



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 10.XI.1964 (P 106 219)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.XI.1968

Kl. 12 p, 5

MKP C 07 d

44100

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych amin

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych heterocyklicznych amin o działaniu grzybobójczym i ich soli z kwasami ewentualnie ich soli czwartorzędowych.

Stwierdzono, że heterocykliczne aminy o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza resztę alkilową o 6—14 atomów węgla, chlorowcoalkilową, polialkilenooksylową, aralkilową lub resztę alkilaminową, benzyloaminową, resztę cyklopentylową, cykloheptylową, cyklooktylową, cyklodecylową lub grupę o wzorze $-(CH_2)_y-NH-R_1$ w którym R_1 oznacza resztę alkilową o 6 do 8 atomów węgla lub resztę aryłową podstawioną chlorowcem, a y oznacza liczbę od 1 do 6, zaś n oznacza całkowitą liczbę od 3 do 13, przy czym n w granicach 3—7 dotyczy atomów węgla jako członów pierścienia, jak również ich sole z kwasami organicznymi i nieorganicznymi, jak też ich czwartorzędowe sole wykazują działanie grzybobójcze.

Według wynalazku nowe aminy wytwarza się jeśli związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 oznacza resztę alkilową o 1—3 atomach węgla, A oznacza tlen lub siarkę a n jest liczbą całkowitą od 3 do 13, przy czym jednak n w granicach 3—7 dotyczy atomów węgla jako członów pierścienia, poddaje się reakcji z pierwszorzędową aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie w równomolowych ilościach, ewentualnie w obecności organicznego rozpuszczalnika i trzeciorzędowej aminy jako katalizatora.

2

Jako rozpuszczalniki można stosować, na przykład aromatyczne węglowodory, alkohole, estry, ketony, etery i tak dalej. Jako trzeciorzędowe aminy stosuje się, na przykład pirydynę, trójmetyloaminę, trójetyloaminę, trójetanoloaminę i tak dalej. W czasie reakcji zostaje odszczepiona reszta AR_2 z utworzeniem alkoholu lub merkaptanu.

Pod pojęciem „sole” rozumie się sole nieorganicznych i organicznych kwasów oraz sole czwartorzędowe. Sole organicznych i nieorganicznych kwasów i związków o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się przez reakcję związków o wyżej podanych wzorach ze stechiometrycznymi ilościami nieorganicznych lub organicznych kwasów, takich jak na przykład kwas solny, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas mrówkowy, kwas octowy, kwas propionowy, kwas sorbinowy, kwas szczawiowy, kwas bursztynowy, kwas ftalowy, kwas p-toluenosulfonowy ewentualnie w obecności obojętnych organicznych rozpuszczalników lub wody. Czwartorzędowe sole otrzymuje się przez reakcję stechiometrycznych ilości związków o wzorze 1 lub 2 ze zwykle stosowanymi środkami czwartorzędowymi, jak na przykład ze zdolnym do reakcji estrem kwasu siarkowego lub toluenosulfonowego lub ze zdolną do reakcji pochodną alkoholu, jak na przykład z jodkiem metylu, bromkiem butylu, chlorem benzylu.

Reakcję można ewentualnie prowadzić w obec-

ności organicznego, obojętnego rozpuszczalnika, na przykład benzenu lub w obecności wody.

Pod określeniem człon o wzorze $-C_nH_{2n}$ -we wzorze ogólnym 1 rozumieć należy ewentualnie podstawioną przez rozgałęzioną lub o łańcuchu prostym resztę alkilową lub resztę alkilenową o 3—13 atomach węgla, przy czym 3—7 atomów węgla tej reszty alkilenowej należy do układu pierścieniowego.

Reszty alkilowe oznaczone symbolami R, R₁, są resztami, alkilowymi o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, które mogą być ewentualnie podstawione przez niższe grupy alkoksylowe lub alkilotio, każda o 1—4 atomach węgla, oraz przez atomy chlorowca, takiego jak na przykład chlor lub brom. Podstawioną resztę aryłową R i ewentualnie podstawionymi resztami aralkilowymi R, R₁ są na przykład reszta fenyloetylowa, fenylopropylova i izobutylobenzylova, które mogą być podstawione przez atomy chlorowca.

Związkami o wzorze ogólnym 2 są na przykład eter o-metylo-, o-etylo-, o-propyloaktylowy, ester metylowy 4-III-rzęd. butylo-, 4-amilo-, 4-III-rzęd. butylo-6-metylo- i 4,6-dwuizopropylkaprolaktamu jak i odpowiednie tioetery postaci laktymowej α -pirolidonu, α -piperidonu, kaprolaktamu, enatolaktamu, kaprylaktamu.

Jako aminy o wzorze 3 wchodzi w grę: n-heksyloamina, oktyloamina, decyloamina, undecyloamina, lauryloamina, trójdecyloamina, mirystyloamina, polichlorooktyloamina, polichlorolauryloamina, benzyloamina, β -fenyloetyloamina, γ -fenylopropyloamina, α -metylobenzyloamina, α -izobutylobenzyloamina, γ -metoksypropyloamina, γ -etoksypropyloamina, γ - (polietoksy) - propyloamina, 1,3-dwuaminopropan, 1,6-dwuaminoheksan, N-heksylo-1,2-dwuaminoetan, N-oktylo-1,2-dwuaminoetan, N-dodecylo-1,2-dwuaminoetan, N-oktylo-1,3-dwuaminopropan, N-heksylo-1,2-dwuaminocykloheksan, N-fenilo-1,3-dwuaminopropan, N-o-, N-m-, N-p-chloro-fenilo-1,3-dwuaminopropan.

Następujące przykłady wyjaśniają sposób wytwarzania według wynalazku nowych związków. Części podawane są w częściach wagowych, które

mają się do części objętościowych jak g do cm³. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 12,7 części 0-metylokaprolaktamu, 18,5 części n-dodecyloaminy, 200 części objętościowych etanolu i 1,0 część trójetyloaminy ogrzewa się w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Większą część etanolu odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w eterze i przemysła wodą. Po odparowaniu eteru otrzymaną 7-dodecyloamino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepinę przekrystalizowuje się z eteru naftowego. Temperatura topnienia 53—54°. Przez rozpuszczenie w stechiometrycznych ilościach rozcieńczonego kwasu solnego otrzymuje się chlorowodorek o temperaturze topnienia 148—149° (z wody lub acetonu przekrystalizowany).

Przykład II. 14,3 części 2-metylotio-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepiny, 200 części objętościowych benzenu, 18,6 części lauryloaminy i 1 część trójetyloaminy ogrzewa się 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Roztwór zateża się w próżni i pozostałość przekrystalizowuje z eteru naftowego. Otrzymuje się 7-lauryloamino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepinę o temperaturze topnienia 52—54°. Analogicznie jak w przykładzie I wytworzony chlorowodorek topnieje w temperaturze 149—150°.

28 części 7-lauryloamino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepiny rozpuszcza się w 100 częściach absolutnego benzenu. Do otrzymanego roztworu wkrapla się w temperaturze 20° 13 części siarczanu dwumetylu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Następnie rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość w postaci gęstego, nie dającego się destylować oleju stanowi czwartorzędową sól 7-lauryloamino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepiny.

W analogiczny sposób otrzymuje się 7-lauryloamino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepiny i siarczanu dwumetylu lub bromku n-butyłu odpowiednią olejową, nie dającą się destylować czwartorzędową sól. W sposób opisany w poprzednich przykładach ze stechiometrycznych ilości związków o wzorze ogólnym 2 i związków o wzorze ogólnym 3 otrzymuje się nowe związki o wzorze ogólnym 1, zebrane w następującej tablicy:

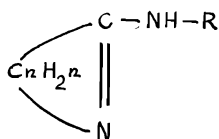
Nr	n	R	Temperatura topnienia lub wrzenia	sól
1	7	-C ₆ H ₁₃	121—126°/0,1 mm	chlorowodorek: 146—147° chlorowodorek: 152—154° siarczan dwumetylowy: olej chlorowodorek: 148—149° azotan: 71—72° mrówczan: olej octan: olej propianian: olej sorbinian: olej laurynian: olej szczawian: 87—90°
2	7	-C ₈ H ₁₇	113—114°/0,005 mm	
3	7	-C ₁₀ H ₂₁	146—149°/0,1 mm	
4	7	-C ₁₂ H ₂₅	150°/0,001 mm	
5	7	-C ₁₄ H ₂₉	54—56° (aceton)	
6	5	-C ₆ H ₁₃	105—109°/0,002 mm	
7	5	-C ₈ H ₁₇	110—117°/0,01 mm	
8	5	-C ₈ H ₁₇		
9	5	-C ₁₂ H ₂₅	53—54° (eter naftowy)	
10	5	-C ₁₂ H ₂₅		
11				
12				
13				
14				
15				
16				

Nr	n	R	Temperatura topnienia lub wrzenia	sól
17				bursztynian: 85—87°
18				ftalan: 77—78°
19				p-toluenosulfonian:
20				olej
21				siarczan dwumetylowy:
22				olej
23				siarczan dwuetylowy:
24				olej
25				bromek n-butylu: olej
26	5	-C ₁₄ H ₂₉	56—58° (aceton)	
27	5	-CH ₂ C ₆ H ₅	76—77°	
28	5	-CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅	120—121°/0,001 mm	
29	5	wzór 4	106—107° (aceton)	
30	5	-C ₈ H ₁₇ -Cl _{17-z}	olej	
31	5	wzór 5	142—147°/0,01 mm	
32	5	-C ₂ H ₄ -NH-C ₆ H ₁₃	113—115°/0,002 mm	
33	5	-C ₂ H ₄ -NH-C ₆ H ₁₇	130—131°/0,003 mm	
34	5	wzór 6	150°/0,0001 mm	
35	5	wzór 7	160°/0,0001 mm	
36	5	wzór 8	150°/0,0001 mm	
37	5	wzór 9	115—120°/0,02 mm	
38	związek o wzorze 10	-NH-C ₄ H ₉	144—155°/12 mm	chlorowodorek: 153—157°
39	5	-NH-C ₆ H ₁₃	105—109°/0,01 mm	chlorowodorek: 155—158°
40	5	-NH-C ₆ H ₁₇	128—131°/0,03 mm	chlorowodorek: 146—150°
41	5	-NH-C ₁₀ H ₂₁	145—149°/0,01 mm	
42	5	-NH-C ₁₂ H ₂₅	159—163°/0,01 mm	
43	5	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	140—145°/0,01 mm	szczawian: 156—157°
44	związek o wzorze 11	-C ₆ H ₁₇	120°/0,001 mm	chlorowodorek: 190—191°
45	związek o wzorze 11	-C ₁₀ H ₂₁	135°/0,001 mm	chlorowodorek: 184—185°
46	związek o wzorze 11	-C ₁₂ H ₂₅	145°/0,001 mm	chlorowodorek: 180—181°
47	związek o wzorze 11	-C ₁₄ H ₂₉	160°/0,001 mm	chlorowodorek: 170—172°
48	związek o wzorze 12	-C ₆ H ₁₇	125°/0,001 mm	chlorowodorek: 171—178°
49	związek o wzorze 12	-C ₁₀ H ₂₁	140°/0,001 mm	chlorowodorek: 181—182°
50	związek o wzorze 12	-C ₁₂ H ₂₅	160°/0,001 mm	chlorowodorek: 170—171°
51	związek o wzorze 12	-C ₁₄ H ₂₉	170°/0,001 mm	chlorowodorek: 166—167°
52	związek o wzorze 13	-C ₁₂ H ₂₅	150°/0,001 mm	chlorowodorek: 46—48°
53	związek o wzorze 14	-C ₁₂ H ₂₅	150°/0,001 mm	
54	3	-C ₆ H ₁₇	49—50°	
55	3	-C ₁₂ H ₂₅	101—103°/0,001 mm	
56	3	-CH ₂ -C ₆ H ₅	64—65°	
57	3	-C ₈ H ₁₇ -Cl _{17-z}	129—132°/0,01 mm	
58	3		81—82°	
59	3		125—129°/0,01 mm	
60	związek o wzorze 10		olej	
61	związek o wzorze 15		195—201°	
62	związek o wzorze 15		198—203°	

