



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 19.XI.1962 (P 100 095)

Pierwszeństwo: 20.XI.1961 Niemiecka
Republika Federalna

Opublikowano: 10.IV.1965

Kl. 12 q, 1/02

MKP

UKD

BIBLIOTEKA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: dr Johannes Keck

Właściciel patentu: Dr Karl Thomae G.m.b.H. Biberach/Riss (Niemiecka
Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych dwuchlorowcoaminobenzylamin

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych dwuchlorowcoaminobenzylamin o wzorze 1, w którym symbol Hal oznacza atom chloru lub bromu, a symbole R i R' są takie same lub różne i oznaczają nasycone lub nienasycone niższe reszty alkilowe o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, reszty cykloalkilowe, aralkilowe, lub aryłowe, albo razem z atomem azotu oznaczają reszty pirolidynowe, piperidynowe lub kamfidynowe, ewentualnie podstawione niższymi grupami alkilowymi.

Otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, nieszkodliwymi dla organizmu.

Nowe związki można wytwarzać przez:

a) chlorowanie ewentualnie bromowanie aminobenzylamin o wzorze 2, w którym R i R' mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, korzystnie w chlorowcowanym węglowodorze lub lodowatym kwasie octowym, celowo w temperaturze pokojowej. Na jeden mol aminobenzylaminy stosuje się dwa mole lub nieznaczny nadmiar środka chlorowcującego, takiego jak chlor lub brom. Powstające najpierw sole kwasu chlorowodorowego lub bromowodorowego można wyodrębniać wprost i oczyszczać przez krystalizację, bądź też oczyszczać je poprzez zasady i przeprowadzać w dowolne sole.

2

b) Reakcję haloidków dwuchlorowcoacylamino-benzylowych o wzorze 3, w którym symbole Hal są takie same lub różne i oznaczają atom chloru lub bromu, Ac oznacza dowolną resztę alkilową, z aminami o wzorze 4, w którym R i R' mają wyżej podane znaczenie i następujące po tym odszczepienie reszty acylowej. Reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego chlorowcowodór. Do tego celu można stosować nieorganiczną lub trzeciorzędową organiczną zasadę, lub też nadmiar wprowadzonej do reakcji aminy o wzorze 4, przy czym na każdy mol składników reakcji należy stosować co najmniej nadmiar 1 mola tej aminy. Reakcję prowadzi się celowo w obecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika, na przykład metanolu, benzenu, toluenu itd., w podwyższonych temperaturach, zwłaszcza w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika. W razie, gdy stosuje się jako środek wiążący chlorowodór nadmiar aminy o wzorze 4 lub trzeciorzędową organiczną zasadę, mogą one równocześnie służyć jako rozpuszczalnik.

Odacylowanie prowadzi się w znany sposób, korzystnie przez ogrzewanie z rozcieńczonymi kwasami mineralnymi albo rozcieńczonymi nieorganicznymi zasadami.

c) Redukcję dwuchlorowconitrobenzylamin o wzorze 5, w którym symbole Hal , R i R' mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się

korzystnie przez katalityczną redukcję, na przykład za pomocą wodoru w obecności katalizatora z metalu szlachetnego, na przykład katalizatora platynowego lub palladowego, celowo w rozpuszczalniku takim jak metanol, etanol, czterohydrofuran albo dioksan, przez redukcję wodżianem hydrazyny i niklem Raney'a, korzystnie w rozpuszczalniku takim jak metanol, albo przez redukcję wodorem in statu nascendi, który można uzyskać na przykład za pomocą żelaza, cynku lub cyny i kwasu mineralnego. Redukcję można jednak również prowadzić według jakichkolwiek innych znanych metod stosowanych do przeprowadzenia aromatycznych związków nitrowych w aromatyczne aminy.

W sposobach wyżej opisanych stosuje się jako substancje wyjściowe związki o wzorze 2, 3 i 5, które są znane z literatury lub mogą być wytworzone za pomocą sposobów opisanych w literaturze. Tak na przykład aminobenzylloaminy o wzorze 2 można wytworzyć ze znanych haloidków nitrobenzylowych, przez ich reakcję z odpowiednią drugorzędową aminą i następującą po tym redukcję grupy nitrowej. Haloidki dwuchlorowcodwuacyloaminobenzylowe o wzorze 3 można najkorzystniej otrzymywać ze znanych 2- lub 4-acyloamino-3,5-dwuchlorowcoteluonów przez reakcję z bromosukcynimidem. W podobny sposób można otrzymać dwuchlorowconitrobenzylloaminy o wzorze 5 przez bromowanie 2- ewentualnie 4-nitro-3,5-dwuchlorowcoteluenu bromosukcynimidem i następującą po tym reakcję utworzonych bromków nitrodwuchlorowcotelubenzylowych z odpowiednią drugorzędową aminą.

Otrzymane związki można przeprowadzić w ich sole addycyjne z nieszkodliwymi dla organizmu kwasami w znany sposób, na przykład przez reakcję alkoholowego roztworu danego kwasu z molowymi ilościami odpowiedniej zasady. Do tego celu odpowiednie są na przykład kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas mlekowy, kwas cytrynowy, kwas winowy, kwas maleinowy itd. Sole addycyjne z kwasami są rozpuszczalne w wodzie. Praktyczne zastosowanie znajdują przede wszystkim sole z jednym równoważnikiem odpowiedniego kwasu. Wytworzone sposobem według wynalazku związki wykazują cenne właściwości farmakologiczne, a zwłaszcza wykazują doskonałe działanie sekretologiczne przy niezwykle małej toksyczności. Ponadto działają one uspokajająco na kaszel oraz hamują aktywność monoaminooksydazy, jak również odznaczają się właściwościami przeciwigorączkowymi.

Niżej podane przykłady wyjaśniają wynalazek.

Przykład I. N-(2-amino-3,5-dwubromobenzyllo)-dwuetyloamina.

Roztwór 6,4 g 2-aminobenzylodwuetyloaminy w 50 ml chloroformu zadaje się roztworem 11,6 g bromu w 50 ml chloroformu podczas mieszania. Po reakcji wytrząsa się warstwę chloroformową z 100 ml 2n-wodorotlenku sodowego, rozdziela, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza do sucha. Z oleistej pozostałości otrzymuje się chlorowodorek przez rozpuszczenie w 50 ml etanolu i wprowadza-

nie chlorowodoru. Temperatura topnienia 214—214,5°.

Przykład II. N-(4-amino-3,5-dwubromobenzyllo)-dwuetyloamina.

Roztwór 39,5 g bromu w 150 ml kwasu octowego lodowatego wkrapla się powoli podczas mieszania do roztworu 12,6 g N-(4-aminobenzyllo)-dwuetyloaminy w 150 ml kwasu octowego lodowatego. Po zdekantowaniu kwasu octowego lodowatego z nad osadu bromowodoru przekrystalizowuje się osad z etanolu. Temperatura topnienia 218°C (rozkład).

Przykład III. N-(2-amino-3,5-dwubromobenzyllo)-dwiizobutyloamina.

Roztwór 8,5 g bromu w 30 ml kwasu octowego lodowatego wkrapla się podczas mieszania do roztworu 6,09 g 2-aminobenzylodwiizobutyloaminy w 150 ml kwasu octowego lodowatego. Wytrącony bromowodorek oddziela się od kwasu octowego lodowatego przez dekantację i przekrystalizowuje z estru octowego. Temperatura topnienia 165 do 167°.

Przykład IV. N-(2-amino-3,5-dwubromobenzyllo)-dwiualliloamina.

24,7 g bromku 2-dwuacetyloamino-3,5-dwubromobenzylowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin z 11,8 g dwiualiloaminy w 300 ml alkoholu etylowego. Po oddestylowaniu alkoholu rozpuszcza się pozostałość w 1 litrze gorącego 3n kwasu solnego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną 12 godzin. Następnie alkalinizuje się za pomocą 10n wodorotlenku sodowego i wytrząsa trzykrotnie z 300 ml chloroformu. Fazy chloroformowe łączy się, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje chloroform. Pozostałą zasadę rozpuszcza się w małej ilości etanolu i wprowadza gazowy chlorowódor, przy czym wytrąca się chlorowodorek. Związek ten sączy się na sączku próżniowym i rozpuszcza w jednym litrze estru octowego. Przy zagęszczaniu do 300 ml krystalizuje chlorowodorek N-(2-amino-3,5-dwubromobenzyllo)-dwiualliloaminy, o temperaturze topnienia 109—113°.

Przykład V. N-(4-amino-3,5-dwubromobenzyllo)-dwiualliloamina.

20,3 g bromku 4-dwuacetyloamino-3,5-dwubromobenzylowego, 6,9 g dwiualiloaminy i 300 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Oleistą pozostałość otrzymaną po oddestylowaniu etanolu rozpuszcza się w 1 litrze gorącego 3n kwasu solnego i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin. Następnie alkalinizuje się za pomocą 10n ługu sodowego i wytrząsa trzykrotnie, każdorazowo z 700 ml chloroformu. Fazy chloroformowe łączy się, suszy z siarczanem sodowym i zagęszcza. Częściowo oleistą, a częściowo stałą pozostałość wprowadza się do absolutnego etanolu i sączy aż do osiągnięcia klarownego roztworu. Po pewnym czasie krystalizuje chlorowodorek. Temperatura topnienia 191—195°.

Przykład VI. N-(2-amino-3,5-dwubromobenzyllo)-N-metylocykloheksyloamina.

Roztwór 29,3 g bromu w 50 ml kwasu octowego lodowatego wkrapla się powoli podczas mieszania do roztworu 15,9 g N-(2-aminobenzyl)-N-metylocykloheksyloaminy. Kwas octowy lodowaty dekantuje się, a pozostały osad wytrząsa z 200 ml 2n wodorotlenku sodowego i 600 ml chloroformu tak długo, aż cały osad przejdzie do roztworu. Fazę chloroformową zagęszcza się do sucha, a pozostałość rozpuszcza w etanolu. Przez wprowadzenie gazowego chlorowodoru wytrąca się chlorowodorek o temperaturze topnienia 232–235° (rozkład).

Wytwarzanie dalszych soli N-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-N-metylocykloheksyloaminy:

Sole te otrzymuje się na ogół przez rozpuszczenie N-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-N-metylocykloheksyloaminy w absolutnym alkoholu i dodanie odpowiedniego kwasu, przy czym wykryształizowuje odpowiednia sól. Przy wytwarzaniu siarczanu korzystnie jest jednakże stosować propanol zamiast etanolu, a przy wytwarzaniu azotan — mieszaninę butanolu i eteru.

W niżej podanej tablicy zestawiono temperatury topnienia różnych soli N-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-N-metylocykloheksyloaminy.

S ó l	Temperatura topnienia
p-toluenosulfonian $C_{21}H_{28}Br_2N_2O_3S$	218–219° (rozkład)
Nadchloran $C_{14}H_{21}Br_2ClNO_4$	132,5–134°
Fosforan $C_{14}H_{23}Br_2N_2O_4P$	137–138,5°
Bromek $C_{14}H_{21}Br_2N_2$	227,5–228° (rozkład)
Szczawian $C_{16}H_{22}Br_2N_2O_4$	182–183°
Chlorek $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$	240–242° (rozkład)
Azotan $C_{14}H_{21}Br_2N_2O_3$	135–136°
Siarczan $C_{14}H_{22}Br_2N_2SO_4 \cdot C_3H_7OH$	108–109°

Przykład VII. N-(4-amino-3,5-dwubromobenzyl)-N-metylobenzylamina.

Roztwór 31,6 g bromu w 30 ml kwasu octowego lodowatego wkrapla się podczas mieszania do roztworu 18,0 g N-(4-aminobenzyl)-N-metylobenzylaminy. Wytrącony produkt oddziela się od kwasu octowego lodowatego przez dekantację i przekryształizowuje z etanolu. Temperatura topnienia 202–206°.

Przykład VIII. N-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-pirolidyna.

17,0 g N-(o-aminobenzyl)-pirolidyny rozpuszcza się w 500 ml chloroformu i zadaje w temperaturze pokojowej podczas mieszania porcjami roztworem 34,0 g bromu (co odpowiada 2,2 mola bromu na 1 mol N-(o-aminobenzyl)-pirolidyny w 500 ml chloroformu. Produkt bromowania, który początkowo

wydziela się jako olej pozostawia się pół godziny w spokoju, przy czym miesza się kilkakrotnie i pociera ściankę naczynia za pomocą pałeczki szklanej, na skutek czego następuje krystalizacja. Żółte kryształy odsąca się na sączku próżniowym i przemywa małą ilością chloroformu. Następnie rozpuszcza się je w gorącej wodzie, alkalizuje za pomocą stężonego amoniaku do wartości pH = 11 i wytrząsa zasadę czterokrotnie, każdorazowo z 250 ml chloroformu. Połączone roztwory chloroformowe suszy się z sodą, sączy i chloroform destyluje pod próżnią. Pozostałość stanowi brunatny olej, który w celu wytworzenia chlorowodoru ogrzewa się z 40 ml absolutnego etanolu do temperatury 40–50°. Klarowny roztwór zadaje się 10%-owym kwasem solnym. Po dłuższym staniu w temperaturze 0° krystalizuje chlorowodorek w postaci bezbarwnych drobnych kryształków, które odsąca się i przemywa eterem. Temperatura topnienia 219–220°.

Przykład IX. N-/2-amino-3,5-dwubromobenzyl/-piperydyna

Roztwór 9,67 g N-/2-aminobenzyl/-piperydyny w 150 ml chloroformu zadaje się kroplami 16,3 g bromu w 100 ml chloroformu. Następnie wytrząsa się mieszaninę z 200 ml 2n ługu sodowego. Fazę chloroformową oddziela się, a fazę wodną przemywa ponownie chloroformem. Połączone fazy chloroformowe suszy się za pomocą siarczanu sodowego i zagęszcza. Pozostałość rozpuszcza się w około 100 cm etanolu, zadaje 15 ml stężonego kwasu solnego i pozostawia w spokoju w celu krystalizacji. Chlorowodorek N-/2-amino-3,5-dwubromobenzyl/-piperydyny krystalizuje w postaci płytek o temperaturze topnienia 244–245°.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące 2-amino- lub 4-amino-dwuchlorowobenzylaminy o wzorach 6 lub 7:

Związki 2-aminowe

Przykład		Temperatura topnienia:	Wytworzony sposobem podanym pod
X	Hal = Brom R = metyl R' = metyl	jako chlorowodorek 235–237°	a
XI	Hal = Brom R = n-propyl R' = n-propyl	jako chlorowodorek 153–156°	a
XII	Hal = Brom R = izopropyl R' = izopropyl	jako chlorowodorek 159–160°	a
XIII	Hal = Brom R = n-pentyl R' = n-pentyl	jako bromowodorek 111–113°	a
XIV	Hal = Brom R = wzór 8 R' = wzór 8	jako chlorowodorek 308–312° (rozkład)	b
XV	Hal = Brom R = wzór 9 R' = wzór 9	jako chlorowodorek 209–215°	a

Przykład		Temperatura topnienia:	Wytworzony sposobem podanym pod
XVI	Hal = Brom R = metyl R' = benzyl	jako bromowodorek 200—201°	a
XVII	Hal = Brom R = etyl R' = benzyl	jako bromowodorek 179—182°	a
XVIII	Hal = Brom R = benzyl R' = benzyl	jako bromowodorek 192—196°	a
XIX	Hal = Brom R = etyl R' = benzyl	jako chlorowodorek 123—130°	b

Związki 4-aminowe

XX	Hal = Brom R = metyl R' = metyl	jako chlorowodorek 252—256°	a
XXI	Hal = Brom R = n-propyl R' = n-propyl	jako bromowodorek 227° (rozkład)	a
XXII	Hal = Brom R = wzór 10 R' = wzór 10	jako chlorowodorek 141—144°	a
XXIII	Hal = Brom R = metyl R' = wzór 8	jako chlorowodorek 232—235°	a
XXIV	Hal = Brom R = wzór 11 R' = wzór 11	jako chlorowodorek 200—205°	b
XXV	Hal = Brom R = wzór 12 R' = wzór 12	jako bromowodorek 224—226° (rozkład)	a
XXVI	Hal = Brom R = etyl R' = benzyl	jako bromowodorek 198—203°	a
XXVII	Hal = Brom R = benzyl R' = benzyl	jako chlorowodorek 233—235° (rozkład)	a
XXVIII	Hal = Brom R = etyl R' = fenyl	jako chlorowodorek 221—215°	b

Przykład XXIX. N-(2-amino-3,5-dwuchloro-benzyl)-piperadyna.

a) 3,5-dwuchloro-2-dwuacetyloaminotoluen. 19 g 3,5-dwuchloro-2-acetamino-toluen (Ad. CLAUS, E. STAPELBERG, A. 274, 285—304 (1893) ogrzewa się z 250 ml bezwodnika octowego w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie nadmiar bezwodnika octowego oddestylowuje się i przekrystalizowuje pozostałość z etanolu. Temperatura topnienia 84—86°.

b) bromek 3,5-dwuchloro-2-dwuacetyloaminobenzylowy. 15,1 g 3,5-dwuchloro-2-dwuacetyloaminotoluen, 11,0 g N-bromosukcynimidu i 0,5 g nadtlenu dwubenzoilu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną tak długo w 250 ml czterochlorku węgla, aż nierozpuszczalna część, która najpierw znajduje się na dnie kolby, wypłynie na powierzchnię rozpuszczalnika (po około 10 godzinach). Po ochłodzeniu sączy się i przesącz zagęszcza do sucha. Stałą pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu. Temperatura topnienia 122—125°.

c) N-(2-amino-3,5-dwuchlorobenzyl)-piperydyna. 9,5 g bromku 3,5-dwuchloro-2-dwuacetyloaminobenzylowego i 5 g piperydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin z 250 ml etanolu. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się produkt reakcji w 1 litrze 3n kwasu solnego i ogrzewa ponownie w ciągu 18 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie alkalizuje się za pomocą 10n wodorotlenku sodowego do wartości pH = 10 i ekstrahuje dokładnie za pomocą chloroformu. Połączone roztwory chloroformowe suszy się nad siarczanem sodowym i zagęszcza do sucha. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 50 ml absolutnego etanolu i wprowadza gazowy chlorowódor. Krystalizuje chlorowodorek. Po przekrystalizowaniu z etanolu temperatura topnienia chlorowodoru wynosi 234 do 235°.

Przykład XXX. N-(3,5-dwuchloro-4-amino-benzyl)-N-metylocykloheksyloamina.

a) 3,5-dwuchlorodwuacetyloaminotoluen. 10 g 3,5-dwuchloro-4-acetaminotoluen (E. LeLIMANN, C. Klotz, A. 231, 308—326 (1886) ogrzewa się z 30 ml bezwodnika octowego w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar bezwodnika octowego oddestylowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje z eteru naftowego. Temperatura topnienia 59—60°.

b) bromek 3,5-dwuchloro-4-dwuacetyloaminobenzylowy. 30 g 3,5-dwuchloro-4-dwuacetyloaminotoluen, 21 g N-bromosukcynimidu i 3 g nadtlenu dwubenzoilu ogrzewa się wraz z 450 ml czterochlorku węgla, osuszonego nad pięciotlenkiem fosforu tak długo pod chłodnicą zwrotną, aż nierozpuszczalna część, spoczywająca najpierw na dnie kolby, wypłynie na powierzchnię rozpuszczalnika (po około 8 godzinach). Po ochłodzeniu sączy się i przesącz zagęszcza do sucha. Oleistą pozostałość krystalizuje się z etanolu. Temperatura topnienia 106—123°.

c) N-(3,5-dwuchloroaminobenzyl)-N-metylocykloheksyloamina 13,5 g bromku 3,5-dwuchlorodwuacetyloaminobenzylowego i 9 g N-metylocykloheksyloaminy oraz 250 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Rozpuszczalnik oddestylowuje się, a oleistą pozostałość ogrzewa się do wrzenia 16 godzin z 3n kwasem solnym. Następnie alkalizuje się za pomocą 10n wodorotlenku sodowego do wartości pH = 10. Całość pozostawia się w spokoju, przy czym wykrysztalizowuje wytrącony olej. Krystalizat odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu. Temperatura topnienia 62—64°.

Związki 2-aminowe

Przykład		Temperatura topnienia:	Wytworzony sposobem
XXXI	Hal = Chlor R = metyl R' = wzór 8	jako chlorowodorek 224—225° (rozkład)	jak w przykładzie XXIX
XXXII	Hal = Chlor R = wzór 10 R' = wzór 10	chlorowodorku 142—148°	jak w przykładzie XXIX
XXXIII	Hal = Chlor R = etyl R' = etyl	siarczanu 132—134°	jak w przykładzie XXX
XXXIV	Hal = Chlor R = benzyl R' = benzyl	chlorowodorku 237,5—238° (rozkład)	jak w przykładzie XXX

Związki zawierające pierścień kamfidynowy.

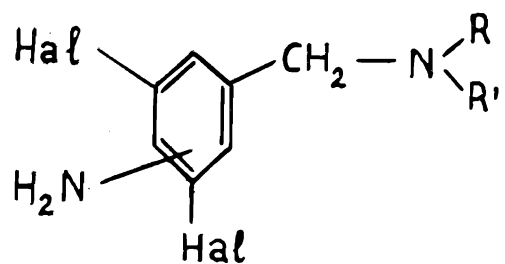
Związek 2-aminowy			Wytworzony sposobem podanym pod:
XXXV	Hal = brom R = wzór 13 R' = wzór 13	chlorowodorku 109—111°	a
Związek 4-aminowy			
XXXVI	Hal = brom R = wzór 13 R' = wzór 13	chlorowodorku 238—241° (rozkład)	a
Związek 4-aminowy			
XXXVII	Hal = brom R = wzór 14 R' = wzór 14	chlorowodorku 189—197° (rozkład)	a

Przykład XXXVIII. N-(2-amino-3,5-dwubromobenzylo)-N-metylocykloheksyloamina.

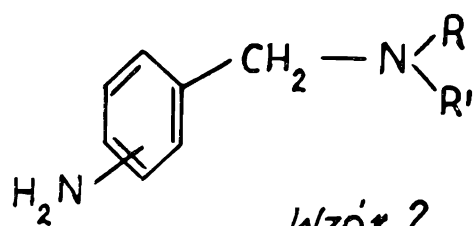
500 mg chlorku N-(2-nitro-3,5-dwubromobenzylo)-N-metylocykloheksyloamonowego (o temperaturze topnienia 233—235° — rozkład) rozpuszcza się w 100 ml metanolu i zadaje 100 mg PtO₂. Do otrzymanego roztworu wprowadza się wodór podczas wstrząsania. Po pochłonięciu 3 moli wodoru odsąca się katalizator i przesącz zagęszcza do sucha. Po przekrystalizowaniu z etanolu temperatura topnienia wynosi 234—235,5° (rozkład).

Zastrzeżenie patentowe

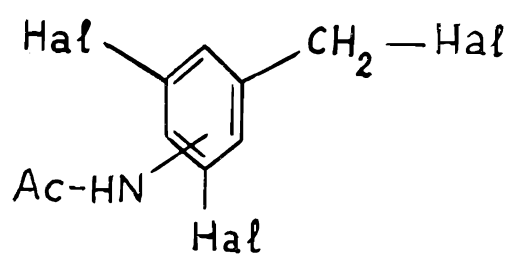
Sposób wytwarzania nowych dwuchlorowcoaminobenzyloamin o wzorze 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub ^{brynu}wodoru, symbole R i R' są takie same lub różne i oznaczają niższe reszty alkilowe, nasycone lub nienasycone, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, reszty cykloalkilowe, aralkilowe lub aryłowe, albo razem z atomem azotu oznaczają pierścienie pirolidynowy, piperidynowy lub kamfidynowy, ewentualnie podstawione niższymi resztami alkilowymi **znamienny tym**, że aminobenzyloaminy o wzorze 2, w którym R i R' mają wyżej podane znaczenie chloruje się lub bromuje w obecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika, lub acyloaminodwuchlorowcobenzyloaminy o wzorze 3, w którym grupy oznaczone symbolem Hal są takie same lub różne i oznaczają atomy chloru lub bromu, a Ac oznacza dowolną resztę acylową, poddaje się reakcji z aminami o wzorze 4, w którym R i R' mają wyżej podane znaczenie, w obecności środka wiążącego chlorowcówodór, a następnie odszczepia się resztę acylową, lub dwuchlorowconitrobenzyloaminy o wzorze 5, w którym Hal, R i R' mają wyżej podane znaczenie redukuje się, a otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.



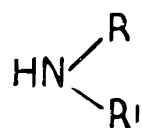
Wzór 1



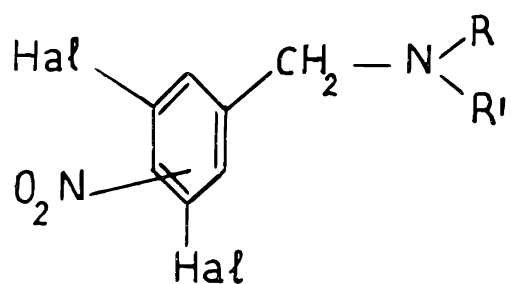
Wzór 2



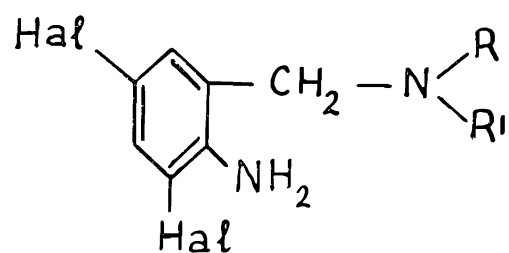
Wzór 3



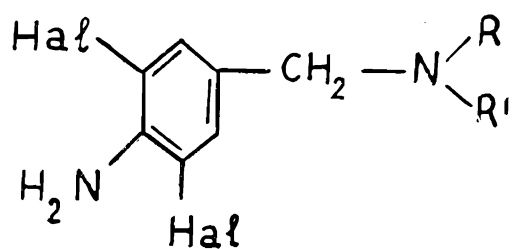
Wzór 4



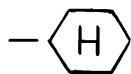
Wzór 5



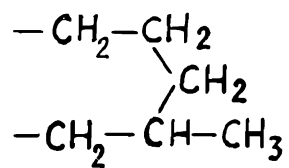
Wzór 6



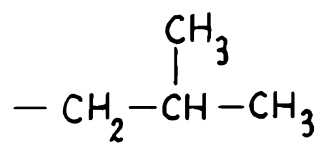
Wzór 7



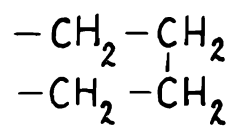
Wzór 8



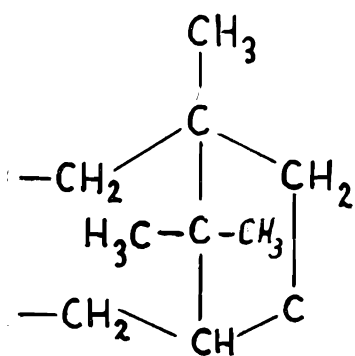
Wzór 9



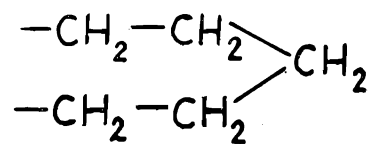
Wzór 10



Wzór 11



Wzór 13



Wzór 12



Wzór 14