



Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

208 606

Int.Cl.³

3(51) C 07 C 43/205

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2444 630
(31) 317223

(22) 01.11.82
(32) 02.11.81

(44) 04.04.84
(33) US

(71) siehe (73)
(72) MELVIN, JR., LAWRENCE S., US;
(73) PFIZER INC., NEW YORK, US
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 61553/11/37/36 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-(3-BENZYLOXYPHENYL)-1,1-DIMETHYLHEPTAN

(57) Ein Verfahren zur Herstellung von 1-(3-Benzoyloxyphenyl)-1,1-dimethylheptan, einer wertvollen Zwischenstufe zur Herstellung analgetischer Mittel, das die Benzylierung von 3-Hydroxyacetophenon zu 3-Benzoyloxyacetophenon, das in 1-(3-Benzoyloxyphenyl)-1-methylheptan-1-ol über Grignard-Reaktion mit n-Hexylmagnesiumbromid umgewandelt wird, Chlorieren des Heptanols durch Umsetzen mit Chlorwasserstoff, gefolgt von einer Methylierung des so hergestellten 1-(3-Benzoyloxyphenyl)-1-chlor-1-methylheptans mit Trimethylaluminium umfaßt.

244463 0

P.C. (Ph) 6457

Verfahren zur Herstellung von 1-(3-Benzyloxyphenyl)-1,1-dimethylheptan und Zwischenstufen hierfür

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein neues und wirksames Verfahren zur Herstellung von 1-(3-Benzyloxyphenyl)-1,1-dimethylheptan, einer wertvollen Zwischenstufe für Synthesen von 2-(cyclisch und acyclisch substituierten) 5-(1,1-Dimethylheptyl)-phenolen, brauchbar als analgetische Mittel, wie in den US-Patentschriften 4 285 867 und 4 284 829, ausgegeben am 25. August 1981 bzw. 18. August 1981, beschrieben. Im einzelnen umfaßt es die Methylierung von 1-(3-Benzyloxyphenyl)-1-chlor-1-methylheptan mit Hilfe von Trimethylaluminium. Die Chlorheptan-Reaktionskomponente wird durch Chlorieren von 1-(3-Benzyloxyphenyl)-1-methylheptan-1-ol mit Chlorwasserstoff hergestellt, das seinerseits durch Umsetzen von n-Hexylmagnesiumbromid mit 3-Benzyloxyphenylacetophenon hergestellt wird, das wiederum durch Benzylieren von 3-Hydroxyacetophenon hergestellt wird.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Umsetzung von Trialkylaluminium-Verbindungen mit Chlorkohlenwasserstoffen wird von Miller in J. Org. Chem. 31, 908-

912 (1966), von Kennedy, J. Org. Chem. 35, 532 (1970) und von hier zitierten Veröffentlichungen berichtet. Miller bemerkt, daß von den Umsetzungen von Halogenkohlenwasserstoffen mit Alkylaluminiumverbindungen die Herstellung von Alkylbenzolen durch Alkylieren von (α - und β -Halogenalkyl)benzolen unter Synthese-Gesichtspunkten die vielversprechendste ist.

Bislang wurde 1-(3-Benzyloxyphenyl)-1,1-dimethylheptan aus Methyl-3-hydroxybenzoat hergestellt, wie in der US-PS 4 285 867, ausgegeben am 25. August 1981, beschrieben. Die Gesamtfolge umfaßte die Benzylierung der phenolischen Gruppe zu Methyl-3-benzyloxybenzoat, gefolgt von einer Umsetzung des Etheresters mit Methylmagnesiumjodid zu 3-Benzyloxybenzol-2-propanol. Umsetzen des so gebildeten Propanol-Derivats mit Chlorwasserstoff lieferte 2-(3-Benzyloxyphenyl)-2-chlorpropan, das dann mit n-Hexylmagnesiumbromid zu 1-(3-Benzyloxyphenyl)-1,1-dimethylheptan umgesetzt wurde.

Ziel und Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß 1-(3-Benzyloxyphenyl)-1,1-dimethylheptan leicht in viel höheren Ausbeuten als nach der bisher bekannten Synthese hergestellt werden kann. Das Verfahren, ein mehrstufiges Verfahren, umfaßt die Benzylierung von 3-Hydroxyacetophenon und die anschließende Umsetzung des Benzylethers mit n-Hexylmagnesiumbromid zu 1-(3-Benzyloxyphenyl)-1-methylheptan-1-ol. Der Alkohol wird dann mit Chlorwasserstoff behandelt, um die entsprechende Chlorverbindung zu liefern, die dann durch Umsetzen mit Trimethylaluminium zu 1-(3-Benzyloxyphenyl)-1,1-dimethylheptan methyliert wird. Das so erhaltene Produkt ist leichter zu reinigen als das nach dem herkömmlichen Verfahren hergestellte Produkt.

Das hier beschriebene und beispielhaft ausgeführte Gesamtverfahren zur Herstellung von 1-(3-Benzyloxyphenyl)-1,1-dimethylheptan umfaßt als erste Stufe die Benzylierung von 3-Hydroxyacetophenon. Die Umsetzung erfolgt durch Reaktion von 3-Hydroxy-

acetophenon und Benzylchlorid oder Benzylbromid in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von etwa 50 °C bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels in Gegenwart eines Säureakzeptors. Im allgemeinen werden das 3-Hydroxyacetophenon und das Benzylchlorid oder -bromid in äquimolaren oder annähernd äquimolaren Verhältnissen umgesetzt, d.h. von 1:1 bis 0,9:1. Unter wirtschaftlichem Gesichtspunkt wird ein geringer Überschuß an Benzylchlorid oder -bromid eingesetzt, um eine größere Ausnutzung des teureren 3-Hydroxyacetophenons zu gewährleisten. Der Säureakzeptor wird in äquimolarer Menge, bezogen auf die Menge an eingesetztem Benzylchlorid oder -bromid, verwendet. Geeignete Säureakzeptoren sind Alkalimetallcarbonate, Erdalkalimetallcarbonate und Anionenaustauscherharze, wie solche, die aus Polystyrolperlen bestehen und an deren Polymerisat $-N(C_2H_5)_2$ -Gruppen hängen.

Geeignete Lösungsmittel für die Umsetzungen sind Aceton, Methyl-ethylketon, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol und Dioxan.

Der Benzylether wird vom Reaktionsgemisch nach Standardarbeitsweisen abgetrennt und durch Vakuumdestillation gereinigt.

Die Funktion der Benzylgruppe besteht darin, die phenolische Hydroxylgruppe zu schützen. Geeignete Schutzgruppen sind solche, die bei den nachfolgenden Umsetzungen des 3-(geschützten Hydroxy)-acetophenons nicht stören und leicht wieder abspaltbar sind, um die Hydroxylgruppe wieder zu regenerieren. Repräsentative Schutzgruppen sind neben Benzyl auch Methyl, Ethyl und substituiertes Benzyl, wobei der Substituent z.B. Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen (Cl, Br, F, I) und Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.

Die genaue chemische Struktur der Schutzgruppe ist für die Erfindung unkritisch, da ihre Bedeutung in ihrem Vermögen liegt, in der beschriebenen Weise zu wirken.

244463 0 - 4 -

Die Auswahl und Identifizierung geeigneter Schutzgruppen kann vom Fachmann leicht vorgenommen werden. Die Eignung und Wirksamkeit einer Gruppe als Hydroxyschutzgruppe werden durch Einsatz einer solchen Gruppe in der oben dargestellten Reaktionsfolge bestimmt. Es sollte daher eine Gruppe sein, die leicht abspaltbar ist, um die Hydroxylgruppe wieder herzustellen. Die Benzylgruppe, eine bevorzugte Schutzgruppe, wird durch katalytische Hydrogenolyse oder Säurehydrolyse abgespalten.

Der nächste Schritt des Gesamtverfahrens umfaßt die Verlängerung der Acetylseitenkette auf die gewünschte Länge und die gleichzeitige Umwandlung der Ketogruppe der Seitenkette in eine Hydroxylgruppe. Dies geschieht bequem durch Grignard-Reaktion mit 1-n-Hexylmagnesiumbromid in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von etwa -10 bis 50 °C. Geeignete Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran, Dioxan oder Diethylether. Ein Überschuß, im allgemeinen bis zu 5%iger Überschuß, an Magnesium wird eingesetzt, um vollständigere Nutzung der Reaktionskomponente n-Hexylbromid zu gewährleisten. Das Grignard-Reagens und das Acetophenon-Derivat werden in etwa äquimolaren Verhältnissen, d.h. etwa 1,0:1,0 bis 1,10:1,0, umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann durch Behandeln mit Wasser zur Bildung des Alkohols hydrolysiert.