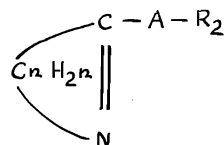
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych amin o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza resztę alkilową o 6 do 14 atomów węgla, resztę chlorowcoalkilową, polialkilenooksylową, aralkilową lub alkiloaminową, resztę benzyloaminową, cyklopentylową, cykloheptylową, cyklooktylową, cyklododecylową lub grupę o wzorze $-(CH_2)_y-NH-R_1$, w którym R_1 oznacza resztę alkilową o 6 do 8 atomów węgla lub resztę aryłową podstawioną chlorowcem, a y oznacza liczbę 1—6, n oznacza

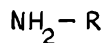
liczbę od 3 do 13, przy czym n w granicach 3—7 dotyczy atomów węgla jako członów pierścienia, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 oznacza resztę alkilową o 1 do 3 atomów węgla, A oznacza tlen lub siarkę a n ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pierwszorzędową aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a otrzymany produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się za pomocą nieorganicznego lub organicznego kwasu lub środka czwartorzędowego w sól.



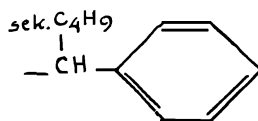
wzór 1



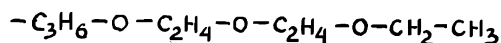
wzór 2



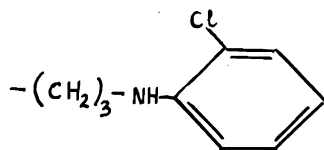
wzór 3



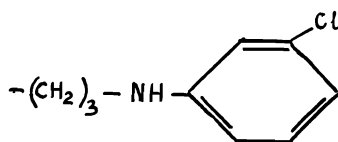
wzór 4



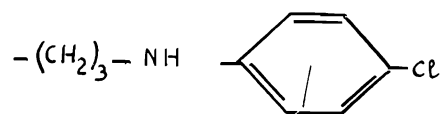
wzór 5



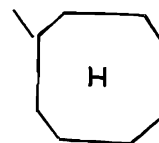
wzór 6



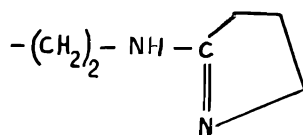
wzór 7



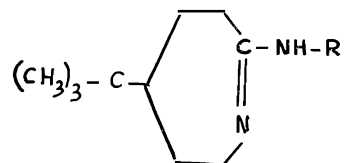
wzór 8



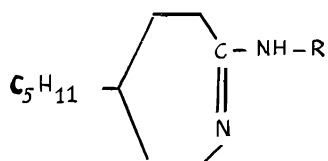
wzór 9



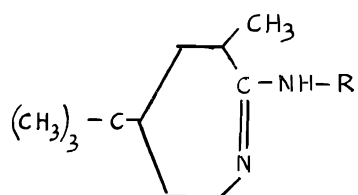
wzór 10



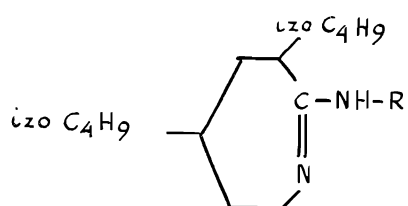
wzór 11



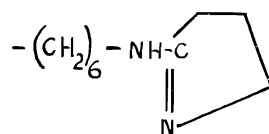
wzór 12



wzór 13



wzór 14



wzór 15