

2042 41/08

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 40279

Kl. 12 p, 5

J. R. Geigy A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania podstawionych iminodwubenzyl

Patent trwa od dnia 21 września 1955 r.

Pierwszeństwo: 22 września 1934 r. (Szwajcaria)

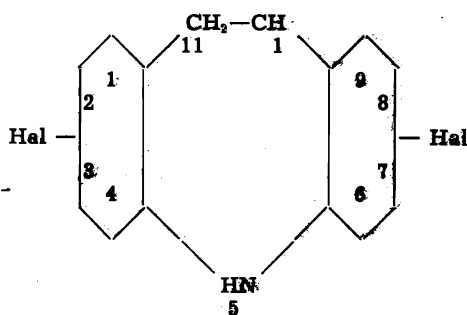
Iminodwubenzyl (10, 11 — dwuhydro — 5 — dwubenzyl (b,f) azepina) ma wielkie znaczenie jako substancja wyjściowa do różnego rodzaju produktów o działaniu farmakologicznym, które otrzymuje się z niego przez podstawienie przy atomie azotu. Na przykład przez wprowadzenie reszt trzeciorzędowo-aminoalkilowych otrzymuje się produkty o działaniu antyalergicznym i uspakajającym, a przez wprowadzenie reszt trzeciorzędowo-aminoalkanoilowych — substancje o działaniu miejscowo znieczulającym.

Iminodwubenzyl można otrzymać według Thiele'go i Holzinger'a [A. 305, 96 (1899)] przez dłuższe ogrzewanie do temperatury 265—275° równych ilości zasady 2,2' dwuaminodwubenzylu z jej dwuchlorowodorkiem. Jako materiał wyjściowy do wytwarzania 2,2' — dwuaminodwubenzylu służy chlorek 2 — nitrobenzylu, który za pomocą ługu potasowego przeprowadza się w 2,2' — dwunitrostilben, a ten bez-

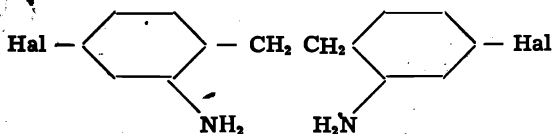
pośrednio można zredukować na 2,2' — dwuaminodwubenzyl.

Dotychczas nie znano produktów podstawienia iminodwubenzylu. Zastosowanie sposobu Thiele'go i Holzinger'a do podstawionych substancji wyjściowych nie dało dotychczas pozytywnych wyników.

Obecnie niespodziewanie stwierdzono, że można wytworzyć z dobrą wydajnością dwuchlorowcopodstawione iminodwubenzyle o wzorze ogólnym



w którym Hal oznacza chlor lub brom, jeżeli ogrzewać dwupodstawione 2,2' — dwuamino-dwubenzyle o wzorze ogólnym



lub ich dwufosforany z kwasem wielofosforowym do temperatury 220—300°, najkorzystniej do temperatury około 280°.

Dwuchlorowcopodstawione 2,2' — dwuamino-dwubenzyle można otrzymać z 2 cząsteczek chlórwcopodstawionych 2 — nitrotoluenów przez utlenianie np. za pomocą azotynu amylowego na odpowiedni dwuchlorowcopodstawiony 2,2' — dwunitrodwubenzyl i przez kataliczne uwodornienie tegoż. Nie tylko zamknięcie pierścienia do dwuchlorowcoiminodwubenzyli przebiega w sposób według wynalazku z lepszą wydajnością niż w znanym sposobie zamykania pierścienia niepodstawionego iminodwubenzylu, lecz np. także 2,2' — dwuamino — 4,4' — dwuchlorodwubenzyl jako materiał wyjściowy jest łatwiej dostępny niż sam 2,2' dwuaminodwubenzyl.

Dwuchlorowcopodstawione iminodwubenzyle otrzymywane według wynalazku nie tworzą żadnego chlorowodoru w przeciwieństwie do podstawowych związków. Natomiast można je w analogiczny sposób jak iminodwubenzyl podstawić przy atomie azotu, co umożliwia wytworzenie nowych grup związków o cennych właściwościach farmakologicznych.

Przytoczone niżej przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania nowych związków. Części podane w nich oznaczają części wagowe i mają się one tak do części objętościowych jak g do cm³. Temperatury podano w skali stustopniowej.

