



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 04.VI.1966 (P 114 944)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 18.III.1968

Kl. 12 q, 1/02

MKP C 07 c 87/62

UKD

Twórca wynalazku: doc. dr Andrzej Łukasiewicz

Właściciel patentu: Instytut Badań Jądrowych, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych p-(aminoalkilo)aniliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych p-(aminoalkilo)aniliny o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, Ar oznacza resztę aromatyczną, a R oznacza resztę alifatyczną — C_nH_{2n} , gdzie $n = 1 - 4$. Związki te

wykazują działanie biologiczne. Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się przez reakcję bis-iminy o wzorze 2, w którym Ar i R mają znaczenie wyżej podane, z kwasem tróchlorooctowym lub trójbromooctowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego i następną hydrolizę produktu reakcji. Przebieg reakcji ilustruje schemat 1.

Reakcję prowadzi się korzystnie przez wkraplanie benzenowego lub toluenowego roztworu kwasu tróchlorowcooctowego do równomolowej lub nieco mniejszej ilości benzenowego lub toluenowego roztworu bis-iminy o wzorze 2 w temperaturze $40^\circ - 90^\circ$. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę ogrzewa się, dopóki nie zakończy się wydzielanie CO_2 . Produkt reakcji wyodrębnia się z roztworu poreakcyjnego przez ekstrakcję rozcieńczonym kwasem solnym (np. 2N), przy czym zachodzi jednocześnie hydroliza grupy azometinowej. Po zalkalizowaniu warstwy kwasowej wydziela się amina o wzorze 1, którą rozpuszcza się w organicznym rozpuszczalniku, a następnie wytrąca dwuchlorowodorek aminy, przez wysycanie roztworu gazowym chlorowodorem.

Wyjściową bis-iminę o wzorze 2 otrzymuje się

2

przez ogrzewanie 1 mola p-aminoalkiloaniliny o wzorze $H_2NR \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przy czym grupy H_2N -i $-C_6H_4NH_2$ związane są z tym samym lub różnymi atomami węgla, z dwoma molami aldehydu aromatycznego.

Reakcję, którą ilustruje schemat 2, prowadzi się w środowisku benzenu lub toluenu, usuwając azeotropowo wodę. Bis-iminę, otrzymaną w postaci roztworu stosować można do reakcji z kwasem tróchlorowcooctowym bez jej uprzedniego wyodrębnienia.

Wytworzone sposobem według wynalazku α -arylowe pochodne p-[N-(β, β, β -tróchlorowcoetylo)aminoalkilo]-aniliny wykazują działanie przeciwnowotworowe i przeciwwirusowe. Mogą także służyć jako półprodukty do dalszych syntez związków biologicznie czynnych.

Przykład. Dwuchlorowodorek p-[N-(α -fenylo- β, β, β -tróchloroetylo)- β' -aminoetylo]-aniliny.

Aldehyd benzoesowy (2,12 g — 20 mmoli) ogrzewa się z 4-amino- β -fenyloetyloaminą (1,36 g — 10 mmoli) w benzenie, usuwając za pomocą nasadki azeotropowej wodę reakcyjną. Po całkowitym oddzieleniu wody do otrzymanego roztworu bis-iminy, utrzymywanego w temperaturze łaźni około 70° wkrapla się benzenowy roztwór 1,7 g kwasu tróchlorowcooctowego, następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się, dopóki nie przestanie wydzieląć się dwutlenek węgla (około 1,5 godziny). Po ochł-

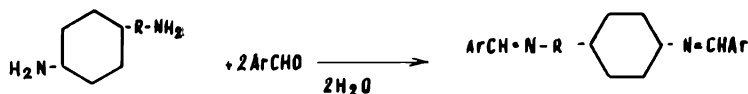
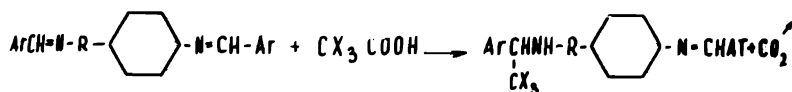
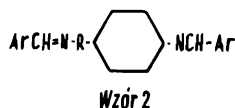
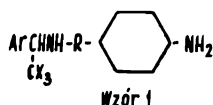
dzeniu do temperatury otoczenia roztwór poreakcyjny wytrząsa się z 30 ml 2N kwasu solnego. Do oddzielonej warstwy kwasowej dodaje się niewielką ilość węgla aktywnego; po przesączeniu alkaliuje się kwaśny roztwór, wytrąconą oleistą amionę rozpuszcza się w eterze, do wysuszonego roztworu eterowego wprowadza się w nadmiarze suchy chlorowodorek i odsącza wytrącony osad dwuchlorowodoru -p-[N-(α -fenylo- β , β , β -trójchloroetylo)- β^1 -aminoetylo]-aniliny. Wydajność surowego produktu 2,8 g. Produkt rozkłada się w temperaturze powyżej 200°, częściowo powyżej 180° (ciemnieje). Produkt może zawierać wodę krystalizacyjną, którą można łatwo usunąć przez ogrzewanie w temperaturze około 100°

Analiza; znaleziono: C-43,70%, H-5,30%, N-6,35%, obliczono dla $C_{16}H_{19}N_2Cl_5 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$: C-43,35%, H-

4,95%, N-6,30%. Krystaliczny produkt uwodniony wytrąca się z roztworu zawierającego nawet niewielką ilość wody.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych p-(aminoalkilo)aniliny o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, Ar oznacza resztę aromatyczną, a R oznacza resztę alifatyczną — C_nH_{2n} , gdzie $n = 1-4$, **znamienny tym**, że bis-iminę o wzorze 2, w którym Ar i R mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem trójchlorooctowym lub trójbromooctowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego, a otrzymany produkt poddaje hydrolizie.



SCHEMAT 2