



EO 4e 101/58

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 40552

Kl. 12 o, 14

Anna Chrząszczewska

Łódź, Polska

Bohdan Oprządek

Łódź, Polska

Wiktor Dawid

Łódź, Polska

Emil Łoza

Łódź, Polska

Sposób wytwarzania estru 2- / β, β' - dwuchlorodwuetyloamino / - etylowego kwasu p-nitrobenzoesowego i jego soli

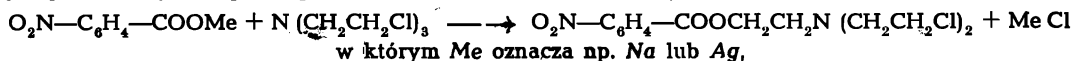
Patent trwa od dnia 30 kwietnia 1957 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania estru 2- (β, β' -dwuchlorodwuetyloamino) - etylowego kwasu p-nitrobenzoesowego oraz jego soli.

Stwierdzono, że otrzymuje się ester 2- (β, β' -dwuchlorodwuetyloamino) - etylowy kwasu p-nitrobenzoesowego oraz jego sole, jeżeli na pochodne kwasu p-nitrobenzoesowego lub jego sole działa się dwu- lub trój- (β -chloroetylo)-aminą. Wytwarzany związek wykazuje silne działanie fizjologiczne i jak wykazały badania wstępne,

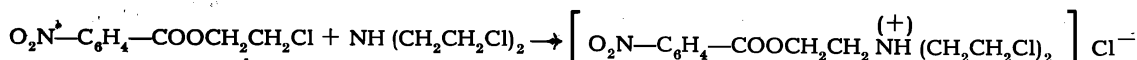
można przypuszczać, że znajdzie on zastosowanie zwłaszcza w leczeniu chorób nowotworowych.

Sposób według wynalazku polega na tym, że pochodne lub sole kwasu p-nitrobenzoesowego ogrzewa się z dwu- lub trój- (β -chloroetylo)-aminą, ewentualnie w obecności obojętnych rozpuszczalników organicznych. W przypadku użycia soli kwasu p-nitrobenzoesowego i trój- (β -chloroetylo)-aminy reakcja przebiega według następującego równania:



natomiast przy użyciu estru β -chlorowcoetylowego kwasu p-nitrobenzoesowego i dwu—(β —

chloroetylo)—aminy reakcja przebiega według równania:

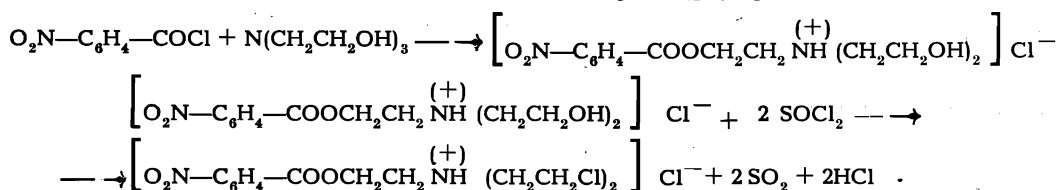


Jako pochodne kwasu p-nitrobenzoesowego stosuje się według wynalazku halogenki kwasowe, ester etylowy albo jego chlorowco — lub aminopochodne, natomiast jako sole tegoż kwasu stosuje się sole dowolnego metalu; zwłaszcza jest rzeczą korzystną stosowanie soli srebrowej, która z chlorem tworzy nierozpuszczalną sól, w wyniku czego otrzymuje się pożądaný ester w postaci wolnej.

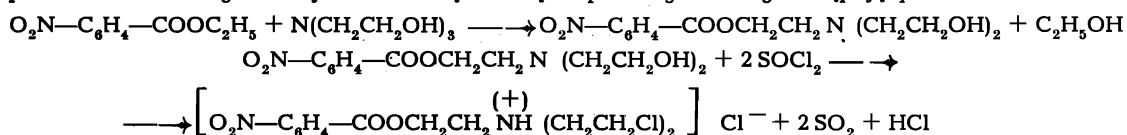
Zamiast dwu— lub trójkloroetyloaminy można według wynalazku stosować również dwu— lub

trójetanoloaminę, przy czym wytwarza się dwuhydroksy ester, który następnie przeprowadza się w pożądaną dwuchloropochodną za pomocą nieorganicznych związków wymieniających grupy OH na chlor, np. SOCl_2 , PCl_3 , PCl_5 lub POCl_3 .

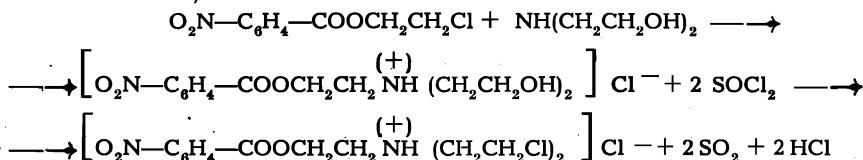
Reakcja pomiędzy chlorkiem kwasu p-nitrobenzoesowego a trójetanoloaminą i zastąpienie grup wodorotlenowych atomami chloru przebiega według następujących równań:



Reakcja pomiędzy estrem etylowym kwasu p-nitrobenzoesowego a trójetanoloaminą i zastąpienie grup wodorotlenowych atomami chloru przebiega według następujących równań:

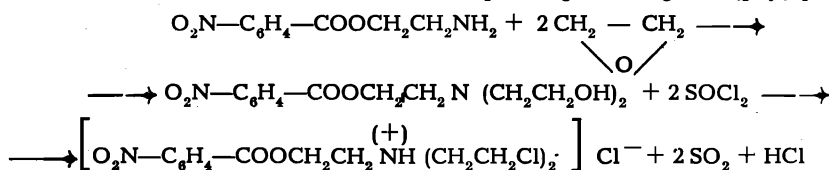


Reakcja pomiędzy estrem β -chlorowcoetylowym kwasu p-nitrobenzoesowego a dwuetanoloaminą i zastąpienie grup wodorotlenowych atomami chloru przebiega według równań następująco:

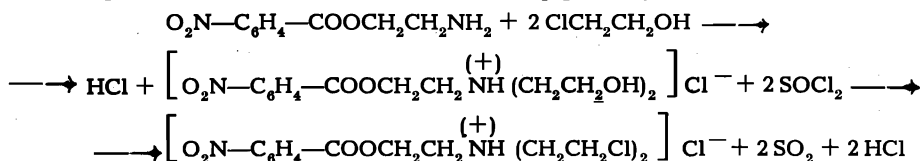


Przy stosowaniu estru β -aminoetylowego kwasu p-nitrobenzoesowego zamiast etanoloamin stosuje się według wynalazku tlenek etylenu lub chlorohydrynę.

Reakcja pomiędzy estrem β -aminoetylowym kwasu p-nitrobenzoesowego a tlenkiem etylenu i zamiąny grup wodorotlenowych na atomy chloru przebiega według następujących równań:



Natomiast reakcja pomiędzy estrem β -aminoetylowym kwasu p-nitrobenzoesowego a chlorohydryną i zastąpienie grup wodorotlenowych na atomy przebiega według równań następujących:



Przemianę halogenowodoroków w odpowiadające im estry zasadowe przeprowadza się za pomocą środków zasadowych, np. NaHCO_3 , natomiast odwrotną przemianę zasadowych estrów w odpowiadające im sole przeprowadza się za pomocą stechiometrycznej ilości dowolnych kwasów.

Przez dodanie soli nieorganicznych do soli estru otrzymuje się odpowiednie sole podwójne.

Przykład I. 55 g soli srebrowej kwasu p-nitrobenzoesowego ogrzewa się do wrzenia z roztworem 41 g tróchlorotrójetyloaminy w 1 l benzenu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu masy reakcyjnej odsącza się AgCl , a z przesączu przez przepuszczenie przezeń gazowego HCl wytrąca się chlorowodorek estru 2-(β, β' -dychlorodwuetyloamino)—etylowego kwasu p-nitrobenzoesowego w ilości 60 g i o temperaturze topnienia $133\text{--}135^\circ\text{C}$. Po krystalizacji z mieszaniny chloroformu i eteru otrzymuje się czysty związek o temperaturze topnienia $135\text{--}136^\circ\text{C}$.

Przykład II. 78 g p-nitrobenzoesanu β -chloroetylowego i 30 g dwuetanoloaminy ogrzewa się w ciągu 7 godzin na wrzącej łaźni wodnej. Masę po reakcji krystalizuje się z alkoholu absolutnego. Otrzymuje się 40 g chlorowodoru estru 2-(β, β' -dwyhydroksydwuetyloamino)—etylowego kwasu p-nitrobenzoesowego o temperaturze topnienia $176\text{--}178^\circ\text{C}$. Do zawiesiny 40 g wytworzonego estru w 300 ml chloroformu dodaje się porcjami 60 g chlorku tionylu w 300 ml chloroformu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin. Po ochłodzeniu masy reakcyjnej wytrąca się z niej za pomocą suchego eteru 33 g chlorowodoru estru 2-(β, β' -dychlorodwuetyloamino)—etylowego kwasu p-nitrobenzoesowego o temperaturze topnienia $132\text{--}134^\circ\text{C}$. Po krystalizacji z mieszaniny chloroformu i eteru czysty związek topnieje w temperaturze $135\text{--}136^\circ\text{C}$.

Przykład III. Roztwór 75 g trójetanoloaminy w 500 ml benzenu zadaje się roztworem 92 g chlorku p-nitrobenzoilu w 300 ml benzenu, a następnie ogrzewa mieszaninę pod chłodnicą zwrotną początkowo do temperatury 60°C , potem do wrzenia, łącznie około 6 godzin. Po ochłodzeniu mie-

szaniny reakcyjnej zlewa się roztwór benzenowy, a pozostałość krystalizuje z alkoholu absolutnego. Otrzymuje się 60 g chlorowodoru estru 2-(β, β' -dwyhydroksydwuetyloamino)—etylowego kwasu p-nitrobenzoesowego o temperaturze topnienia $178\text{--}179^\circ\text{C}$. Dalszą przeróbkę prowadzi się według przykładu II.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania estru 2-(β, β' -dychlorodwuetyloamino)—etylowego kwasu p-nitrobenzoesowego oraz jego soli, znamienny tym, że pochodne lub sole kwasu p-nitrobenzoesowego ogrzewa się z dwu- lub trój-(β -chloroetylo)—aminą, ewentualnie w obecności obecnego rozpuszczalnika organicznego.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako pochodne kwasu p-nitrobenzoesowego stosuje się halogenki kwasowe, ester etylowy lub jego chlorowco— albo aminopochodne.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, 2, znamienna tym, że pochodne kwasu p-nitrobenzoesowego ogrzewa się z dwu- lub trójetanoloaminą, a wytworzony hydroksyzwiązek traktuje się nieorganicznym związkiem wymieniającym grupy OH na atomy chloru, np. SOCl_2 , PCl_3 , PCl_5 lub POCl_3 .
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, 2, znamienna tym, że przy stosowaniu jako pochodnej kwasu p-nitrobenzoesowego, jego estru β -aminoetylowego ogrzewa się go z tlenkiem etylenu lub chlorohydryną, a wytworzony hydroksyzwiązek traktuje się nieorganicznym związkiem wymieniającym grupy OH na atomy chloru.

Anna Chrząszczewska

Bohdan Oprządek

Wiktor Dawid

Emil Łoza

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych