



Patent dodatkowy
do patentu: _____

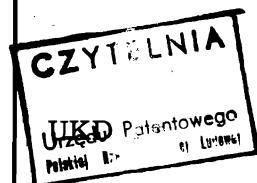
Kl. 12 o, 8

Zgłoszono: 27. X. 1966 (P 117 084)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 c 95/08

Opublikowano: 10. IX. 1968



Twórca wynalazku: doc. dr Andrzej Łukasiewicz

Właściciel patentu: Instytut Badań Jądrowych, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych aldehydu alfa-amino-alfa-(trójchlorowcometylo)-p-toluilowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-podstawionych pochodnych aldehydu alfa-amino-alfa-(trójchlorowcometylo)-p-toluilowego o wzorze $p\text{-OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{CX}_3)\text{NHR}$, w którym R oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, rodnik aryloalkilowy, resztę alicykliczną lub heterocykliczną, a X oznacza chlor lub brom.

Znany sposób otrzymywania tych pochodnych polega na reakcji bis-imin o wzorze $p\text{-R}^1\text{N}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}=\text{NR}$, w którym R^1 oznaczać może to samo co R lub resztę aromatyczną, z równomolową ilością kwasu trójchlorowcooctowego. W reakcji jedno tylko ugrupowanie iminowe zostaje przekształcone w alfa-(trójchlorowcometylo) aminowe, drugie natomiast po zakończeniu reakcji poddaje się hydrolizie. Możliwe jest odzyskiwanie aminy R^1NH_2 powstającej w wyniku hydrolizy, może to być jednak połączone z pewnymi trudnościami technicznymi.

Według wynalazku acetaloiminę o wzorze $p\text{-(R}^1\text{O)}_2\text{CH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}=\text{NR}$, w którym R ma podane wyżej znaczenie, a R^1 oznacza rodnik alkilowy, poddaje się reakcji z kwasem trójchlorowcooctowym lub trójbromowcooctowym w środowisku benzenu lub toluenu w temperaturze $70\text{--}90^\circ\text{C}$, po czym grupę acetalową w produkcie reakcji hydrolizuje się za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego. Produkt reakcji wyosabia się przez przeprowadzenie w chlorowodorek i oczyszcza przez roz-

2

łożenie i ponowne wytrącenie czystego produktu w postaci chlorowodoru. Przebieg reakcji wyjaśnia schemat 1 podany na rysunku.

Proces prowadzi się w następujący sposób:
5 Toluenu lub benzenowy roztwór kwasu trójchlorowcooctowego wkrapla się do roztworu iminy w toluenie lub benzenie utrzymywanego w temperaturze $70\text{--}90^\circ\text{C}$. Następnie mieszaninę reakcyjną wyklóca się z rozcieńczonym kwasem solnym
10 np. 0,5N w celu zhydrolizowania grupy acetalowej, po czym do osuszonej warstwy organicznej wprowadza się chlorowódor powodując wytrącenie chlorowodoru aldehydoaminy. W celu zhydrolizowania grupy acetalowej można również najpierw usunąć rozpuszczalnik z mieszaniny reakcyjnej, a następnie pozostałość rozpuszcza się
15 w niewielkiej ilości alkoholu i wprowadza alkoholowy roztwór do kwasu solnego np. 2N. Po odsączeniu niewielkiej ilości osadu przesącz alkalinizuje się, wytrącony olej lub osad ekstrahuje organicznym rozpuszczalnikiem, z którego wytrąca się chlorowodorek aldehydoaminy za pomocą chlorowodoru.
20

Stosowane jako produkt wyjściowy acetaloiminę otrzymuje się przez ogrzewanie w benzenie lub toluenie monoacetalowej pochodnej aldehydu tereftalowego z równomolową ilością I-rzęd. aminy o wzorze RNH_2 , w którym R ma wyżej podane
25 znaczenia i azeotropowe usunięcie wody reakcyjnej. Iminę, otrzymaną w postaci roztworu stosuje
30

się bezpośrednio do reakcji z kwasem tróchlorowcooctowym bez jej uprzedniego wyodrębniania.

Monoacetalową pochodną aldehydu tereftalowego, otrzymuje się przez pozostawienie na okres kilkunastu godzin w temperaturze pokojowej alkoholowego roztworu aldehydu tereftalowego z dodatkiem chlorowodoru. Po usunięciu nadmiaru alkoholu pozostałość rozpuszcza się w eterze i przemyna roztworem sody.

Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymany olej traktuje się benzyną lub eterem naftowym i odsącza się niewielką ilość nieprzereagowanego aldehydu. Otrzymany po usunięciu benzyny surowy produkt w postaci oleju stosuje się bezpośrednio do wytworzenia pochodnej acetaloiminowej. Przebieg reakcji otrzymywania monoacetalowej pochodnej aldehydu tereftalowego oraz acetaloiminy przedstawia schemat 2 podany na rysunku.

Zaletą sposobu według wynalazku w porównaniu ze sposobem znanym jest zastąpienie alkoholem alifatycznej lub aromatycznej aminy R^1NH_2 , stosowanej do ochrony grupy aldehydowej w celu umożliwienia żadanego przebiegu reakcji, co pozwala uniknąć trudności związanych z odzyskiwaniem aminy R^1NH_2 .

N-podstawione pochodne aldehydu alfa-amino-alfa-(tróchlorowcometylo)-p-toluilowego wykazują działanie biologiczne: przeciwwirusowe, przeciwnowotworowe, sterylizujące owady i grzybobójcze. Przede wszystkim stanowią jednak one materiał wyjściowy do wytwarzania szeregu dalszych pochodnych, odznaczających się dobrą rozpuszczalnością w wodzie i wysoką aktywnością biologiczną.

Przykład I. Aldehyd alfa-(n-propyloamino)-alfa-(tróchlorometylo)-p-toluilowy

5,5 g surowej monoacetalowej pochodnej aldehydu tereftalowego otrzymanej w sposób wyżej opisany z aldehydu tereftalowego i alkoholu etylowego, ogrzewano z 1,8 g n-propyloaminy w benzenie, usuwając wodę reakcyjną za pomocą nasadki azeotropowej. Po usunięciu wody usunięto benzen, pozostałość rozpuszczono w toluenie i wkroplono powoli toluenowy roztwór 4,5 g kwasu tróchlorooctowego, utrzymując temperaturę łaźni 80–90°. Mieszaninę ogrzewano w powyższej temperaturze dopóki nie przestał się wydzielać dwutlenek węgla (około 1 godziny), następnie po schłodzeniu do temperatury pokojowej wyklócono z 0,5N kwasem solnym i przemyto wodą. Z warstwy organicznej usunięto część toluenu i dodano eterowy roztwór chlorowodoru. Wytrącony chlorowodorek odsączono i wysuszono w temperaturze pokojowej. Otrzymano 7,4 g produktu surowego, który oczyszczono przez rozłożenie chlorowodoru, wyklócając go z mieszaniną benzen-woda, i ponowne wytrącenie chlorowodoru z warstwy benzenowej, w sposób wyżej podany.

Analiza: znaleziono: C — 43,8; H — 4,35; N — 4,4%;

Obliczono dla $C_{12}H_{15}ONCl_4$: C — 43,5; H — 4,55; N — 4,25%.

Produkt topnieje z rozkładem w temperaturze 181–182°C.

Przykład II. Aldehyd alfa-(n-butyloamino)-alfa-(tróchlorometylo)-p-toluilowy

5,0 g monoacetalowej pochodnej aldehydu tereftalowego, otrzymanej jak w przykładzie I wprowadzono w reakcję w warunkach podanych w przykładzie I z 1,8 g n-butyloaminy. Następnie postępując jak w przykładzie I wkroplono roztwór 4,0 g kwasu tróchlorooctowego. Po zakończeniu reakcji usunięto rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszczono w alkoholu etylowym i otrzymany roztwór wiano do 25 ml 2N kwasu solnego. Po odsączeniu niewielkiej ilości osadu przesącz zalkalizowano, olej wyekstrahowano eterem, roztwór wysuszono i wytrącono chlorowodorek aldehydu alfa-(n-butyloamino)-alfa-(tróchlorometylo)-p-toluilowego przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru. Otrzymano 5,5 g surowego produktu, który oczyszczono w sposób podany w przykładzie I uzyskując produkt analitycznie czysty.

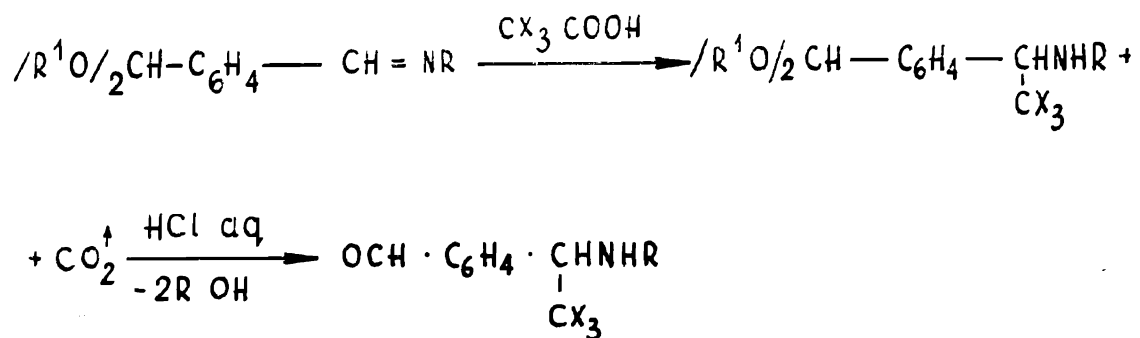
Analiza: znaleziono: C — 45,35; H — 5,05; N — 4,4%;

Obliczono dla $C_{13}H_{17}ONCl_4$: C — 45,2; H — 4,9; N — 4,05%.

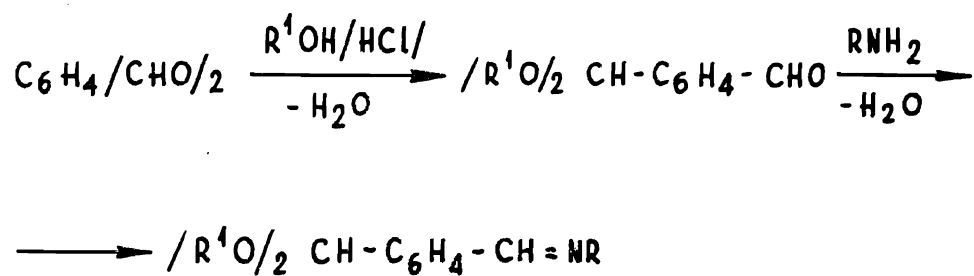
Przez poddanie acetaloimin reakcji z kwasem trójbromooctowym w warunkach podanych w przykładzie I i II wytwarza się analogiczne pochodne bromowe.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych aldehydu alfa-amino-alfa-(tróchlorowcometylo)-p-toluilowego o wzorze $p-OCH-C_6H_4-CH(CX_3)NHR$, w którym R oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, rodnik aryloalkilowy resztę alicykliczną lub heterocykliczną, a X oznacza chlor lub brom, przez reakcję iminy z kwasem tróchlorooctowym lub trójbromooctowym w podwyższonej temperaturze, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, **znamienny tym**, że acetaloiminę o wzorze $p-(R^1O)_2CH-C_6H_4-CH = NR$, w którym R^1 oznacza rodnik alkilowy, a R ma wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję z kwasem tróchlorooctowym lub trójbromooctowym w środowisku benzenu lub toluenu w temperaturze 70–90°C, w utworzonym produkcie hydrolizuje grupę acetalową rozcieńczonym kwasem solnym, wyosabia przez wytrącenie chlorowodorek i oczyszcza przez rozłożenie otrzymanego chlorowodoru mieszaniną benzenu i wody i ponowne wytrącenie chlorowodorek z warstwy benzenowej.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy stosuje się surową acetaloiminę, otrzymaną przez ogrzewanie monoacetalowej pochodnej aldehydu tereftalowego z równomolową ilością aminy o wzorze RNH_2 , w którym R ma wyżej podane znaczenie, w benzenie lub toluenie i azeotropowe usunięcie wody reakcyjnej.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że stosuje się surową monoacetalową pochodną aldehydu tereftalowego, otrzymaną przez traktowanie aldehydu tereftalowego alkoholem w obecności chlorowodoru, w temperaturze pokojowej.



SCHEMAT 1



SCHEMAT 2