

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

56464

Patent dodatkowy
do patentu

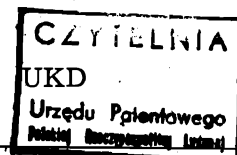
Kl. 12 o, 5/09

Zgłoszono: 11.IV.1967 (P 119 943)

Pierwszeństwo: 06.V.1966 Austria

MKP C 07 c 93/08

Opublikowano: 20.XII.1968



Twórca wynalazku: dr Roderich Höllinger

Właściciel patentu: Österreichische Stickstoffwerke Aktiengesellschaft,
Linz (Austria)

Sposób wytwarzania nowych, zasadowych eterów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, zasadowych eterów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, a R₁ oznacza grupę alkilową lub aralkilową. W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania soli wspomnianych eterów.

Nowe etery zasadowe o wzorze 1 mają cenne właściwości farmakologiczne, a mianowicie działają znieczulająco i łagodzą stany podobne do choroby Parkinsona, wywoływane przez harminę i tremorynę. Znieczulające działanie tych eterów nie jest tak silne, jak morfiny czy podobnych związków, które mogą być podawane tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, lecz są to słabsze środki znieczulające, nie prowadzące do nałogu, nadające się zwłaszcza do stosowania w przypadku stanów bólowych wszelkiego rodzaju bez kontroli lekarskiej. Tym też omawiane środki różnią się od znanych środków znieczulających szeregu dwufenylometanu.

Sposób według wynalazku polega na tym, że benzhydriolotery o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w ciekłym amoniaku jako rozpuszczalnik poddaje się reakcji ze związkami metali alkalicznych, na przykład amidami alkalicznymi, lub związkami organicznymi metali organicznych i powstałe związki metali organicznych o wzorze 3, w którym Me oznacza atom alkalicznego metalu, a R ma wyżej podane znaczenie, również w środowisku ciekłego amonia-

2

ku poddaje się reakcji z podstawionymi przy azocie aminoetylohalogenkami o wzorze Hal·CH₂·CH₂·NH·R₁, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a R₁ ma wyżej podane znaczenie, lub z ich solami. Tak wytworzone związki, o ile otrzymuje się jako zasady, mogą być przeprowadzane w sole, a jeżeli produktami końcowymi są sole, to można je przekształcać w wolne zasady.

Wiadomo, że pochodne dwufenylometanu, mające przy alifatycznym atomie węgla atomy wodoru, a zwłaszcza gdy są one uaktywnione dodatkowymi grupami, mogą być przez traktowanie amidami alkalicznymi lub alkaloalkaliami w obojętnych rozpuszczalnikach przeprowadzane w związki metaliczne, przy czym sole alkaliczne tworzą się przy węglu. Sole te można kondensować w podwyższonej temperaturze z halogenkami dwualkiloaminoetyłowymi. Wprawdzie w ten sposób można wytwarzać szereg zasadowych pochodnych dwufenylometanu, ale nie benzhydriolalkilolotery.

Wiadomo również, że benzhydriolalkilol- lub aryloetery mogą być przez reakcję ze związkami alkalicznymi, na przykład amidami alkalicznymi lub fenylolitem, w środowisku obojętnych rozpuszczalników, przeprowadzane w związki z metalami, w których to związkach metal jest związany, również z alifatycznym atomem węgla dwufenylometanu, przy czym jednak związki te, zwłaszcza w podwyższonej temperaturze, ale również i w temperaturze pokojowej, ulegają równocześnie prze-

grupowaniu na tyle, że atom metalu przesuwa się do atomu tlenu, a reszta alkilowa lub arylowa wiąże się z atomem węgla, rozrywając wiązanie eterowe. Po poddaniu takiego związku hydrolizie uzyskuje się wówczas trzeciorzędowy karbinol. Na skutek tego kondensacja takich związków metalicznych z zasadowymi halogenkami etylu prowadzi nie do związków o wzorze 1, lecz do związków które zasadowy łańcuch boczny mają związany z tlenem.

Nieoczekiwano stwierdzono, że omówionego wyżej przegrupowania unika się i uzyskuje dwufenylo-metyloetery z zasadowym łańcuchem bocznym związanym z atomem węgla, jeżeli zarówno przeprowadzanie w związek z metalem, jak i kondensację z podstawionymi przy azocie halogenkami aminoetylowymi prowadzi się w ciekłym amoniaku. Jest to tym bardziej nieoczekiwane, że związek z metalem alkalicznym o wzorze 3 występuje w postaci pary jonów, samo przegrupowanie jest reakcją jonów i należało się spodziewać, że zastosowanie tak silnie polarnego rozpuszczalnika, jakim jest amoniak, spowoduje przegrupowanie na karbinol.

Stwierdzono również nieoczekiwanie, że przy kondensacji związku metalu alkalicznego o wzorze 3 z podstawionym przy azocie halogenkiem aminoetylu o wzorze $\text{Hal} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{R}_1$ reakcja przebiega jednoznacznie z wytworzeniem nowego wiązania pomiędzy dwoma atomami węgla. Ponieważ ten halogenek aminoetylu jako drugorzędowa amina ma również jeszcze wolny wodór przy azocie, przeto należało oczekiwać, że nastąpi przesunięcie wiązania metalu z węglem, w związku o wzorze 3 i powstanie związek, w którym metal będzie związany z azotem, przy czym na skutek działania tego związku z halogenkiem aminoetylu powstanie nowe wiązanie pomiędzy azotem i węglem. Jednakże te spodziewane procesy nie zachodzą i reakcja przebiega tylko w wyżej podany sposób z wytworzeniem związków o wzorze 1.

W celu przeprowadzenia reakcji według wynalazku najpierw wytwarza się związek o wzorze 3, działając na eter o wzorze 2 związkiem metalu alkalicznego, na przykład amidkiem sodowym lub potasowym w ciekłym amoniaku. Można też do tego celu stosować butylohit lub fenylsód. Przy stosowaniu alkalicznych amidów wskazane jest wytwarzać je bezpośrednio w ciekłym amoniaku, dodając doń metal alkaliczny i odpowiedni katalizator, na przykład azotan żelazowy i dopiero później eter o wzorze 2. Oczywiście można też stosować jako produkt wyjściowy stały amid alkaliczny. Do reakcji należy użyć co najmniej jeden mol amidu alkalicznego na mol eteru, ale można też stosować nadmiar alkalicznego amidu.

Przy kondensacji z podstawionym przy azocie halogenkiem aminoetylu często korzystnie jest dodawać ten halogenek jako roztwór w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład w eterze, ale można też halogenki te stosować w postaci ich soli, przy czym wówczas użyta ilość amidu alkalicznego powinna być o tyle zwiększona, aby nadmiar tego związku związał jon kwasowy. Taki sposób postępowania jest celowy wówczas, gdy podstawiony

przy azocie halogenek aminoetylu w postaci zasady nie jest trwały.

Korzystnie jest przerabiać mieszaninę reakcyjną w ten sposób, że amoniak odparowuje się przy łagodnym ogrzewaniu, a zasadowe etery można następnie wiązać z mineralnymi kwasami i w znany sposób wyosabniać. Tak otrzymane sole przeprowadza się dalej w wolne zasady za pomocą znanych sposobów lub przekształca w inne sole, na przykład w hydrohalogenki, siarczany, bursztyniany, winiany, nadchlorany i cykloheksylosulfaminiany.

Sposób według wynalazku bliżej wyjaśniają niżej podane przykłady.

Przykład I. Sporządza się zawiesinę 17 g amidku sodowego w 700 ml ciekłego amoniaku i wkrapla mieszaninę 79 g eteru benzhydrylometylowego w 50 ml eteru. Tworzy się związek sodowy, przy czym występuje czerwone zabarwienie. Po upływie 30 minut wkrapla się roztwór 68 g 1-benzyloamino-2-chloroetanu w 100 ml eteru i miesza w ciągu 2 godzin, przy czym roztwór odbarwia się. Następnie ogrzewa się w celu usunięcia amoniaku, przy czym równocześnie dodaje się eteru, a następnie dodaje się 200 ml wody i 120 ml 20% kwasu solnego. Oddziela się wydzielone kryształy chlorowodoru 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-benzyloaminopropanu i suszy. Uzyskuje się 95 g produktu, który po przekrystalizowaniu z alkoholu topnieje w temperaturze 186—188°C.

W celu otrzymania wolnej zasady chlorowodorek ten rozpuszcza się na gorąco w mieszaninie 80 części objętościowych wody i 20 części objętościowych alkoholu i alkalizuje wodorotlenkiem sodowym. Po ochłodzeniu wstrząsa się z eterem i roztwór eterowy odparowuje. Otrzymany 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-benzyloaminopropan topi się w temperaturze 68—69°C.

Z zasady tej można wytworzyć sole, działając na eterowy roztwór zasady odpowiednim kwasem, przy czym po odstaniu wytrąca się sól. W ten sposób otrzymuje się następujące sole 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-benzyloaminopropanu:

azotan o temperaturze topnienia 133—134,5°C,
D-winian o temperaturze topnienia 150—151°C,
D, L-maleinian o temperaturze topnienia 153—155°C
bursztynian o temperaturze topnienia 142—144°C,
cykloheksylosulfaminian o temperaturze topnienia 127—129°C,
sól kwasu L-migdałowego o temperaturze topnienia 134—135,5°C.

Przykład II. 19,6 g potasu w 700 ml ciekłego amoniaku dodaje się do 30 mg azotanu żelazowego jako katalizatora i miesza tak długo, aż zniknie niebieskie zabarwienie. Następnie wkrapla się roztwór 39,7 g eteru benzhydrylometylowego w 40 ml eteru i miesza w ciągu pół godziny, po czym dodaje się małymi porcjami 28,6 g chlorowodoru 1-metyloamino-2-chloroetanu i miesza dalej w ciągu 2 godzin. Dalsza przeróbka odbywa się w sposób opisany w przykładzie 1. Otrzymany chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-metyloaminopropanu ma temperaturę topnienia 163—

164°C, a otrzymana zeń wolna zasada topi się w temperaturze 46—48°C.

W podobny sposób otrzymuje się następujące związki:

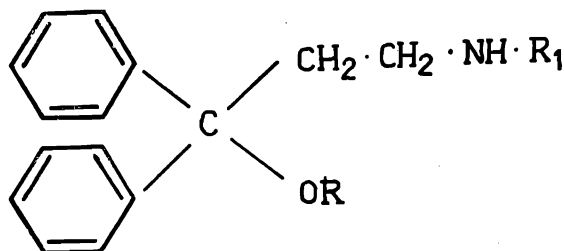
- 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-metyloaminopropan, którego uwodniony chlorowodorek topi się w temperaturze 81—84°C,
 1,1-dwufenylo-1-propoksy -3- metyloaminopropan, którego uwodniony chlorowodorek topi się w temperaturze 88°C,
 1,1-dwufenylo-1-n-butoksy -3- metyloaminopropan, którego uwodniony chlorowodorek topi się w temperaturze 71—73°C,
 1,1-dwufenylo -1- etoksy -3- benzyloaminopropan, którego chlorowodorek topi się w temperaturze 214—218°C, a temperatura topnienia zasady odpowiada temperaturze topnienia 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-etyloaminopropanu.

Zastrzeżenia patentowe

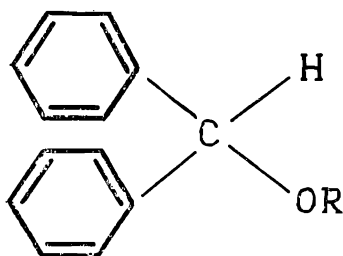
1. Sposób wytwarzania nowych zasadowych eterów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, a R_1 oznacza grupę alkilową lub aralkilową, względnie soli tych eterów, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się w środowisku ciepłego amoniaku jako rozpuszczalniku reakcji ze związkami

metali alkalicznych, zwłaszcza z amidami alkalicznymi lub związkami organicznymi metali alkalicznych i powstające związki metali alkalicznych o wzorze 3, w którym Me oznacza atom metalu alkalicznego, a R ma wyżej podane znaczenie, również w środowisku ciepłego amoniaku poddaje się działaniu podstawionych przy azocie halogenków aminoetylu o ogólnym wzorze $\text{Hal} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{R}_1$, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a R_1 ma wyżej podane znaczenie, względnie z solami tych halogenków i otrzymane związki przeprowadza w sole lub uwalnia zasady z soli.

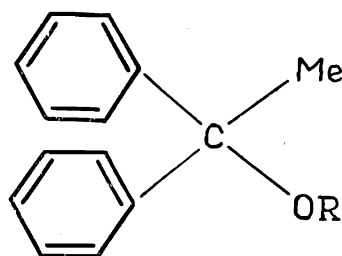
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że podstawione przy azocie halogenki aminoetylu dodaje się do roztworu związku metalu w ciepłym amoniaku w postaci ich roztworu w obojętnym rozpuszczalniku.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że podstawione przy azocie halogenki aminoetylu dodaje się do roztworu związku metalu w ciepłym amoniaku w postaci ich soli.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że alkaliczny amid, stosowany do wytworzenia związku metalu, wytwarza się w ciepłym amoniaku, użytym do reakcji jako rozpuszczalnik.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3