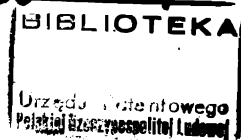




Cofd 31/42



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 35770

Kl. 12 p, 1/01

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc

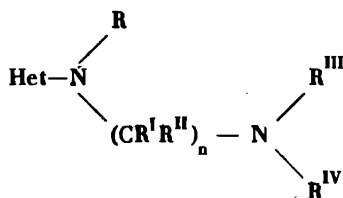
Paryż, Francja

Sposób otrzymywania podstawionych dwuamin

Udzielono patentu z mocą od dnia 3 stycznia 1948 r.

Pierwszeństwo: 22 czerwca 1943 r. (Francja)

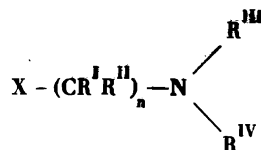
Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania dwuamin typu



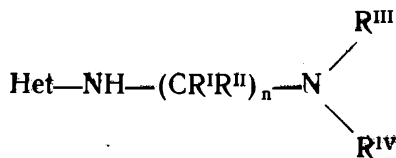
w których *Het* oznacza rdzeń heterocykliczny, *R* — resztę alkilową, aralkilową, lub heterocykliczną związaną z azotem bezpośrednio lub za pośrednictwem grupy alkilowej, *R^I* i *R^{II}* — atomy wodoru lub reszty alkilowe, *n* liczbę całkowitą równą lub wyższą od dwóch, a *R^{III}* i *R^{IV}* reszty alkilowe. Te dwuaminy odznaczają się właściwościami fizjologicznymi czyniącymi je przydatnymi w lecznictwie, zwłaszcza z uwagi na aktywność antyhistaminową większości z nich.

Według wynalazku aminy o wyżej podanej budowie można otrzymywać przez zastosowanie

w zasadzie znanych metod otrzymywania dwuamin, a mianowicie stosując kondensację dwurzędowych amin typu *Het-NH-R*, ewentualnie sodowanych, z chlorowcopochodnymi amin trzeciorzędowych typu



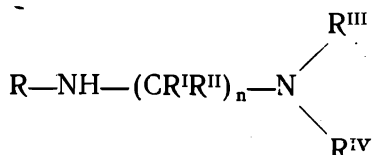
w których *X* oznacza atom chlorowca, a wszystkie inne oznaczenia mają to samo znaczenie jak we wzorze podanym wyżej, albo też stosując kondensację podstawionej dwuaminy typu



lub jej pochodnej z haloidkiem alkylu, ewentualnie podstawionym resztą aromatyczną, lub

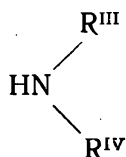
heterocykliczną albo haloidkiem heterocyklicznym.

Można również kondensować dwuaminę typu

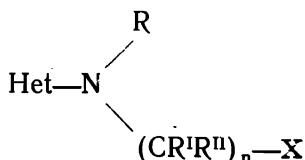


z chlorowcopochodną heterocykliczną.

Te same produkty można wreszcie otrzymać przez kondensację z aminą drugorzędową typu



lub jej sodowaną pochodną chlorowcopochodnych typu



w których X oznacza atom chlorowca.

W wyżej podanych wzorach poszczególne oznaczenia i znaki mają to samo znaczenie, jakie podano na wstępie.

Poniżej podano szereg przykładów wykonywania sposobu według wynalazku, przy czym przykłady te w niczym go nie ograniczają.

Przykład I. 46 g α -benzyloaminopirydyny, otrzymanej bądź sposobem według Tchitchibabina i Knużjanż'a B. 64,2839/1931 (ogrzewanie α -aminopirydyny z aldehydem benzoesowym w kwasie mrówkowym), bądź przez działanie chlorkiem benzyliu na sodowaną α -aminopirydynę ogrzewa się do temperatury 80°C w 50 cm³ bezwodnego toluenu. Do ogrzanego roztworu dodaje się małymi porcjami 9,5 g amidku sodu (85%). Po wydzieleniu amoniaku większą część toluenu oddestylowuje się. Do pozostałej ciastowatej masy wlewa się 120 cm³ roztworu 27 g dwumetyloaminochloroetanu w eterze. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 140°C i następnie ogrzewa w ciągu pół godziny pod próżnią pod ciśnieniem 150 mm słupa rtęci. Masę reakcyjną wyciąga się rozcieńczonym kwasem solnym i eterem, dekantuje, zobojętnia do pH = 7 i nieprzereagowaną α -benzyloaminopirydynę oddziela się. Po zalkalizowaniu wycią-

gu za pomocą nadmiaru ługu potasowego ekstrahuje się go benzenem, osusza i benzen oddestylowuje się. Otrzymany produkt, a mianowicie *N*-dwumetyloaminoetylo-*N*-benzylo- α -aminopirydyna, wrze w temperaturze 185—190°C pod ciśnieniem 1,7 mm słupa rtęci. Jednochlorowodorek tej zasady topnieje w temperaturze około 182°C, jest nieco hygroskopijny i łatwo rozpuszczalny w wodzie.

Przykład II. 18 g *N*-fenyloetylo- α -aminopirydyny soduje się za pomocą 4,5 g amidku sodu (85%) w 30 cm³ toluenu. Większą część toluenu oddestylowuje się po czym wlewa powoli w ciągu godziny roztwór 10 g dwumetyloaminochloroetanu w eterze, ciągle wstrząsając i oddestylowując eter. Następnie roztwór ogrzewa się w ciągu pół godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym traktuje się go 10%-owym kwasem solnym. Zasadę uwalnia się ługiem sodowym, wyciąga benzenem i destyluje. Otrzymuje się 5,5 g *N*-dwumetyloamino-etylo-*N*-fenyloetylo- α -aminopirydyny o temperaturze wrzenia 195—200°C pod ciśnieniem 4 mm słupa rtęci, dającą jednochlorowodorek o temperaturze topnienia około 145°C.

N-Fenyloetylo- α -aminopirydynę otrzymuje się w następujący sposób: 18,8 g α -aminopirydyny soduje się za pomocą 9,5 g amidku sodu (85%) w 100 cm³ toluenu i dodaje 37 g bromku fenyletylu w temperaturze 60°C, po czym całość ogrzewa w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Zasadę wyciąga się za pomocą 10%-ego kwasu solnego, uwalnia za pomocą ługu sodowego, wyciąga eterem i destyluje. Otrzymuje się 10 g *N*-fenyloetylo- α -aminopirydyny o temperaturze wrzenia 170—175°C pod ciśnieniem 4 mm słupa rtęci i przy temperaturze topnienia około 51°C.

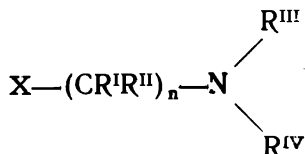
Przykład III. 18,4 g *N*-benzylo- α -aminopirydyny soduje się za pomocą 5 g amidku sodu (85%) w 30 cm³ toluenu w temperaturze około 80°C. Jedną czwartą część toluenu oddestylowuje się, a do reszty dodaje w ciągu godziny 12 g dwumetyloaminochloropropanu rozpuszczonego w 50 cm³ eteru. Eter odpędza się a pozostałość ogrzewa w ciągu pół godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie masę reakcyjną traktuje się 60 cm³ 10%-ego kwasu solnego i 50 cm³ benzenu. Z roztworu po doprowadzeniu pH do wartości 7 wytrąca się 3,6 g nieprzereagowanej *N*-benzylo- α -aminopirydyny, a obojętny roztwór alkalizuje się i wyciąga benzenem. Przez destylację otrzymuje się 10 g *N*-dwumetyloaminopropylo-*N*-benzylo- α -aminopirydyny o temperaturze wrzenia 200—205°C pod ciśnieniem

3 mm słupa rtęci, dającej chlorowodorek łatwo rozpuszczalny w wodzie.

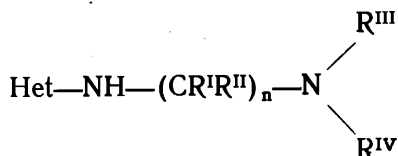
W tym przykładzie rdzeń heterocykliczny *Het* jest rdzeniem pirydynowym. W ten sam sposób można otrzymywać podobne pochodne, w których ten rdzeń jest rdzeniem chinolinowym, pirymidynowym, tiazolowym, tiotwiazolowym, trójazynowym itd.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania podstawionych dwuamin, znamienny tym, że aminy drugorzędowe ewentualnie sodowane o wzorze $Het-NH-R$, w którym *Het* oznacza rdzeń heterocykliczny, a *R* resztę alkilową, aralkilową lub heterocykliczną związaną z azotem bezpośrednio lub za pośrednictwem grupy alkilowej kondensuje się w znany sposób z chlorowcopochodnymi amin trzeciorzędowych o wzorze

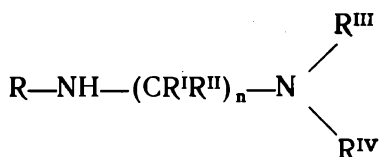


w którym *X* oznacza atom chlorowca, R^I i R^{II} — atomy wodoru lub reszty alkilowe, *n* — liczbę całkowitą równą lub wyższą od 2, a R^{III} i R^{IV} — reszty alkilowe, albo też podstawione dwuaminy typu

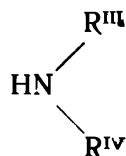


lub ich sodowane pochodne kondensuje się z haloidkami alkilu, ewentualnie podstawionymi resztą aromatyczną lub heterocykliczną, albo z

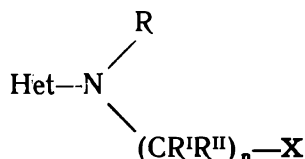
haloidkami heterocyklicznymi albo też dwuaminy typu



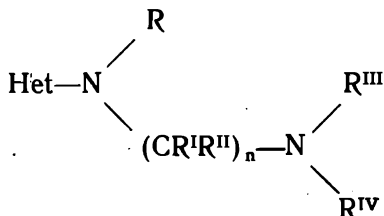
ewentualnie sodowane kondensuje się z chlorowcopochodnymi heterocyklicznymi, albo wreszcie aminy drugorzędowe typu



ewentualnie sodowane kondensuje się z chlorowcopochodnymi typu



przy czym otrzymuje się podstawione dwuaminy o wzorze



Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych