



Patent dodatkowy
do patentu

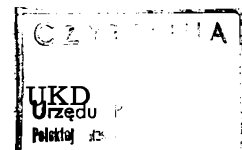
Zgłoszono: 04.VI.1966 (P 114 945)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 23.III.1968

Kl. 12^a q, 1/01

MKP C 07 c, 87/28



Twórca wynalazku: doc. dr Andrzej Łukasiewicz

Właściciel patentu: Instytut Badań Jądrowych, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych III-rzędowych (aminoalkilo)-amin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych III-rzędowych (aminoalkilo)-amin o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, Ar oznacza resztę aromatyczną, n jest równe lub większe od dwóch, a NRR^1 jest resztą dwualkiloaminy lub cyklicznej (heterocyklicznej) aminy II-rzędowej, jak piperolidyna, piperidyna lub morfolina. Związki te wykazują działanie biologiczne.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się na drodze reakcji iminy o wzorze 2, w którym Ar, n i NRR^1 mają wyżej podane znaczenie, z kwasem tróchlorooctowym lub trójbromooctowym w ilości dwóch lub więcej moli na mol iminy w środowisku organicznego rozpuszczalnika

Przebieg reakcji ilustruje schemat 1.

Równolegle z główną reakcją zachodzi dekarboksylacja kwasu tróchlorooctowego.

Według odmiany sposobu według wynalazku kwas tróchlorooctowy można częściowo zastąpić innym kwasem organicznym. I tak 1—2 mole kwasu tróchlorooctowego można zastąpić np. kwasem dwuchlorooctowym lub p-toluenosulfonowym, co pozwala zmniejszyć ilość kwasu tróchlorooctowego do 1—2 moli na mol iminy.

Reakcję prowadzi się korzystnie przez wkraplanie benzenowego lub toluenowego roztworu kwasu tróchlorooctowego lub trójbromooctowego do mieszaniny iminy z 1—2 molami kwasu tróchlorooctowego lub innego kwasu organicznego w

2

benzenie lub toluenie, w podwyższonej temperaturze. Po dodaniu kwasu tróchlorooctowego mieszaninę reakcyjną ogrzewa się, dopóki nie przestanie się wydzielać CO_2 . Z ochłodzonej mieszaniny poreakcyjnej ekstrahuje się produkt reakcji rozcieńczonym (np. 2N) kwasem solnym, warstwę kwasową alkalizuje się, a wydzieloną aminę ekstrahuje się organicznym rozpuszczalnikiem, z którego wytrąca się dwuchlorowodorek aminy o wzorze 1 przez wprowadzenie nadmiaru chlorowodoru. Korzystnie jest wytrącać dwuchlorowodorek aminy z mieszaniny alkoholu z mniej polarnym rozpuszczalnikiem.

Wyjściową iminę o wzorze 1 otrzymuje się przez ogrzewanie aminy o wzorze $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NRR}^1$, w którym n i NRR^1 mają znaczenie wyżej podane, z aldehydem aromatycznym (ArCHO). Reakcję prowadzi się w środowisku benzenu lub toluenu, usuwając azeotropowo wodę. Iminę otrzymaną w postaci roztworu stosować można do reakcji z kwasem tróchlorooctowym bez jej uprzedniego wyodrębniania. Wytworzone sposobem według wynalazku III-rzędowe $\text{N}-[\text{N}'-(\alpha\text{-arylo-}\beta, \beta, \beta\text{-tróchlorooctylo})\text{aminoalkilo}]\text{-aminy}$ wykazują działanie przeciwnowotworowe i przeciwwirusowe. Mogą także służyć jako półprodukty do dalszych syntez związków biologicznie czynnych.

Przykład I. Dwuchlorowodorek $\text{N}-[\text{N}'-(\alpha\text{-fenylo-}\beta, \beta, \beta\text{-tróchlorooctylo})\text{-amino-etylo}]\text{-N, N-dwuetyloaminy}$.

Aldehyd benzoesowy (2,1 g — 20 mmoli) ogrzewa się w benzenie z 2,3 g (20 mmoli) N-aminoetylo-N, N-dwuetyloaminy. Po usunięciu wody reakcyjnej przy użyciu nasadki azeotropowej, chłodzi się roztwór do temperatury około 30° i dodaje 6,4 g (40 mmoli) kwasu trójchlorowcooctowego, następnie mieszaninę ogrzewa się do temperatury 60° i wkrapla benzenowy roztwór 3,4 g CCl_3COOH , podnosząc stopniowo temperaturę do 75°. Po wdropleniu kwasu mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 75°, dopóki nie przestanie wydzieląć się CO_2 . Po ochłodzeniu do temperatury otoczenia roztwór poreakcyjny wytrząsa się z 2N kwasem solnym (30 ml), warstwę kwaśną po oddzieleniu alkalizuje, a wytrącony olej ekstrahuje eterem. Po wysuszeniu eterowego roztworu dodaje się w nadmiarze eterowy roztwór chlorowodoru i odsąca wytrącony osad (5,8 g). Produkt rozpuszcza się w 95% etanolu i ponownie wytrąca przez dodanie eteru z chlorowodorem. Otrzymany w ten sposób dwuchlorowodorek N-[N'-(α -fenylo- β , β , β -trójchloroetylo)-aminoetylo]-N, N-dwuetyloaminy po wysuszeniu w temperaturze pokojowej (pod zmniejszonym ciśnieniem) topi się w temperaturze 170—175° z rozkładem.

