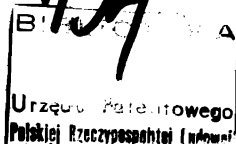


Opublikowano dnia 31 lipca 1963 r.

Cofc 9/134



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46990

Kl. 12 q, 32/21

Kl. internat. C 07 e

C. H. Boehringer Sohn^{*)}

Ingelheim, Niemiecka Republika Federalna

Sposób wytwarzania nowych aminoalkoholi

Patent trwa od dnia 13 lutego 1961 r.

Pierwszeństwo: 15 lutego 1960 r. (Niemiecka Republika Federalna)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych związków o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór lub resztę metylową, oraz ich soli.

Nowe związki otrzymuje się przez redukcję związku o wzorze 2 do związku o wzorze 3, w których to wzorach R' oznacza wodór lub łatwą do przeprowadzenia w wodór grupę, jak na przykład grupa acylowa, aralkilowa, a R ma wyżej podane znaczenie.

Redukcję przeprowadza się na drodze katalitycznej, za pomocą niklu Raney'a lub czerni palladowej; możliwa jest jednak również redukcja wodorkiem litowo-glinowym lub cynkiem i kwasem solnym.

O ile R' w wyżej podanym wzorze 3 oznacza resztę alkilową, można ją przeprowadzić w wodór za pomocą czynnika rozszczepiającego eteru, na przykład przez ogrzewanie z kwasem chlorowcowodorem; przy czym alkoholową grupę hydroksylową chroni się przez acylowanie, a rozszczepienie prowadzi za pomocą bromowodoru w bezwodnym lodowatym kwasie octowym lub w mieszaninie lodowatego kwasu octowego i bezwodnika octowego. Gdy R' w wyżej podanym wzorze 3 oznacza resztę acylową, można ją odszczepić w zwykły sposób przez traktowanie kwasami. W przypadku gdy R' i R'' oznaczają resztę aralkilową usuwa się ją przez redukcję.

Stosowane jako produkty wyjściowe, związki o ogólnym wzorze 2, mogą być otrzymywane znanymi metodami, na przykład przez podstawienie atomu chlorowca w 1-(3,5-dwualkoksylonylo)-1-keto-2-chlorowcoetanu lub — propenie grupą izopropylaminową.

^{*)} Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są: dr Otto Thomä i prof. dr Karl Zelle.

Przez redukcję dwuketozwiązku o ogólnym wzorze 4 w obecności izopropyluaminy otrzymuje się związek o wzorze 5, przy czym R i R' posiadają wyżej podane znaczenie i R' we wzorze 5 może być ewentualnie przeprowadzone w wodór, jak to jest opisane w przykładzie I.

Redukcję prowadzi się w zwykły dla tego rodzaju reakcji sposób, na przykład jako redukcję katalityczną niklem Raney'a lub czerwiącą palladową.

Przez reakcję związku o wzorze 6 z izopropylaminą o wzorze 11 lub drugorzędowymi aminami otrzymuje się związek o wzorze 3, przy czym R, R' i R'' posiadają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się na przykład w wodnoalkoholowym roztworze w temperaturze 0–100°C, korzystnie w temperaturze 10–30°C.

Wymiana R' i R'' na wodór odbywa się w sposób wyżej podany.

Przez wprowadzenie grupy izopropylowej do związków o ogólnym wzorze 7, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, które na przykład można wytwarzać przez redukcję izonitrozoketonu o ogólnym wzorze 8, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 7a lub przez odszczepienie kwasowe związku oksazolidonu-2 o ogólnym wzorze 9, otrzymuje się również związek o wzorze 7a. I w tym przypadku wymiana R' na wodór odbywa się w sposób wyżej podany.

Wprowadzenie grupy izopropylowej odbywa się znanymi metodami, na przykład przez wymianę z haloidek izopropylowym, przy czym w celu uniknięcia powstawania trzeciorzędowych zasad celowa jest reakcja produktu kondensacji benzaldehydowej związku 7 z haloidek izopropylowym. Utworzony przy tym czwartorzędowy związek o ogólnym wzorze 10 działaniem wody rozszczepia się na związek o wzorze 1 i benzaldehyd.

Możliwe jest również redukcyjne izopropylowanie przez połączenie pierwszorzędowej aminy o wzorze 7 z acetonem i katalityczną redukcją powstałej przejściowo zasady Schiffa do związku o wzorze 1.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki można rozłożyć znanymi metodami na ich optycznie czynne składniki, na przykład przez frakcjonowaną krystalizację ich soli z optycznie czynnymi kwasami, jak kwas dwubenzoił- lub dwutoluilo- α -winowy.

Nowe związki, a mianowicie, 1-(3,5-dwuhydroksyfenylo)-1-hydroksy-2-izopropylaminoetan

lub — propan odznaczają się bardzo dobrym działaniem broncholitycznym i wpływają na zaburzenia sercowe w szczególnie korzystny sposób. W stosunku do znanych podobnie zbudowanych związków, na przykład 1-(3,5-dwuhydroksyfenylo)-pochodnych odznaczają się w obu zakresach wskazań lepszą przyswajalnością i długotrwałością działania. Przy podawaniu doustnym są lepiej resorbowane i łatwiejsze do dozowania. Posiadają przy tym większą stabilność, dlatego są trwalsze przy otrzymywaniu, jak również lepiej się przechowują, wreszcie łatwiej dają się przyrządzić w stanie gotowym do użytku.

Nowe związki stosuje się przede wszystkim w postaci ich soli z anionami farmaceutycznie dopuszczalnymi; mogą być jednak również stosowane jako wolne zasady, na przykład w postaci zawiesiny olejowej.

Przykład I. Siarczan 1-(3,5-dwuhydroksyfenylo)-1-hydroksy-2-izopropylaminoetanu.

59 g 1-(3,5-dwuhydroksy)-fenylo-2-izopropylaminoetanu (zasady) rozpuszcza się w 590 ml metanolu i uwodarnia w obecności około 80 g niklu Raney'a w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 5 atm. Pochłanianie wodoru ustaje po kilku minutach. Po odsączeniu katalizatora do przesączu dodaje się obliczoną ilość 20%owego alkoholowego roztworu kwasu siarkowego. Wytrąconą krystalizującą sól odsącza się i przemycza alkoholem. W celu oczyszczenia rozpuszcza się siarczan w wodzie i przesącza przez wolny od żelaza węgiel. Następnie przesącz odparowuje się w próżni i pozostałość roztwarza w alkoholu. Wykrystalizowujący po krótkim staniu osad odsącza się i przemycza alkoholem. Po przekrystalizowaniu z 90%owego alkoholu otrzymuje się 61 g (83,2% wydajności teoretycznej) siarczanu 1-(3,5-dwuhydroksyfenylo)-2-izopropylaminoetanolu, o temperaturze topnienia 202–203°C. W celu otrzymania wolnej zasady substancję rozpuszcza się w małej ilości wody i zobojętnia roztworem amoniaku. Po krótkim staniu wytrącający się krystaliczny osad odsącza się i przemycza wodą. Temperatura topnienia wolnej zasady 100°C.

Przykład II. Bromowodorek 1-(3,5-dwuhydroksyfenylo)-1-hydroksy-2-izopropylaminoetanu.

a) 3,5-dwumetoksyfenylogliksal

11,2 g dwutlenku selenu rozpuszcza się w temperaturze 50–60°C w 60 ml dioksanu i 2 ml wody. Następnie dodaje się 18 g 3,5-dwumetoksyacetofenonu i mieszaninę ogrzewa w ciągu

8 godzin na łaźni wodnej w temperaturze 100°C , pozostawia przez noc w temperaturze pokojowej, po czym wytrącony selen odsącza się, przesącza przez węgiel i zagęszcza w próżni. Pozostałość zalewa się wodą i miesza od czasu do czasu, aż początkowo brunatny olej przekrystalizuje. Ponownie przekrystalizowuje się go z mieszaniny dioksanu i eteru naftowego. Temperatura topnienia = 92°C , wydajność 16,0 g = 75% teoretycznej.

b) Chlorowodorek 1-(3,5-dwumetoksyfenylo)-1-hydroksy-2-izopropylaminoetanu.

2 g 3,5-dwumetoksyfenylogliksalu i 7 g izopropylaminy w 80 ml metanolu utrzymuje się w ciągu 1/2 godziny w temperaturze $45\text{--}50^{\circ}\text{C}$, a następnie w normalnych warunkach uwodarnia się za pomocą niklu Raney'a. Zostają pochłonięte prawie 2 mole H_2 . Po odsączeniu katalizatora destyluje się w próżni i pozostałość rozpuszcza w eterze. Chlorowodorek wytrąca się eterowym roztworem HCl i przekrystalizowuje z mieszaniny metyloetyloketonu i eteru. Wydajność 1,7 g = 65,5% teoretycznej. Temperatura topnienia = 146°C .

c) Bromowodorek 1-(3,5-dwuhydroksyfenylo)-1-hydroksy-2-izopropylaminoetanu.

7 g chlorowodoru 1-(3,5-dwumetoksyfenylo)-1-hydroksy-2-izopropylaminoetanu i 70 ml bezwodnika octowego ogrzewa się w ciągu 1 godziny na łaźni olejowej pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia i dodaje powoli chłodząc w temperaturze 20°C , 25 ml 66%-owego HBr . Następnie ponownie ogrzewa się w ciągu 1 godziny na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną (temperatura wewnątrz 105°C). Oziębia się i ponownie mieszając w temperaturze 20°C dodaje powoli najpierw 70 ml bezwodnika octowego, a następnie 25 ml 66%-owego HBr . W dalszym ciągu ogrzewa się jeszcze do wrzenia w ciągu 1 godziny na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną (temperatura wewnątrz 105°C). Z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się następnie w próżni kwas. Do pozostałości dodaje się 100 ml 5%-owego HBr i utrzymuje w ciągu 1 godziny na wrzącej łaźni wodnej. Po dodaniu węgla przesącza się i przesącz zagęszcza w próżni. Pozostałość krystalizuje w lodowatym kwasie octowym po zaszczepieniu kryształkiem; lodowaty kwas octowy odsącza się, i w dalszym ciągu przemywa mieszaniną aceton/eter (1:1). Po odparowaniu ługów macierzystych zachodzi jeszcze ponowna krystalizacja. W celu przekrystalizowania, substancję rozpuszcza się na gorąco w małej ilości n-bu-

tanolu, przesącza przez węgiel i następnie wytrąca powoli eterem. Wydajność 3,5 g = 62,8% teoretycznej. Temperatura topnienia bromowodoru 184°C .

Przykład III. Bromowodorek 1-(3,5-dwuhydroksyfenylo)-1-hydroksy-2-izopropylaminoetanu.

a) 1-(3,4-dwumetoksyfenylo)-1-hydroksy-2-bromoetan

50,5 g 3,5-dwumetoksy- ω -bromoacetofenonu, 128 g izopropylanu glinu i 526 g izopropanolu ogrzewa się w ciągu 3 1/2 godziny, mieszając, pod chłodnicą zwrotną; izopropanol w dalszym ciągu oddestylowuje się i do pozostałości dodaje 200 ml wody. Roztwór wody wyklóca się z eterem, fazę eterową suszy i destyluje. Otrzymuje się 30 g = 59,5% teorii, o temperaturze wrzenia $143^{\circ}\text{C}/0,1\text{ mm}$.

b) tlenek 3,5-dwumetoksyfenyloetylenu

Mieszaninę 28,5 g 1-(3,5-dwumetoksyfenylo)-hydroksy-2-bromoetanu, 8,95 g KOH w 75 ml alkoholu i 50 ml alkoholu miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 500 ml H_2O i epoksyd wytrząsa z eterem. Roztwór eterowy przemywa się trzy razy wodą, suszy węglanem potasowym i destyluje. Wydajność 16 g = 81,5% teorii, temperatura wrzenia $112\text{--}114^{\circ}\text{C}/0,5\text{ mm}$.

c) Chlorowodorek 1-(3,5-dwumetoksyfenylo)-1-hydroksy-2-izopropylaminoetanu.

5 g tlenku 3,5-dwumetoksyfenyloetylenu, 9,9 g izopropylaminy i 100 ml alkoholu ogrzewa się w ciągu 5 godzin w autoklawie w temperaturze 70°C i zagęszcza. Pozostałość rozpuszcza się w metanolu i wytrąca eterowym roztworem HCl . Oczyszczanie z mieszaniny metanolu i eteru. Wydajność 5,1 g = 66,5% teorii, temperatura topnienia 147°C .

d) Dalsza przeróbka do bromowodoru 1-(dwuhydroksyfenylo)-1-hydroksy-2-izopropylaminoetanu odbywa się jak podano w przykładzie IIc.

Przykład IV. Rozszczepienie optyczne 1-(3,5-dwuhydroksyfenylo)-1-hydroksy-2-izopropylaminoetanu.

95 g kwasu dwu-p-toluenowinowego ogrzewa się z 52,3 g racemicznej zasady w 400 ml 50%-owego izopropanolu w ciągu 1/2 godziny pod chłodnicą zwrotną, aż do wyklarowania roztworu, a następnie poddaje się krystalizacji. Otrzymuje się 92 g produktu, o temperaturze topnienia = $163\text{--}164^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D = -89,6^\circ$ (5% metanolu).

Produkt ten tak długo przekrystalizowuje się z 50%-owego izopropanolu, aż skręcalność i temperatura topnienia będą stałe, co zachodzi przeważnie po 3-krotnym przekrystalizowaniu $[\alpha]_D = 73,6^\circ$; temperatura topnienia = $163-166^\circ \text{C}$.

32,5 g tej soli kwasu dwu-p-toluenowinowego rozpuszcza się ogrzewając w 150 ml etanolu, dodaje się 32 ml 21%-owego etanolowego roztworu kwasu solnego i zadaje 700 ml eteru. Przez ponowne rozpuszczenie i wytrącenie eterem otrzymuje się chlorowodnian (+)-1-(3,5-dwuhydroksyfenilo)-1-oksy-2-izopropiloaminoetanu, o temperaturze topnienia $212-213^\circ \text{C}$ i $[\alpha]_D = +45,2^\circ$ (5% w metanolu).

Ługi macierzyste po pierwszej krystalizacji odparowuje się do suchości i otrzymuje 45 g krystalicznego produktu o $[\alpha]_D = -112^\circ$ (5% w metanolu). W analogiczny sposób jak składnik prawoskrętny otrzymuje się chlorowodnian, temperatura topnienia = 212°C , $[\alpha]_D = -45^\circ$ (5% w metanolu).

Przykład V. Chlorowodorek 1-(3,5-dwuhydroksyfenilo)-1-hydroksy-2-izopropiloaminopropanu.

a) Chlorowodorek 1-(3,5-dwumetoksyfenilo)-1-keto-2-izopropiloaminopropanu.

39 g 3,5 dwumetoksypropionofenonu rozpuszcza się w 400 ml eteru i w temperaturze -10°C dodaje kroplami mieszając 10,2 ml bromu. Eter oddziela się w próżni i do pozostałości dodaje roztwór 30 g izopropiloaminy w 100 ml benzenu i ogrzewa 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Następnie wydzieloną sól odsacza się i roztwór benzenowy dwukrotnie wyklóca z wodą. Po wysuszeniu siarczanem sodowym dodaje się eterowego roztworu HCl, przy czym wytrąca się chlorowodorek 1-(3,5-dwumetoksyfenilo)-1-keto-2-izopropiloaminopropanu, który przekrystalizowuje się z metanolu.

Wydajność 27,5 g = 48% teoretycznej, temperatura topnienia = 232°C .

b) Bromowodorek 1-(3,5-dwuhydroksyfenilo)-1-keto-2-izopropiloaminopropanu.

32 g chlorowodoru 1-(3,5-dwumetoksyfenilo)-1-keto-2-izopropiloaminopropanu ogrzewa się z 320 ml 48%-owego roztworu HBr w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór reakcyjny traktuje się węglem aktywnym i rozpuszczalnik wydziela w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolu. Wydaj-

ność 23 g = 66% teoretycznej, temperatura topnienia 201°C .

c) Chlorowodorek 1-(3,5-dwuhydroksyfenilo)-1-hydroksy-2-izopropiloaminopropanu.

10 g bromowodoru 1-(3,5-dwuhydroksyfenilo)-1-keto-2-izopropiloaminopropanu rozpuszcza się w 100 ml metanolu i uwodarnia katalitycznie pod normalnym ciśnieniem w obecności niklu Raney'a. Po zakończeniu pochłaniania wodoru rozpuszczalnik usuwa się w próżni, pozostałość roztwarza w wodzie i przez dodatek wodnego roztworu amoniaku wytrąca 1-(3,5-dwuhydroksyfenilo)-1-hydroksy-2-izopropiloaminopropan w postaci wolnej zasady, temperatura topnienia $144-145^\circ \text{C}$.

Wolną zasadę rozpuszcza się w niewielkiej ilości etanolu i przez dodanie eterowego roztworu HCl wytrąca się chlorowodorek 1-(3,5-dwuhydroksyfenilo)-1-hydroksy-2-izopropiloaminopropanu, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze $217-218^\circ \text{C}$. Wydajność 6,4 g = 75% teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych aminoalkoholi o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór lub resztę metylową, znamieny tym, że związek o wzorze 2, w którym R' oznacza wodór lub dającą się łatwo przeprowadzić w wodór grupę, jak na przykład grupę acylową, aralkilową lub alkilową, a R'' wodór lub resztę aralkilową oraz R posiada wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji, po czym reszty R' i R'' ewentualnie zamienia się na wodór i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza w odpowiednie sole.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że prowadzi się redukcję katalityczną za pomocą niklu Raney'a lub czerni palladowej lub wodoru litowo-glinowego albo za pomocą cynku i kwasu solnego.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, otrzymywania związków o ogólnym wzorze 1, znamienna tym, że związek dwuketo o ogólnym wzorze 4 redukuje się w obecności izopropiloaminy i ewentualnie resztę R' zamienia się następnie na wodór.
4. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że redukcję prowadzi się na drodze katalitycznej za pomocą niklu Raney'a lub czerni palladowej.

dmiana sposobu według zastrz. 1, otrzymywania związków o ogólnym wzorze 1, zamienna tym, że związek o wzorze 6, którym R i R' posiadają wyżej podane naczenie, wprowadza się w reakcję ze azkiem o wzorze 11, w którym R" ma yżej podane znaczenie.

sposób według zastrz. 5, zamienny tym, że reakcję prowadzi się w temperaturze pomiędzy 0—100°C, przede wszystkim 10—30°C w roztworze wodno-alkoholowym.

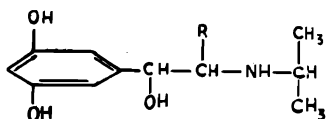
Odmiana sposobu według zastrz. 1, zamienna tym, że do związków o wzorze 7 wprowadza się grupę izopropylową.

Sposób według zastrz. 7, zamienny tym, że wprowadzenie grupy izopropylowej prowadzi się za pomocą reakcji z haloidkami izopropylowymi, korzystnie z produktem kondensacji benzaldehydu o wzorze 7, przy

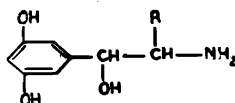
czym powstający przejściowo związek o wzorze 10 rozszczepia się działaniem wody na benzaldehyd i związek o wzorze 1.

9. Sposób według zastrz. 7, zamienny tym, że wprowadzenie grupy izopropylowej prowadzi się przez reakcję aminy o wzorze 7 z acetonem i katalityczną redukcję tworzącej się przejściowo zasady Schiffa.
10. Sposób według zastrz. 1—9, zamienny tym, że otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w ich sole.
11. Sposób według zastrz. 1—10, zamienny tym, że otrzymane związki rozkłada się ewentualnie na ich optycznie czynne składniki.

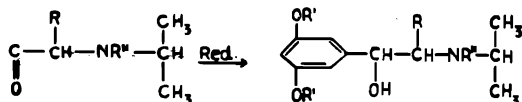
C. H. Boehringer Sohn
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



Wzór 1

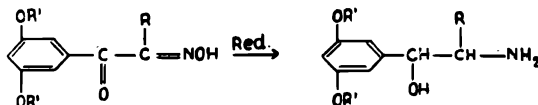


Wzór 7



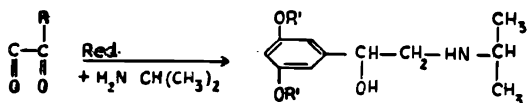
Wzór 2

Wzór 3



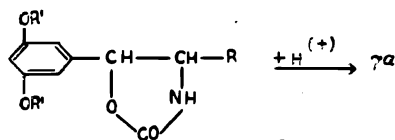
Wzór 8

Wzór 7a

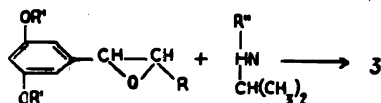


Wzór 4

Wzór 5

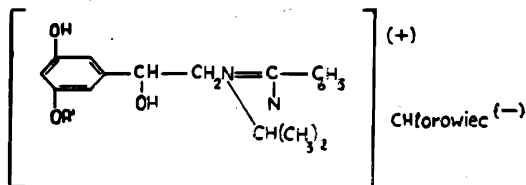


Wzór 9



Wzór 6

Wzór 11



Wzór 10