaszcza przy temperaturze ponad 100°C i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól ad-dycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako środek wiążący kwasy stosuje się nie-organiczną zasadę, trzeciorzędową zasadę organiczną lub nadmiar aminy o wzorze 7.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym, że stosuje się aminę o ogólnym wzorze 7, przy czym amina ta służy równocześnie jako środek wiążący kwasy i jako rozpuszczalnik.

Dr Karl Thomae G.m.b.H.
Zastępca: dr Andrzej Au-
rzczyk patentowy