Das so hergestellte 1-(3-Benzoyloxyphenyl)-1-methyl-heptan-1-ol wird dann durch Umsetzung mit überschüssigem wässrigem Chlorwasserstoff in das entsprechende 1-(3-Benzoyloxyphenyl)-1-chlor-1-methylheptan umgewandelt. Die tert.-Alkoholgruppe wird glatt durch ein Chloratom ersetzt, indem einfach mit überschüssiger wässriger Salzsäure bei Raumtemperatur gerührt wird. Molverhältnisse bis zu 10 Mol HCl pro Mol Hydroxylderivat sind besonders brauchbar. Höhere Verhältnisse können angewandt werden, bieten aber keinen Vorteil. Temperaturen über oder unter Raumtemperatur sind möglich, werden aber im allgemeinen vermieden, um die Notwendigkeit zum Erwärmen oder Kühlen des Reak-

244463 0 - 5 -

tionsgemischs zu umgehen. Alternativ kann die Hydroxylgruppe durch Brom oder Jod ersetzt werden, indem an die Stelle des Chlorwasserstoffs Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff treten. Wässrige Salzsäure ist jedoch gegenüber der Verwendung anderer Halogenierungsmittel aus Gründen der Einfachheit und Wirtschaftlichkeit bevorzugt. Das Chlorderivat wird durch Extrahieren mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel gewonnen.

Das Chlorderivat wird dann durch Umsetzung mit Trimethylaluminium mit einem inerten Lösungsmittel methyliert. Repräsentative Lösungsmittel für die Reaktion sind Dichlormethan, Hexan, Xylol, Toluol, Diethylether, Cyclopentan und Methylchlorid. Die Reaktion erfolgt bei etwa -50 bis 10°C für Zeiten von etwa 15 bis 25 h. Das Chlorderivat und Trimethylaluminium werden in Molverhältnissen von 1:1 bis 1:3 umgesetzt. Das methylierte Produkt wird durch vorsichtige Hydrolyse des Reaktionsgemischs gewonnen, z.B. durch Zugabe zu Eis unter gleichzeitiger Zugabe konzentrierter Salzsäure. Das Produkt wird durch Trennen der organischen Phase vom Hydrolysegemisch und Entfernen des organischen Lösungsmittels isoliert.

Das so hergestellte 1-(3-Benzyloxyphenyl)-1,1-dimethylheptan ist eine wertvolle Zwischenstufe, insbesondere für die Synthese von Analgetika. Es wird durch Bromieren mit Brom nach bekannter Technik zu 1-(3-Benzyloxy-4-bromphenyl)-1,1-dimethylheptan, auch als (2-Benzyloxy-1-brom-4-(1,1-dimethylheptyl)-benzol bekannt, umgewandelt.

Beispiel 1

3-Benzyloxyacetophenon

Ein mechanisch gerührtes Gemisch aus 1 kg (7,35 Mol) 3-Hydroxyacetophenon, 1,035 kg (7,5 Mol) wasserfreiem Kaliumcarbonat und 0,945 kg (7,5 Mol) Benzylchlorid in 4 l Aceton wurde 24 h

244463 0 - 8 -

Sdp. 168 - 176 °C (0,4 mbar bzw. 0,3 torr)

IR (CHCl₃) 1604 und 1581 cm⁻¹

HRMS (m/e) 310,2351 (M+, ber. für C₂₂H₃₀O: 310,2289).

225,1304 (M+ - C₆H₁₃, ber. für C₁₆H₁₇O: 225,1275).

PMR (CDCl₃), δ: 0,82 (m, CH₃), 1,17 (m, CH₂), 1,23 (s, CH₃),
1,5 (m, CH₂), 5,00 (s, CH₂ und 6,6-7,5 (m, PhH).

Beispiel 4

2-Benzyloxy-1-brom-4-(1,1-dimethylheptyl)benzol

Zu einer Lösung von 42,6 g (0,134 Mol) 1-Benzyloxy-3-(1,1-dimethylheptyl)benzol und 12,2 g (0,200 Mol) t-Butylamin in 300 ml Dichlormethan von -78°C wurde eine Lösung von 27,2 g (0,151 Mol) Brom in 100 ml Dichlormethan gegeben. Das Reaktionsgemisch konnte sich dann auf 25°C erwärmen und wurde zu 500 ml gesättigter Natriumsulfitlösung und 500 ml Ether gegeben. Der organische Extrakt wurde mit zwei 500 ml-Portionen gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 500 g Kieselgel, eluiert mit 10 % Ether/Hexan, gereinigt, um 41,9 g (80 %) der Titelverbindung, ein Öl, zu ergeben.

IR (CHCl₃) 1587, 1570 und 1481 cm⁻¹

MS (m/e) 390, 388 (M+), 309, 299 und 91

PMR (CDCl₃), δ: 0,80 (m, endständiges Methyl), 1,20 (s, gem.-Dimethyl), 5,05 (s, benzylisches Methylen), 6,8 (m, ArH) und 7,35 (m, ArH und PhH).

Herstellung A

4-[2-Benzyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)phenyl]-2-butanon

Eine Lösung von 3,89 g (0,010 Mol) 1-Brom-2-benzyloxy-4-(1,1-

244463 0 - 9 -

dimethylheptyl)benzol in 15 ml Tetrahydrofuran wurde langsam zu 0,36 g (0,015 Mol) Magnesiummetall einer Teilchengröße entsprechend einer lichten Siebmaschenweite von 210 bis 177 μm (70 bis 80 mesh) gegeben. Das anfallende Gemisch wurde 20 min Rückfluß-gekocht und dann auf -10°C gekühlt. Kupfer(I)jodid (0,115 g, 0,006 Mol) wurde zugesetzt und weitere 10 min gerührt. Das anfallende Gemisch wurde langsam mit einer Lösung von 0,701 g (0,010 ml) Methylvinylketon in 5 ml Tetrahydrofuran mit solcher Geschwindigkeit versetzt, daß die Reaktionstemperatur unter 0°C gehalten werden konnte. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min länger gerührt ($T < 0^{\circ}\text{C}$) und dann zu 100 ml 1n Salzsäure und 100 g Eis gegeben. Das abgeschreckte Reaktionsgemisch wurde dreimal mit 150 ml-Portionen Ether extrahiert. Der vereinigte Etherextrakt wurde zweimal mit 100 ml-Portionen Wasser, zweimal mit 100 ml-Portionen gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingengt. Das Öl wurde säulenchromatographisch an 180 g Kieselgel, eluiert mit 20 % Ether/Cyclohexan, gereinigt, um 1,07 g (28 %) der Titelverbindung, ein Öl, zu ergeben.

PMR δ CDCl_3 ^{TMS} 0,80 (m, endständiges Seitenketten-Methyl), 1,22 (s, gem.-Dimethyl), 2,03 (s, CH_3CO), 2,72 (m, 2 Methylen), 5,00 (s, Benzylether-Methylen), 6,6-6,8 (m, ArH), 6,90 (d, $J=8$ Hz, ArH) und 7,22 (bs, PhH).

Herstellung B

4-[2-Benzoyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)phenyl]-2-butanol

Zu einer Lösung von 0,5 g (1,31 mMol) 4-[2-Benzoyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)phenyl]-2-butanon in 5 ml Methanol von -15°C wurden 50 mg (1,31 mMol) Natriumborhydrid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min gerührt und dann zu 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung/150 ml Ether gegeben. Der Etherextrakt wurde einmal mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingengt. Das Öl wurde säulenchromatographisch an 100 g Kieselgel,

244463 0 - 10 -

eluiert mit 1:1 Ether/Cyclohexan, gereinigt, um 419 mg (84 %) der Titelverbindung, ein Öl, zu ergeben.

PMR δ $\text{CDCl}_3^{\text{TMS}}$ 0,8 (m, endständiges Seitenketten-Methyl), 1,10 (d, $J=7$ Hz, Carbinol-Methyl), 1,23 (s, gem.-Dimethyl), 2,6-2,9 (m, 2 Methylene), 3,63 (Sextett, Carbinol-Methin), 5,00 (s, Benzylether-Methylen), 6,8-7,3 (m, ArH) und 7,30 (bs, PhH).

Herstellung C

4-[4-(1,1-Dimethylheptyl)-2-hydroxyphenyl]-2-butanol

Ein Gemisch aus 390 mg (1,02 mMol) 4-[2-Benzylloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)phenyl]-2-butanol, 360 mg festem Natriumbicarbonat, 100 mg 10% Pd/C und 10 ml Ethanol wurde unter Wasserstoffatmosphäre 20 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Diatomeenerde mit Ethylacetat filtriert und zu einem Öl eingengt. Das Öl wurde durch rasche Säulenchromatographie an Kieselgel, eluiert mit Ether, gereinigt, um die Titelverbindung, ein Öl, in quantitativer Ausbeute zu ergeben.

PMR δ $\text{CDCl}_3^{\text{TMS}}$ 0,85 (m, endständiges Seitenketten-Methyl), 1,25 (s, gem.-Dimethyl), 1,62 (m, C-3-Methylen), 2,6 (m, C-4-Methylen), 3,9 (m, C-2-Methin und 2 OH), 6,90 (dd, $J=8$ und 2 Hz, ArH), 6,86 (d, $J=2$ Hz, ArH) und 7,02 (d, $J=8$ Hz, ArH)

IR (CHCl₃) 3597, 3300, 1629 und 1575 cm^{-1}

MS (m/e) 292 (M⁺), 274, 233, 207 und 189.

244463 0

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 1-(3-Benzoyloxyphenyl)-1,1-dimethylheptan, gekennzeichnet dadurch, das 1-(3-Benzoyloxyphenyl)-1-chlor-1-methylheptan in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von -20°C bis 10°C mit 1 bis 3 Mol-äquivalenten Trimethylaluminium umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß das inerte Lösungsmittel Dichlormethan ist.