



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 26/01

Zgłoszono: 31.XII.1963 (P 103 359)

Pierwszeństwo: 21.VIII.1963 Niemiecka Re-
publika Demokratyczna

MKP C 07 d 105/04

Opublikowano: 5.I.1967

UKD

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Martin Thiele, Lothar Möncke

Właściciel patentu: VEB Ankerwerk Rudolstadt Chemisch-Pharmazeu-
tische Fabrik, Rudolstadt (Niemiecka Republika De-
mokratyczna)

Sposób wytwarzania dwuamidu estru kwasu N,N-bis (β -chloroetylo)-N', O-propylenofosforowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania dwu-
amidu estru kwasu N,N-bis(β -chloroetylo)-N',O-
propylenofosforowego o działaniu cytostatycznym.

Znane jest wytwarzanie tej substancji przez
reakcję związków o ogólnym wzorze 1, w którym
X oznacza chlorowiec, zwłaszcza chlor, X_1 oznacza
chlorowiec, korzystnie chlor, ewentualnie grupę
OR, w której R oznacza rodnik alkilowy, aralkilo-
wy lub aryłowy, ze związkiem o ogólnym wzorze 2,
w którym Z oznacza wodór lub rodnik alkilowy,
a oznacza grupę hydroksylową, aminową lub alki-
loaminową, zaś n oznacza liczbę 0—5.

Znane jest również wytwarzanie wspomnianego
dwuamidu estru kwasu N,N-bis(β -chloroetylo)-N',O-
propylenofosforowego przez reakcję związków
o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza chloro-
wiec, zwłaszcza chlor, X_1 oznacza grupę OR, w
której R oznacza rodnik alkilowy, aralkilowy lub
aryłowy, zaś X_2 oznacza grupę amidową, ze zwią-
kiem o ogólnym wzorze 2, w którym Z oznacza
wodór lub rodnik alkilowy, a oznacza chlorowiec,
zaś n oznacza liczbę 0—5.

Znana jest także reakcja amidochlorku estru
kwasu N,O-trójmetylenofosforowego o wzorze 4
z estrami aminokwasów, przy zastosowaniu chlor-
ku metylenu jako rozpuszczalnika i trójetyloami-
ny jako czynnika pobierającego protony. Poza tym
znana jest również reakcja związku o wzorze 5
z bis(β -chloroetylo)-aminą, przy użyciu benzenu
jako rozpuszczalnika.

2

Te znane sposoby wytwarzania dwuamidu estru
kwasu N,N-bis(β -chloroetylo)-N',O-propylenofosfo-
rowego mają tę wadę, że przebiegają bardzo po-
woli i wymagają kosztownej aparatury oraz znacz-
nego nakładu energii i pracy.

W przypadku dwóch pierwszych z wyżej wymie-
nionych, znanych sposobów konieczne jest bowiem
wytwarzanie produktów pośrednich i ich wyosab-
nianie oraz oczyszczanie. Niektóre fazy procesu,
opartego na pozostałych dwóch wyżej podanych
reakcjach przebiegają natomiast z wydajnością
wynoszącą około 40—50% wydajności teoretycznej.

Wynalazek ma na celu uproszczenie sposobu
wytwarzania dwuamidu estru kwasu N,N-bis(β -
chloroetylo)-N',O-propylenofosforowego tak, aby
bez wyodrębniania produktów pośrednich, przy
małych kosztach aparatury i niewielkim nakładzie
czasu pracy można było uzyskiwać wspomniany
produkt z dobrą wydajnością.

Według wynalazku cel ten osiąga się w ten spo-
sób, że otrzymany w znany sposób amidochlorek
estru kwasu N,O-trójmetylenofosforowego poddaje
się reakcji z chlorowodorkiem bis(β -chloroetylo)-
aminy, stosując jako rozpuszczalnik chlorowane
węglowodory lub mieszaniny chlorowanych węgło-
wodorów z aromatycznymi węglowodorami. Reak-
cja ta przebiega aż do wytworzeniażądanego pro-
duktu końcowego w tym samym środowisku, w
którym jest wytwarzany amidochlorek estru kwasu
N,O-trójmetylenofosforowego.

Ponieważ jak wiadomo amidochlorek estru kwasu N,O-trójmetylenofosforowego uzyskuje się we wspomnianej reakcji z wydajnością wynoszącą 40–48% wydajności teoretycznej, przeto w procesie według wynalazku dodaje się odpowiednio mniejszą ilość chlorowodoru bis(β-chloroetylo)-aminy. Poddając reakcji 0,15 mola chlorowodoru bis(β-chloroetylo)-aminy z produktem reakcji, otrzymanym z 0,3 mola 1,3-aminopropanolu i 0,3 mola tlenochloru fosforu, uzyskuje się dwuamid estru kwasu N,N-bis(β-chloroetylo)-N',O-propylenofosforowego z wydajnością wynoszącą do 90% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na chlorowodorek bis(β-chloroetylo)-aminy. Wydajność ta znacznie przewyższa tę, jaką można uzyskać przy stosowaniu wspomnianych wyżej, znanych sposobów, co jest tym bardziej charakterystyczne, że według wynalazku nie stosuje się wyosabniania pośrednich produktów reakcji.

Sposób według wynalazku jest bliżej wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. Do roztworu 46 g POCl₃ (0,3 mola) w 600 ml chloroformu wkrapla się mieszając, w atmosferze pozbawionej wilgoci, roztwór 22,5 g 1,3-aminopropanolu (0,3 mola) i 61,8 g trójetyloaminy (0,61 mola) w 100 ml chloroformu. Za pomocą chłodzenia utrzymuje się w naczyniu reakcyjnym temperaturę 3–5°C. Po zakończeniu wkrapiania miesza się dalej w temperaturze pokojowej i pozostawia przez noc. Następnie roztwór ten wkrapla się do zawiesiny 53,6 g chlorowodoru bis(β-chloroetylo)-aminy (0,3 mola) i 61,8 g trójetyloaminy (0,61 mola) w 700 ml benzenu. Podczas wkrapiania miesza się za pomocą chłodzenia utrzymuje temperaturę reakcji 10°C. Po zakończeniu wkrapiania miesza się w ciągu 10 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie odsącza od chlorowodoru trójetyloaminy i przesącz zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem na łaźni o temperaturze 40°C. Pozostałość ekstrahuje się czterokrotnie 50 ml wrzącego eteru nasyconego wodą.

Połączone wyciągi eterowe chłodzi się do temperatury –20°C, przy czym wykryszcza się czysty dwuamid estru kwasu N,N-bis(β-chloroetylo)-N',O-propylenofosforowego. Uzyskuje się 30 g produktu, co stanowi 35% wydajności w przeliczeniu na chlorowodorek bis(β-chloroetylo)-aminy. Otrzymany produkt topi się w temperaturze 45–48°C,

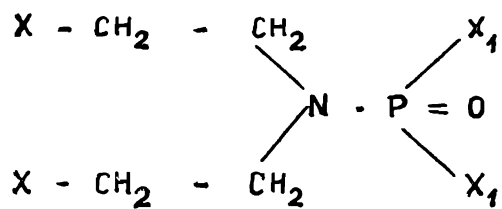
podczas gdy według danych z literatury temperatura topnienia tego związku wynosi 43–47°C. Ponieważ, jak wyżej podano, amidochlorek estru kwasu N,O-trójmetylenofosforowego powstaje tu z wydajnością wynoszącą 40–48% wydajności teoretycznej, przeto można nie stosować dwukrotnego nadmiaru chlorowodoru bis(β-chloroetylo)-aminy, lecz mniejszy, a wówczas wydajność procesu w przeliczeniu na ten chlorowodorek jest odpowiednio wyższa.

Przykład II. 22,5 g 1,3-aminopropanolu (0,3 mola) i 61,8 g trójetyloaminy (0,61 mola) rozpuszcza się w 100 ml chlorku metylenu, wysuszonego nad bezwodnym chlorkiem wapniowym. Następnie rozpuszcza się 46 g POCl₃ (0,3 mola) w takiej ilości bezwodnego chlorku metylenu, aby uzyskać roztwór o objętości równej objętości przygotowanego wyżej roztworu. Oba roztwory wkrapla się z jednakową prędkością, w atmosferze pozbawionej wilgoci, do naczynia reakcyjnego, w którym znajduje się 500 ml bezwodnego chlorku metylenu. Podczas wkrapiania chłodzi się, utrzymując temperaturę reakcji w granicach 3–5°C. Po zakończeniu wkrapiania miesza się dalej w temperaturze pokojowej i pozostawia na noc.

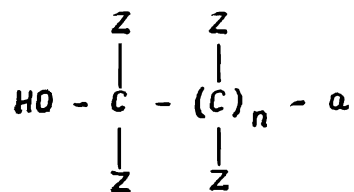
Następnie dodaje się 26,8 g chlorowodoru bis(β-chloroetylo)-aminy (0,15 mola) i 31 g trójetyloaminy (0,31 mola) i miesza w ciągu 10 godzin w temperaturze pokojowej, po czym dodaje 300 ml wody. Po oddzieleniu faz fazę rozpuszczoną w chlorku metylenowym poddaje się destylacji pod zwykłym ciśnieniem i pozostałość przerabia dalej w sposób opisany w przykładzie I. Uzyskuje się 37 g produktu, co stanowi wydajność 89% w przeliczeniu na chlorowodorek bis(β-chloroetylo)-aminy. Temperatura topnienia produktu jak podano w przykładzie I.

Zastrzeżenie patentowe

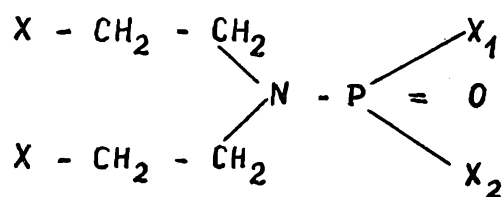
Sposób wytwarzania dwuamidu estru kwasu N,N-bis(β-chloroetylo)-N',O-propylenofosforowego, znamienny tym, że amidochlorek kwasu N,O-trójmetylenofosforowego poddaje się reakcji z bis(β-chloroetylo)-aminą lub jej chlorowodorkiem w środowisku chlorowęglowodorów lub mieszanin chlorowęglowodorów z aromatycznymi węglowodarami w obecności trzeciorzędowych amin.



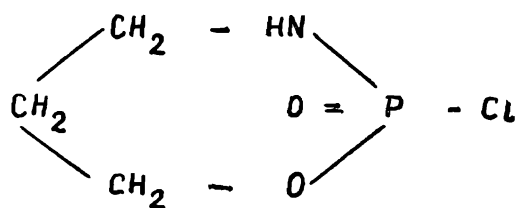
Wzór 1



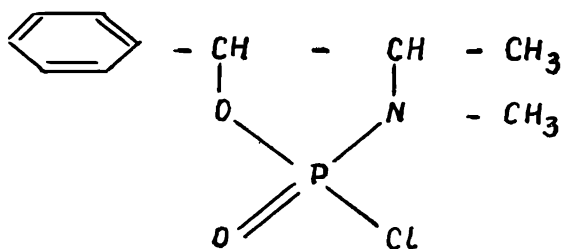
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5