Analiza: znaleziono C-42,45%, H-5,75%, N-7,25%; obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}_5$ — C-42,4%, H-5,8%, N-7,05%.

Przykład II. Dwuchlorowodorek N-[N'-(α -fenylo- β , β , β -trójchloroetylo)-aminopropilo]-N, N-dwuetyloaminy.

Aldehyd benzoesowy (2,1 g) ogrzewa się w benzeniu z N-aminopropilo-N, N-dwuetyloaminą (2,6 g). Po usunięciu wody reakcyjnej do otrzymanego roztworu iminy dodaje się 3,4 g kwasu trójchlorowcooctowego w temperaturze około 40°, następnie podwyższając stopniowo temperaturę do 60° wkrapla się benzenowy roztwór 6,8 g kwasu trójchlorooctowego. Po wdropleniu kwasu ogrzewa się mieszaninę, dopóki nie przestaje się wydzieląć CO_2 . Postępując jak w przykładzie I otrzymuje się 5,5 g dwuchlorowodoru N-[N'-(α -fenylo- β , β , β -trójchloroetylo)-aminopropilo]-N, N-dwuetyloaminy, który po wytrąceniu eterem z alkoholu topi się w temperaturze 175—178° z rozkładem i zawiera wodę krystalizacyjną.

Analiza: znaleziono C-42,3%, H-6,3%, N-6,6%; obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ — C-42,05%, H-6,3%, N-6,55%.

Przy szybkiej krystalizacji z alkoholu może wytrącić się odmiana krystaliczna o dwóch temperaturach topnienia: produkt topi się w temperaturze około 140°, następnie krzepnie i ponownie topi się w temperaturze powyżej 170° z rozkładem.

Przykład III. Do benzenowego roztworu iminy, przyrządzonej z ilości substratów jak wyżej, dodaje się w temperaturze pokojowej 4,2 g (20 mmoli) kwasu dwubromooctowego, następnie w temperaturze 50—60° wkrapla się 6,8 g kwasu trój-

chlorooctowego. Postępując następnie jak w przykładzie II otrzymuje się 5,2 g dwuchlorowodoru N-[N'-(α -fenylo- β , β , β -trójchloroetylo)-aminopropilo]-N, N-dwuetyloaminy.

Analiza: znaleziono C-42,25%, H-6,1%, N-6,5%.

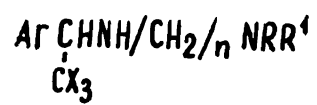
Przykład IV. Do benzenowego roztworu iminy (z ilości substratów jak wyżej) dodaje się 6,0 g (40 mmoli) kwasu p-toluenosulfonowego, następnie w temperaturze 70°—75° wkrapla się 3,4 g kwasu trójchlorooctowego. Otrzymuje się 3,6 g dwuchlorowodoru N-[N'-(α -fenylo- β , β , β -trójchloroetylo)-aminopropilo]-N, N-dwuetyloaminy. Analiza: znaleziono C-41,85%, H-6,5%, N-6,8%.

Przykład V. Dwuchlorowodorek N-[N'-(α -p-metoksyfenylo- β , β , β -trójchloroetylo)-aminoetylo]-morfoliny.

Aldehyd anyżowy (2,7 g — 20 mmoli) ogrzewa się w benzeniu z 2,6 g N-aminoetylomorfoliny. Po usunięciu wody reakcyjnej dodaje się 3,4 g kwasu trójchlorowcooctowego w temperaturze poniżej 40°, następnie podwyższa się temperaturę do 50° i pozwoli wkrapla benzenowy roztwór 3,4 g CCl_3COOH , podnosząc stopniowo temperaturę do 60—65°. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w temperaturze 60—65°, dopóki nie przestanie się wydzieląć CO_2 (około 2 godzin). Postępując dalej jak w poprzednich przykładach otrzymuje się 3,9 g dwuchlorowodoru N-[N'-(α -p-metoksyfenylo- β , β , β -trójchloroetylo)-aminoetylo]-morfoliny, który po wytrąceniu z alkoholu topi się w temperaturze 182,5°—184° (z rozkładem) i wysuszony w temperaturze pokojowej zawiera wodę krystalizacyjną. Analiza: znaleziono C-39,8%, H-5,55%, N-6,3%; obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ONCl}_5 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ — C-39,9%, H-5,75%, N-6,2%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych III-rzędowych (aminoalkilo)-amin o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, Ar oznacza resztę aromatyczną, n jest równe lub większe od 2, a NRR¹ oznacza resztę dwualkiloaminy lub cyklicznej aminy II-rzędowej jak piroldyna, piperidyna lub morfolina **znamienny tym**, że iminę o wzorze 2, w którym Ar, n i NRR¹ mają znacznie wyżej podane, poddaje się reakcji z kwasem trójchlorooctowym lub trójbromooctowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na 1 mol iminy o wzorze 2 stosuje się dwa lub więcej moli kwasu trójchlorowcooctowego.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że na iminę o wzorze 2 działa się mieszaniną kwasów organicznych zawierającą w stosunku do 1 mola iminy 1—2 mole kwasu trójchlorowcooctowego oraz 1—2 mole innego kwasu organicznego.



Wzór 1



Wzór 2



SCHEMAT 1