

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 22.V.1967 (P 120 694)

Pierwszeństwo: 25.V.1966 Węgry

Opublikowano: 5.V.1970

Kl. 12 o, 22

MKP C 07 c 123/00

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Laszlo Pallos, mgr inż. Pál Benkó, dr Ferenc Ördögh, dr Julianna Rosdy

Właściciel patentu: Egyesült Gyógyszer — és Tápszergyár, Budapest (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych naftyloformamidyn
i czterowodoronaftyloformamidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyloformamidyn i czterowodoronaftyloformamidyn, względnie ich soli i czwartorzędowych związków amoniowych wykazujących działanie przeciw robakom oraz działanie bakteriobójcze.

Niektóre związki z grupy naftyloformamidyn były już opisane w literaturze, na przykład N,N'-dwo(α i β-naftylo)-formamidyna (J. Pharm. Soc. Japan, 74, 135 (1954); Am. Chem. J. 13, 516 (1891); J. Am. Chem. Soc. 31, 1148 (1909); Angew. Chem. 1963, 825, itd.). N,N'-dwumetylo-N'-1-naftyloformamidyna

J. Prakt. Chem., 13, 265 (1961); Chem. Ber., 92, 837, (1959); jak i N-benzhydrylo-N'-2-naftyloformamidyna (J. Chem. Soc. 1935, 1219). Związki dwunaftyloformamidynowe znajdują zastosowanie jako stabilizatory niektórych mieszanin nienasyconych poliestrów i styrenów (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2 846 411). Ponadto, są to cenne produkty przejściowe i mogą być wszechstronnie wykorzystane w syntezach organicznych.

Badania nad sposobem wytwarzania symetrycznie podstawionych N-pirydyloalkiloformamidyn i N-naftylo- lub czterowodoronaftyloformamidyn były przedmiotem wcześniejszych prac. Związki tego rodzaju otrzymuje się na przykład na drodze reakcji ortomrówczanów z odpowiednimi naftyloaminami, w ilościach równoważnych (J. A. Chem. Soc., 31, 1148, (1909), jak i przez reakcję izocyjanów naftyli z dwualkiloformamidami (J. Prakt. Chem. 13,

2

265 (1961)). N-naftylo-N,N'-dwumetyloformamidyny można również otrzymać na drodze reakcji odpowiedniej naftyloaminy z mieszaniną, składającą się z dwumetyloformamidu i tlenochloru fosforu (Chem. Ber. 92, 837 (1959)). Znana jest również synteza N,N'-dwunaftyloformamidyny, oparta na reakcji, zachodzącej pomiędzy eterem naftyloformiminometylowym i α-naftyloaminą (Am. Chem. J. 13, 516 (1891)). Ta ostatnia synteza była wyjściową dla niniejszego projektu i została dalej opracowana w celu wytwarzania nowych, dotychczas nieznanych związków naftylo- lub czterowodoronaftyloformamidynowych.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym oba wiązania oznaczone liniami przerywanymi mogą być nienasycone (pochodne naftalenu), albo nasycone (pochodne czterowodoronaftalenu) i w którym R¹ oznacza atom wodoru, chloru, grupę hydroksylową lub sulfonową, a R² oraz R³ oznaczają dwa jednakowe albo różne podstawniki, takie jak atom wodoru, rodnik alkilowy o 2—12 atomach węgla, grupa dwualkiloaminoalkilowa lub cykloalkilowa, przy czym ewentualnie rodniki alkilowe R² i R³, połączone ze sobą i z atomem azotu, jak również ewentualnie z dodatkowym heteroatomem, tworzą pierścień heterocykliczny, albo jeden z symboli R² i R³ oznacza rodnik fenylowy lub aralkilowy, ewentualnie podstawiony, najwyżej przez dwa jednakowe lub różne, zawierające 1—6 atomów węgla, rodniki

ki alkilowe, atomy chlorowca, grupy nitrowe, grupy alkoksylowe zawierające 1–6 atomów węgla albo przez grupy tróchlorowcometylowe lub jeden z symboli R_2 i R_3 oznacza 5–7 członowy rodnik heterocykliczny, zawierający jeden lub dwa heteroatomy.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się w ten sposób, że eter N-naftylo- albo N-czterowodoronaftyloformiminowy o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, a R^4 oznacza niższy rodnik alkilowy, korzystnie rodnik metylowy lub etylowy, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R^2 oraz R^3 mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się zarówno w polarnych, jak i niepolarnych rozpuszczalnikach, w niektórych przypadkach również bez rozpuszczalnika, w temperaturze 15°–200°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. W niektórych przypadkach niewielki nadmiar aminy o ogólnym wzorze 3 wpływa korzystnie na wydajność. Na ogół jednak składniki reakcyjne stosuje się w ilościach równoważnikowych. Otrzymaną formamidynę o ogólnym wzorze 1, w zależności od stanu skupienia, oczyszcza się albo przez przekrystalizowanie, albo przez frakcjonowaną destylację próżniową. Związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się w sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, mające zastosowanie w lecznictwie. Podobnie przydatne dla celów leczniczych mogą być również ich czwartorzędowe pochodne, które otrzymuje się przez reakcję trzeciorzędowych zasad z niższymi halogenkami alkilowymi.

Związki N-naftylo- lub, N-czterowodoronaftyloformamidynowe wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują wyjątkowe działanie przeciw robakom, co zostało udowodnione w badaniach przeprowadzonych na pierścienicach *Tubifex rivularium* i *Enchytraeus albidus*. Niektóre spośród pochodnych, zwłaszcza te, które posiadają dłuższe łańcuchy alkilowe albo cykloalkilowe, wykazują również silne działanie bakteriobójcze i grzybobójcze. Badania porównawcze wykazały, że związki o wzorze 1 przewyższają działanie bakteriobójcze lub grzybobójcze takich związków jak chloramfenikol i 2-metylo-5,7-dwuchloro-8-hydroksychinolina. Sposób według wynalazku objaśniono w podanych poniżej przykładach.

Przykład I. Do kolby zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną wprowadza się 19,5 g (0,1 mola) eteru N-(α -naftylo)-formimino-etylowego i roztwór składający się z 12,7 g (0,1 mola) p-chloroaniliny w 200 ml bezwodnego toluenu. Otrzymany roztwór gotuje się pod chłodnicą zwrotną w czasie 6 godzin, stale mieszając. Następnie zadaje się węglem aktywowanym, przesącza i rozpuszczalnik oddestylowuje pod próżnią. Otrzymaną pozostałość w postaci oleistego produktu zaszczepia się i krystalizuje. Surowy produkt można następnie przekrystalizować z etanolu. Otrzymana N-(α -naftylo)-N'-p-chlorofenylo-formamidyna posiada temperaturę topnienia 145–146°C. Chlorowodorek jej wytwarza się w roztworze etanolowym za pomocą gazowego chlorowodoru. Temperatura topnienia wy-

nosi 228–230°C. Wyniki analizy: $C_{17}H_{14}Cl_2N_4$ (317,19) wyliczone: N 8,83% Cl 22,4%; otrzymane: N 8,95% Cl 22,55%.

Przykład II. 4,98 g (0,025 mola) eteru N-(β -naftylo)-formiminoetylowego i 3,19 g (0,0251 mola) cyklooktyloaminy rozpuszcza się w 50 ml absolutnego toluenu. Roztwór ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, następnie traktuje węglem aktywowanym i przesącza na gorąco. Otrzymany roztwór koloru bladeżółtego wkrapla się do etynolowego roztworu kwasu solnego, równocześnie chłodząc lodową wodą. Po zakończeniu reakcji odparowuje się mieszaninę pod próżnią do suchości. Surowy chlorowodorek N-(β -naftylo)-N'-cyklooktyloformamidyny rozpuszcza się w gorącym etanolu, dodaje octanu etylu i ochładza, mieszając od czasu do czasu. Otrzymany czysty chlorowodorek odsącza się i suszy. Temperatura topnienia wynosi 151–152°C.

Wyniki analizy: $C_{19}H_{25}ClN_2$ (316,87) wyliczone: N 8,82% Cl 11,2%; otrzymane: N 9,10% Cl 11,0%.

Przykład III. 5 g (0,027 mola) eteru N-(α -naftylo)-formiminometylowego i 2,29 g (0,027 mola) piperydiny rozpuszcza się w 40 ml toluenu. Roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie na ciepło zadaje się węglem aktywowanym i przesącza. Rozpuszczalnik z kolei oddestylowuje pod próżnią i otrzymaną pozostałość oleistą odstawia do lodówki. W ciągu nocy wykryształizowuje N-(α -naftylo)-N'-piperydylo-1-formamidyna o temperaturze topnienia 54–55°C.

Wyniki analizy: $C_{16}H_{18}N_2$ (238,32) wyliczone: N 11,75% otrzymane: N 11,55%.

Przykład IV. 10 g (0,054 mola) eteru N-(α -naftylo)-formiminometylowego i 7,0 g (0,0542 mola) oktyloaminy rozpuszcza się w 120 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4,5 godzin. Następnie traktuje się na gorąco węglem aktywowanym i przesącza. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostaje zielonkawy olej, który podczas chłodzenia szybko krystalizuje. Otrzymana N-(α -naftylo)-N'-oktyloformamidyna ma temperaturę topnienia 52–53°C.

Wyniki analizy: $C_{19}H_{25}N_2$ (282,42) wyliczone: N 9,89% otrzymane: N 9,74%.

Przykład V. 4,98 g (0,025 mola) eteru N-(β -naftylo)-formiminoetylowego i 2,5 g (0,0252 mola) sześciometylenoiminy rozpuszcza się w 50 ml absolutnego toluenu. Dalsze czynności wykonuje się jak podano w przykładzie IV. Otrzymuje się N-(β -naftylo)-sześciometylenoimino-azometynę o temperaturze wrzenia 180–182°C poniżej ciśnienia 0,2 tora. Wyniki analizy: $C_{17}H_{20}N_2$ (252,35) wyliczone: N 11,1% otrzymano: N 11,0%.

Przykład VI. 4,98 g (0,025 mola) eteru N-(β -naftylo)-formiminoetylowego rozpuszcza się w 70 ml

dioksanu i poddaje reakcji z 2,79 g (0,252 mola) benzyloaminy. Z otrzymaną mieszaniną reakcyjną postępuje się jak podano w przykładzie III. Otrzymuje się N-(β -naftylo)-N'-benzyloformamidynę o temperaturze topnienia 141–142°C.

Wyniki analizy: $C_{18}H_{16}N_2$ (250,33)

wyliczono: N 10,75%

otrzymano: N 10,86%

Przykład VII. 10 g (0,054 mola) eteru N-(α -naftylo)-formiminometylowego i 5,24 g (0,054) furfuryloaminy rozpuszcza się w 40 ml absolutnego ksylenu. Roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie zadaje się węglem aktywowanym i przesącza na gorąco. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji. Otrzymana N-(α -naftylo)-N'-furfuryloformamidyna wrze pod ciśnieniem pożej 0,4 tor w temperaturze 124–126°C.

Wyniki analizy: $C_{16}H_{14}N_2O$ (250,32)

wyliczono: N 11,22%

otrzymano: N 10,63%

Przykład VIII. 10 g (0,0502 mola) eteru N-(α -naftylo)-formiminoetylowego w 100 ml absolutnego toluenu poddaje się reakcji z 5,82 g (0,0505 mola) heptyloaminy według sposobu podanego w przykładzie II. Otrzymuje się chlorowoderek N-(α -naftylo)-N'-heptyloformamidynowy o temperaturze topnienia 278–280°C.

Wyniki analizy: $C_{18}H_{25}ClN_2$ (304,86)

wyliczono: N 9,18% Cl 11,63%

otrzymano: N 9,26% Cl 11,55%

Przykład IX. 4,98 g (0,025 mola) eteru N-(α -naftylo)-formiminoetylowego w 70 ml absolutnego toluenu poddaje się reakcji z 3,29 g (0,0253 mola) 3-dwuetyloaminopropyloaminy w sposób podany w przykładzie II. Otrzymuje się dwuchlorowoderek N-(α -naftylo)-N'-3-dwuetyloaminopropyloformamidyny o temperaturze topnienia 280°C–282°C.

Wyniki analizy: $C_{18}H_{27}Cl_2N_2$ (356,33)

wyliczono: Cl 19,9%

otrzymano: Cl 19,62%

Przykład X. 10 g (0,054 mola) eteru N-(α -naftylo)-formiminometylowego i 6,70 g (0,0544 mola) p-anizydy utrzymuje się w stanie wrzenia w czasie 3 godzin w absolutnym benzenie. Z mieszaniną reakcyjną postępuje się dalej jak podano w przykładzie IV. Otrzymuje się N-(α -naftylo)-N'-p-anizyloformamidynę o temperaturze topnienia 163–165°C.

Wyniki analizy: $C_{18}H_{16}N_2O$ (276,33)

wyliczono: N 10,02%

otrzymano: N 9,98%

Przykład XI. Mieszaninę o składzie: 5 g (0,027 mola) eteru N-(α -naftylo)-formiminometylowego, 4,34 g (0,027 mola) trójfluorku m-aminobenzylidynu i 40 ml absolutnego toluenu podaje się reakcji jak podano w przykładzie IV. Otrzymana N-(α -naftylo)-N'-m-trójfluorometylofenyloformamidynę można oczyścić przez przekrystalizowanie z etanolu. Temperatura topnienia produktu wynosi

190–192°C.

Wyniki analizy: $C_{18}H_{14}F_3N_2$ (314,30)

wyliczono: F 18,15% N 8,92%

otrzymano: F 18% N 9,00%

5

Przykład XII. 4,06 g (0,02 mola) eteru N-(5,6,7,8-czterowodoro- α -naftylo)-formiminoetylowego poddaje się reakcji z 1,88 g (0,02 mola) 3-aminopirydyny według sposobu podanego w przykładzie IV. Otrzymuje się N-(5,6,7,8-czterowodoro- α -naftylo)-N'-3-pirydyloformamidynę o temperaturze topnienia 128–130°C.

Wyniki analizy: $C_{18}H_{17}N_2$ (251,34)

wyliczono: N 16,75%

15

otrzymano: N 16,60%

20

Przykład XIII. 10 g (0,0502 mola) eteru N-(β -naftylo)-formiminoetylowego poddaje się reakcji z 5 g (0,0503 mola) cykloheksyloaminy według sposobu podanego w przykładzie IV. Otrzymuje się N-(β -naftylo)-N'-cykloheksyloformamidynę o temperaturze topnienia 130–132°C.

Wyniki analizy: $C_{17}H_{20}N_2$ (252,35)

wyliczono: N 11,1%

25

otrzymano: N 10,95%

30

Przykład XIV. 5,9 g (0,02 mola) eteru [2-hydroksy-4-sulfonaftylo-(1)]-formiminoetylowego i 2,32 g (0,02 mola) 2-dwuetyloaminoetyloaminy utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w czasie 5 godzin stale mieszając z 50 ml absolutnego ksylenu. Po zakończeniu reakcji odsącza się otrzymaną N-(2-hydroksy-4-sulfonaftylo-1)-N'-2'-dwuetyloaminoetyloformamidynę. Produkt przerabia się znanym sposobem. Temperatura topnienia wynosi 124–126°C.

Wyniki analizy: $C_{17}H_{23}N_2O_4S$ (365,46)

wyliczono: N 11,53% S 8,77%

otrzymano: N 11,88% S 8,79%

40

Przykład XV. 5 g (0,027 mola) eteru N-(α -naftylo)-formiminometylowego poddaje się reakcji z 3,27 g (0,027 mola) α -fenyloetyloaminy w absolutnym toluenie, jak podano w przykładzie II. Otrzymany chlorowoderek N-(α -naftylo)-N'-2-fenyloetyloformamidyny ma temperaturę topnienia 174–175°C.

Wyniki analizy: $C_{18}H_{19}ClH_2$ (310,82)

wyliczono: N 9,03%

50

otrzymano: N 9,13%

55

Przykład XVI. 11,25 g (0,05 mola) eteru N-(α -naftylo)-formiminobutyloвого i 6,10 g (0,0503 mola) N-etyloaniliny rozpuszcza się w 50 ml dwuchloroetanu i przerabia dalej według sposobu podanego w przykładzie IV. Otrzymuje się N-(α -naftylo)-N'-etylo-N'-fenyloformamidynę o temperaturze topnienia 186–187°C.

Wyniki analizy: $C_{18}H_{18}N_2$ (274,35)

wyliczono: N 10,02%

60

otrzymano: N 10,56%

65

Przykład XVII. 10 g (0,054 mola) eteru N-(α -naftylo)-formiminometylowego utrzymuje się w stanie wrzenia w 120 ml absolutnego dwuchlo-

roetanu z 3,97 g (0,06 mola) pirolu w przeciągu 3 godzin, równocześnie oddestylowując metanol wywiązujący się z mieszaniny reakcyjnej. Koniec reakcji zaznacza się ilością oddestylowanego metanolu, odpowiadającą teoretycznej. Z kolei produkt reakcji poddaje frakcjonowanej destylacji. Otrzymuje się N-(α -naftylo)-pierylo-1-azometynę o temperaturze wrzenia 113—115°C pod ciśnieniem 2 tor. Wyniki analizy: $C_{15}H_{12}N_2$ (220,27)
 wyliczono: N 12,73%
 otrzymano: N 12,0%

Przykład XVIII. 31,14 g (0,1 mola) eteru N-(β -naftylo)-formiminodecylowego i 9,81 g (0,1 mola) 3-metylopiperydyny poddaje się reakcji w absolutnym toluenie według sposobu podanego w przykładzie II. Następnie oddestylowuje się z mieszaniny reakcyjnej rozpuszczalnik i otrzymany surowy produkt poddaje frakcjonowanej destylacji. Otrzymuje się N-(β -naftylo)-3-metylopiperydylo-(1)-azometynę o temperaturze wrzenia 175—178°C pod ciśnieniem 0,2 tor.

Wyniki analizy: $C_{17}H_{19}N_2$ (251,34)
 wyliczono: N 11,15%
 otrzymano: N 11,04%

Przykład XIX. 13,05 g (0,05 mola) eteru N-(β -naftylo)-formiminobenzylowego i 4,3 g (0,05 mola) piperazyny ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w absolutnym dwuchloroetan. Mieszaninę reakcyjną zadaje się węglem aktywowanym i na gorąco przesącza. Po ochłodzeniu krystalizuje z mieszaniny reakcyjnej N-(β -naftylo)-piperazylo-1-azometyna. Odsączony produkt suszy się. Temperatura topnienia wynosi 170—173°C. Wyniki analizy: $C_{15}H_{17}N_3$ (239,33)
 wyliczono: N 17,52%
 otrzymano: N 17,03%.

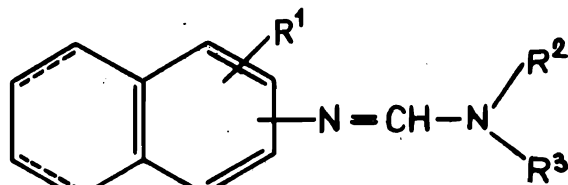
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych naftyloformamidyn i czterowodoronaftyloformamidyn o ogólnym wzorze 1, w którym oba wiązania oznaczone liniami przerywanymi mogą być albo nienasycone (pochodne naftalenu), albo nasycone (pochodne czterowodoronaftalenu) i w którym R^1 oznacza atom wodoru lub chloru, grupę hydroksylową lub sulfonową, a R^2 oraz R^3 oznaczają jednakowe albo różne podstawniki, takie jak atom wodoru, rodnik alkilowy o 2—12 atomach węgla, grupa dwualkiloaminoalkilowa lub cykloalkilowa, przy czym ewentualnie rodniki alkilowe R^2 i R^3 połączone ze sobą i z atomem azotu, a ewentualnie również z dodatkowym heteroatomem, tworzą heterocykliczny pierścień, albo jeden z symboli R^2 i R^3 oznacza niepodstawiony lub podstawiony rodnik fenyłowy lub aralkilowy, które to rodniki są podstawione powyżej przez dwa jednakowe lub różne rodniki alkilowe o 1—6 atomach węgla, atomy chlorowca, grupy nitrowe albo grupy alkoksylowe o 1—6 atomach węgla oraz ewentualnie przez grupy tróchlorowcometylowe albo jeden z symboli R^2 i R^3 oznacza 5—7-członowy rodnik heterocykliczny, za-

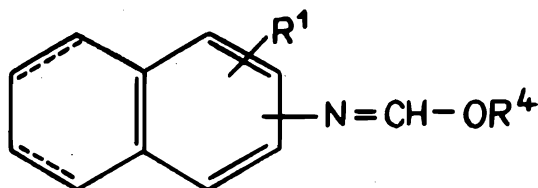
wierający jeden lub dwa heteroatomy, **znamienny tym**, że eter N-naftylo-, względnie N-czterowodoronaftyloformiminowy o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, a R^4 oznacza niższy rodnik alkilowy, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie i otrzymany produkt przeprowadza się ewentualnie w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem albo na drodze reakcji z niższymi halogenkami alkilowymi przeprowadza się w czwartorzędowe związki amoniowe.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z formiminoeterem o ogólnym wzorze 2 poddaje się aminę o ogólnym wzorze 3 stosowaną w niewielkim nadmiarze.

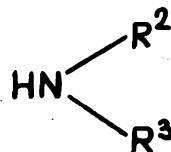
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 50—200°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3