Przykład I.

a) 363 części 2 — nitro — 4 — chlorotoluenu rozpuszcza się w 640 częściach objętościowych absolutnego eteru i dodaje 234 części azotynu amylowego. Otrzymany roztwór oziębia się do temperatury około 10° i następnie wkrapla do zawiesiny utworzonej ze 136 części etylanu sodowego w 640 częściach objętościowych absolutnego eteru, w temperaturze 0—8° w ciągu około 1 1/4 godziny. Potem przestaje się oziębiać i miesza się w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej. Po upływie tego czasu dodaje się do mieszaniny reakcyjnej około 1000 części wody, odsącza osad, miesza z około 300—400 częściami objętościowymi acetonu

i znów odsącza. Osad przemywa się eterem i otrzymuje 2,2' — dwunitro — 4,4' — dwuchlorodwubenzyl o temperaturze topnienia 192—194°.

b) 160 części wyżej otrzymanego 2,2' — dwunitro — 4,4' — dwuchlorodwubenzylu rozpuszcza się w 900 częściach objętościowych dwuoksanu i uwodornia w temperaturze 40—50° w obecności 45 części niklu Raneya pod ciśnieniem atmosferycznym. Obliczona ilość wodoru (6 moli) zostaje po około 24 godzinach pochłonięta. Następnie roztwór ogrzewa się na łaźni parowej do temperatury około 90—95° i odsącza od katalizatora. Przy zagęszczaniu roztworu dwuoksanowego krystalizuje 2,2' — dwuamino — 4,4' — dwuchlorodwubenzyl o temperaturze topnienia 143°.

W celu wytworzenia 3,7 — dwuchloroiminodwubenzylu nie potrzeba wyosabniać wolnej dwuaminy, dodaje się tylko do gorącego roztworu dwuoksanowego 200 części kwasu fosforowego (2,2 moli), po czym dwufosforan natychmiast krystalizuje. Po wymrożeniu w lodzie dwufosforan odsącza się, przemywa małą ilością octanu etylowego i następnie suszy w temperaturze 100°. Dwufosforan topi się w temperaturze 246°.

c) 100 części dwufosforanu 2,2' — dwuamino — 4,4' — dwuchlorodwubenzylu miesza się z 300 częściami kwasu wielofosforowego (wytworzonego przez rozpuszczenie 50 części pięciotlenku fosforu w 250 częściach kwasu ortofosforowego) i ogrzewa w ciągu 40 minut do temperatury 280°, przy czym produkt reakcji wydziela się na powierzchni. Następnie oziębia się, wylewa do 1500 części wody lodowatej i ekstrahuje dwukrotnie eterem. Roztwory eterowe przemywa się 2-n kwasem solnym i wodą i następnie nadsiaczanem sodowym. Eter oddestylowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje z benzyny (t. w. 80—100°). Temperatura topnienia 3,7 — dwuchloroiminodwubenzylu wynosi 114—115°.

Przykład II.

a) Do zawiesiny 68 części etylanu sodowego (1 mol) w 300 częściach objętościowych absolutnego eteru wkrapla się mieszając roztwór 172 części 6 — chloro — 2 — nitrotoluenu (1 mol, t. w. 120°) i 117 części azotynu amylowego (1 mol) w 700 częściach objętościowych cykloheksanu. Po tym miesza się w ciągu 6 godzin w temperaturze 5—7° i następnie jeszcze w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę zadaje się 1000 częściami objętościowymi wody, odsącza osad i przekrystalizowuje go z acetonu. Otrzymany 2,2' — dwunitro —

6,6' — dwuchlorodwubenzyl topi się w temperaturze 135°.

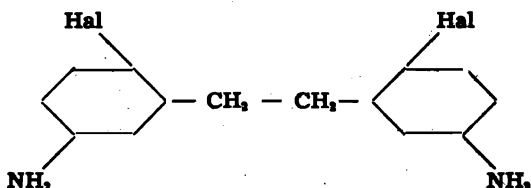
b) Związek dwunitrowy uwodornia się w roztworze dwuoksanu, w temperaturze 40—50°, w obecności 45 części niklu Raney'a do pochłonięcia teoretycznej ilości wodoru (6 moli). Roztwór dwuoksanowy oddzielony od katalizatora zadaje się obliczoną ilością kwasu fosforowego (2,2 mole), przy czym wytrąca się dwufosforan 2,2' — dwuamino — 6,6' — dwuchlorodwubenzylu. Odsącza się go i suszy. Jego temperatura topnienia wynosi 216—218°.

c) 49 części otrzymanego dwufosforanu ogrzewa się ze 150 częściami kwasu wielofosforowego (otrzymanego przez rozpuszczenie 25 części pięciotlenku fosforu w 125 częściach kwasu ortofosforowego) w ciągu 40 minut w temperaturze 280—290°. Następnie oziębia się, wylewa mieszaninę reakcyjną na lód i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy przemywa się 2-n kwasem solnym, suszy i odparowuje. Po przekryształizowaniu z benzyny otrzymuje się 1,9 — dwuchloroiminodwubenzyl o temperaturze topnienia 114—115°.

W analogiczny sposób otrzymuje się np. 3,7 — dwubromoiminodwubenzyl.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania podstawionych iminodwubenzyli, znamienny tym, że dwuchlorowcopodstawiony 2,2' — dwuaminodwubenzyl o wzorze ogólnym



w którym Hal oznacza chlor lub brom, lub jego dwufosforan ogrzewa się z kwasem wielofosforowym do temperatury 220—300°.

J. R. Geigy A. G.

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych