

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 101296

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 12.01.74 (P. 191666)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.75

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1979

Int. Cl². C07C 91/10
C07D 213/36



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych podstawionych 2-(aminometylo)propanodiol-1,3

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych 2-(aminometylo)propanodiol-1,3 stanowiących związki pośrednie w procesie wytwarzania m-dioksano-5-metyloamin o działaniu przeciwbólowym.

Wytwarzane sposobem według wynalazku nowe 2-(aminometylo)propanodiol-1,3 określa wzór ogólny 1, w którym R i R¹ oznaczają grupę metylową lub benzylową, a Ar oznacza grupę fenyłową, chlorowcofenylową, metoksyfenylową, metylofenylową, trójfluorometylofenylową, acetoksyfenylową, benzyloksyfenylową lub 3-pirydyłową.

Określenie „grupa chlorowcofenylowa” oznacza grupę fenyłową podstawioną atomem chlorowca, taką jak 2-chlorofenyłowa, 4-chlorofenyłowa, 2,4-dwuchlorofenyłowa i 4-fluorofenyłowa. Grupa metylofenylowa oznacza grupę fenyłową podstawioną grupą metylową, taką jak grupa 2-metylofenylowa, 3-metylofenylowa, 4-metylofenylowa. Grupa trójfluorometylofenylowa oznacza grupę fenyłową podstawioną grupą trójfluorometyłową, taką jak 2-trójfluorometylofenylowa i 4-trójfluorometylofenylowa. Grupa metoksyfenylowa oznacza grupę fenyłową podstawioną grupą metoksyłową, taką jak grupa 3-metoksyfenylowa i 4-metoksyfenylowa. Grupa acetoksyfenylowa oznacza taką grupę jak 4-acetoksyfenylowa, a do grup benzyloksyfenylowych należy grupa 3-benzyloksyfenylowa i 4-benzyloksyfenylowa.

Sposób według wynalazku polega na tym, że niższy ester dwualkilowy o wzorze $\text{Ar CH} = \text{C}(\text{CO}_2 \text{R}^2)_2$, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie a R² oznacza niższą grupę alkilową poddaje się reakcji z aminą o wzorze $\text{RR}^1 \text{NH}$, w którym R i R¹ mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany ester dwualkilowy o wzorze $\text{Ar CH}(\text{NRR}^1)(\text{CH}/\text{CO}_2 \text{R}^2)_2$, w którym Ar i R² mają wyżej podane znaczenie redukuje się do związku o wzorze 1.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1 przedstawia następujący schemat reakcji.

(A) Wytwarzanie estru dwuetylowego kwasu (α -aminobenzyl)-malonowego w reakcji przyłączania Michael'a: $\text{Ar CH} = \text{C}(\text{CO}_2 \text{C}_2 \text{H}_5)_2$ $\text{RR}^1 \text{NH Ar CH}(\text{NRR}^1)\text{CH}(\text{CO}_2 \text{C}_2 \text{H}_5)_2$

(B) Wytwarzanie propanodiol-1,3 przez redukcję:
 $\text{Ar CH}(\text{NRR}^1)\text{CH}(\text{CO}_2 \text{C}_2 \text{H}_5)_2 \xrightarrow{\text{redukcja}} \text{Ar CH}(\text{NRR}^1)(\text{CH})\text{CO}_2 \text{R}^2)_2$,

W korzystnym wykonaniu sposobu według wynalazku, ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną równomolowe ilości benzaldehydu i estru dwuetylowego kwasu malonowego oraz katalityczną ilość piperdyny w benzenie, przy czym destyluje azeotropowo wodę w czasie określonym ilością wody usuwanej przez azeotropową destylację. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, wlewa do wody i mieszaninę wodną ekstrahuje eterem. Ekstrakty eterowe przemywa się kolejno nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu i wodą. Ekstrakty suszy się i eter odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do oleistej pozostałości. Otrzymany olej destyluje się, uzyskując ester dwuetylowy kwasu benzylidenomalonowego. Ester dwuetylowy kwasu benzylidenomalonowego poddaje się przez noc reakcji z bezwodną dwumetyloaminą w eterze w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując surowy ester dwuetylowy kwasu [α -(dwumetyloamino)-benzylo]malonowego. Surowy ester dwuetylowy kwasu [α -(dwumetyloamino)-benzylo]malonowego w benzenie dodaje się do dwóch równoważników molowych bis(2-metoksyetoksy)glinowodoru sodu w benzenie podczas chłodzenia. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu nocy przy czym temperatura wzrasta do temperatury pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną rozkłada się mieszając ją w mieszaninie lodu z rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu. Otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się eterem a ekstrakt przemywa się wodą, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do oleistej substancji. Olej wprowadza się do octanu etylu i dodaje eter naftowy. Mieszaninę zatęża się utrzymując ją w stanie wrzenia na łaźni parowej. Następnie mieszaninę chłodzi się i dodaje eteru naftowego do zmętnienia mieszaniny reakcyjnej. Dalsze chłodzenie powoduje krystalizację 2-[α -(dwumetyloamino)-benzylo]propanodiolu-1,3.

Pochodną taką jak 2-[α -(N-metylo-N-benzyloamino)-benzylo]propanodiol-1,3 otrzymuje się na drodze reakcji N-metylo-N-benzyloaminy z estrem dwuetylowym kwasu benzylidenomalonowego i redukcji otrzymanego produktu do propanodiolu-1,3.

Przykład I. Wytwarzanie estrów dwuetylowych kwasu benzylidenomalonowego.

Ester dwuetylowy kwasu benzylidenomalonowego. Dwa mole, 212 g benzaldehydu, 320 g (2,0 mole) estru dwuetylowego kwasu malonowego i 10 ml piperdyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 400 ml benzenu. Teoretycznie obliczoną ilość wody zbiera się łapaczem Deana-Starka na drodze destylacji azeotropowej w ciągu około 7 godzin. Mieszaninę reakcyjną wlewa się po ochłodzeniu do wody. Następnie mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem i ekstrakt przemywa się kolejno nasyconym roztworem kwaśnego siarczanu sodu, nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodu i na zakończenie wodą. Ekstrakt suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezu i ester odparowuje się do otrzymania oleju. Olej destyluje się i frakcję o temperaturze wrzenia 140°C (0,1 mm) zbiera się, otrzymując 343 g estru dwuetylowego kwasu benzylidenomalonowego.

Przedstawione w tablicy 1 estry dwuetylowe kwasu benzylidenomalonowego wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego powyżej, stosując odpowiedni aldehyd aromatyczny.

Tablica 1

Związki o wzorze 2

R'	Temperatura wrzenia w °C (mm)	Analiza					
		Obliczono		Znaleziono			
		C	H	Cl	C	H	Cl
2-CH ₃	142 (0,7)	68,68	6,92		68,79	7,10	
3-CH ₃	138 (0,7)	68,68	6,92		68,66	7,12	
3-CH ₃ O	154 (0,7)	64,73	6,52		64,43	6,63	
4-CH ₃ O	162 (0,7)	64,73	6,52		64,60	6,49	
2-Cl	142 (0,7)	59,26	5,68		59,48	5,39	
3-Cl	150 (0,7)	59,26	5,68		59,55	5,51	
4-Cl	144 (0,7)	59,26	5,68		59,53	5,77	
2,4-Cl ₂	132 (0,05)	53,01	4,45	22,36	50,47	4,21	21,6
4-C ₆ H ₅ CH ₂ O-	210-222 (0,10)						
4-F	152 (0,05)						

Przykład II. Wytwarzanie estrów dwuetylowych podstawionego kwasu [α -(amino)benzylo]malonowego.

Ester dwuetylowy kwasu [α -(dwumetyloamino)benzylo]malonowego. Jedną setną grama (2,2 mole) bezwodnej dwumetyloaminy rozpuszcza się w 200 ml eteru i mieszaninę chłodzi się do temperatury 0°C na łaźni lodowej. Następnie 200 g (0,81 mola) eteru dwuetylowego kwasu benzyldenomalonowego w eterze wkrapla się z dużą prędkością do ochłodzonej i utrzymywanej w stanie mieszania mieszaniny reakcyjnej. Mieszaninę tę miesza się w temperaturze pokojowej, w ciągu 12 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 240 g estru dwuetylowego kwasu [α -(dwumetyloamino)benzylo]malonowego.

Estrów dwuetylowych kwasu [α -(dwumetyloamino)benzylo]malonowego nie oczyszcza się przed stosowaniem ponieważ są nietrwałe. Związki scharakteryzowane za pomocą widma magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR).

Sposobem opisanym w przykładzie II otrzymano następujące półprodukty:
 ester dwuetylowy kwasu [α -(dwumetyloamino)-2-metylobenzylo]malonowego,
 ester dwuetylowy kwasu [α -(dwumetyloamino)-2-chlorobenzylo]malonowego,
 ester dwuetylowy kwasu [α -(dwumetyloamino)-4-chlorobenzylo]malonowego,
 ester dwuetylowy kwasu [α -(dwumetyloamino)-2,4-dwuchlorobenzylo]malonowego,
 ester dwuetylowy kwasu [α -(dwumetyloamino)-3-metoksybenzylo]malonowego,
 ester dwuetylowy kwasu [α -(dwumetyloamino)-4-metoksybenzylo]malonowego,
 ester dwuetylowy kwasu [α -(dwumetyloamino)-3-benzyloksybenzylo]malonowego,
 ester dwuetylowy kwasu [α -(dwumetyloamino)-4-benzyloksybenzylo]malonowego,
 ester dwuetylowy kwasu [α -(dwumetyloamino)-4-acetoksybenzylo]malonowego,
 ester dwuetylowy kwasu [α -(dwumetyloamino)-4-fluorobenzylo]malonowego,

Przykład III. Wytwarzanie podstawionych 2-[α -(amino)benzylo]propanodioli-1,3.
 2-[α -(dwumetyloamino)benzylo]propanodiol-1,3.

450 ml (1,6 moli) bis(2-metoksyetoksy)glinowodorku sodu rozpuszcza się w 200 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę chłodzi się na łaźni lodowej. Następnie 240 g (0,81 mola) estru dwuetylowego kwasu [α -(dwumetyloamino)benzylo]malonowego rozpuszcza się w 320 ml benzenu i wkrapla do zimnej mieszaniny reakcyjnej podczas mieszania.

Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu około 12 godzin tak, aby temperatura wzrosła do temperatury pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w mieszaninie lodu i rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu. Roztopioną substancję ekstrahuje się dwukrotnie eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość wprowadza się do 100 ml octanu etylu i rozcieńcza 500 ml eteru naftowego. Roztwór zatęża się przez odparowanie na łaźni parowej i dodaje więcej eteru naftowego do zapoczątkowania zmętnienia. W celu zapoczątkowania krystalizacji mieszaninę reakcyjną chłodzi się. Otrzymuje się osiemdziesiąt pięć gramów 2-[α -(dwumetyloamino)benzylo]propanodiolu-1,3 o temperaturze topnienia około 79–80°C.

Sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie II otrzymuje się propanodiol-1,3 o wzorze 3 przedstawione w tablicy 2.

Przykład IV. Wytwarzanie 2-[α -(dwumetyloamino)-4-metylobenzylo]propanodiolu-1,3.

(A) Ester dwuetylowy kwasu (4-metylobenzylideno)malonowego.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, jedną setną grama (0,83 mola) aldehydu p-toluilowego, 133 g (0,83 mola) estru dwuetylowego kwasu malonowego i 5 ml piperydiny poddaje się reakcji w benzenie. Otrzymuje się 89 g estru dwuetylowego kwasu (4-metylobenzylideno)malonowego o temperaturze wrzenia 140°C (0,7 mm).

Analiza dla $C_{15}H_{18}O_4$

	C	H
obliczono:	68,68	6,92
znaleziono:	68,94	7,08

(B) Ester dwuetylowy kwasu [α -(dwumetyloamino)-4-metylobenzylo]malonowego.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, dwadzieścia gramów estru dwuetylowego kwasu (4-metylobenzylideno)malonowego i 100 ml bezwodnej dwumetyloaminy poddaje się reakcji w eterze do otrzymania 22 g estru dwuetylowego kwasu [α -(dwumetyloamino)-4-metylobenzylo]malonowego w postaci oleju.

(C) 2-[α -(dwumetyloamino)-4-metylobenzylo]propanodiol-1,3.

Do roztworu 28 ml (0,2 mola) bis(2-metoksyetoksy)glinowodorku sodu w postaci 70% roztworu w benzenie w 100 ml benzenu ochłodzonego na łaźni lodowej, wkrapla się 22 g (0,77 mola) estru dwuetylowego kwasu [α -(dwumetyloamino)-4-metylobenzylo]malonowego.

Tablica 2

Związki o wzorze 3

R'	Temperatura topnienia °C	Obliczono			Analiza		
		C	H	N	C	H	N
2-CH ₃	(olej)						
3-CH ₃	100	69,92	9,48	6,27	69,79	9,26	60,4
3-CH ₃ O	92	65,25	8,85	5,85	65,26	8,81	5,59
4-CH ₃ O	102	65,25	8,85	5,85	65,46	9,09	5,69
2-Cl	(olej)						
3-Cl	90	59,13	7,44	5,57	59,34	7,74	5,97
4-Cl	120	59,13	7,44	5,75	59,14	7,20	6,03
4-F	85						
2,4-Cl ₂	(olej)						
3-C ₆ H ₅ CH ₂ O-	114	72,12	8,28	4,43	72,38	8,45	4,36
4-C ₆ H ₅ CH ₂ O-	176						

Po dodaniu estru mieszaninę reakcyjną pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej i następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną rozkłada się za pomocą rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu. Fazy rozdziela się i warstwę benzenu przemywa się wodą, a następnie poddaje ekstrakcji rozcieńczonym kwasem chlorowodorowym i przemywa wodą. Z fazy benzenowej otrzymuje się sześć gramów obojętnej substancji olejowej. Kwaśny ekstrakt alkalizuje się wodorotlenkiem amonu i ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do stałej pozostałości. Substancję stałą rekrytalizuje się z mieszaniny octan etylu-heksan, otrzymując 2,7 g 2-[α -(dwumetyloamino)-4-metylobenzylo]propanodiolu-1,3 o temperaturze topnienia 125°C.

Analiza dla C₁₃H₂₁NO₂

	C	H	N
obliczono:	69,92	9,48	6,27
znaleziono:	70,08	9,55	6,05

Przykład V. Wytwarzanie 2-[α -(dwumetyloamino)-(3-pirydylo)metylo]propanodiolu-1,3.

(A) Ester dwuetylowy kwasu (3-pirydylo)metylenomalonowego.

Jedną setną grama (0,935 mola) 3-formylopirydyny, 150 g (0,935 mola) estru dwuetylowego kwasu malonowego i 5 ml piperydyny ogrzewa się przez 16 godzin w 200 ml benzenu pod chłodnicą zwrotną i destyluje azeotropowo 17 ml wody. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody i oddziela fazę benzenową. Warstwę benzenową przemywa się kolejno nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodu i wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość destyluje się, otrzymując 180 g estru dwuetylowego kwasu (3-pirydylo)metylenomalonowego o temperaturze wrzenia 143°C (0,10 mm), który scharakteryzowano widmem NMR.

(B) Ester dwuetylowy kwasu α -(dwumetyloamino)-(3-pirydylo)metylomalonowego.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, pięćdziesiąt gramów estru dwuetylowego kwasu (3-pirydylo)metylenomalonowego oraz 200 ml bezwodnej dwumetyloaminy poddaje się reakcji w 200 ml eteru. Otrzymuje się 56 g estru dwuetylowego kwasu α -(dwumetyloamino)-(3-pirydylo)metylomalonowego, który scharakteryzowano widmem NMR.

(C) 2-[α -(dwumetyloamino)-(3-pirydylo)metylo]propanodiol-1,3.

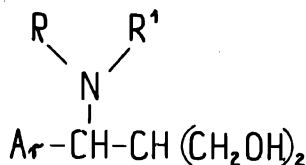
Dziewiętnaście gramów (0,5 mola) glinowodorku litu pokrywa się 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu (THF). Do zawiesiny wodoru ochłodzonego na łaźni lodowej wkrapla się sześćdziesiąt dziewięć gramów (0,24 mola) estru dwuetylowego kwasu α -(dwumetyloamino)-(3-pirydylo)metylomalonowego rozpuszczonego w 300 ml osuszonego THF. Mieszaninę reakcyjną podczas mieszania pozostawia się na noc w temperaturze

pokojuj. Następnie rozkłada się ją przez dodanie nasyconego roztworu octanu sodu i zatęża do 1/3 objętości przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Zatężoną mieszaninę zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym i ekstrahuje eterem. Kwaśną fazę wodną alkalizuje się rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu. Alkaliczną mieszaninę ekstrahuje się chloroformem. Ekstrakt chloroformu przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje otrzymując 40 g 2-[α -dwumetyloamino-(3-pirydylo)metylo]propanodiolu-1,3 o temperaturze topnienia 89–90°C.

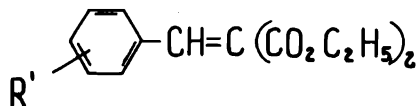
Analiza: C 62,59%. H 8,39%; N 13,05%.

Zastrzeżenie patentowe

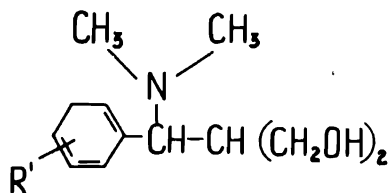
Sposób wytwarzania nowych podstawionych 2-(aminometylo)propanodiolu-1,3 o ogólnym wzorze 1, w którym R i R¹ oznaczają grupę metylową lub benzylową a Ar oznacza grupę fenylową, chlorowcofenylową, metoksyfenylową, metylofenylową, trójfluorometylofenylową, acetoksyfenylową, benzyloksyfenylową lub 3-pirydylową, z n a m i e n n y t y m, że niższy ester dwualkilowy o wzorze Ar CH = C(CO₂R²)₂, w którym R² oznacza niższą grupę alkilową a Ar ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z aminą o wzorze RR¹NH, w którym R i R¹ mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany ester dwualkilowy o wzorze AR CH(NRR¹(CH)CO₂R²)₂, w którym Ar i R² mają wyżej podane znaczenie redukuje się.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3