

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 40278

Kl. 12 p, 5

J. R. Geigy A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

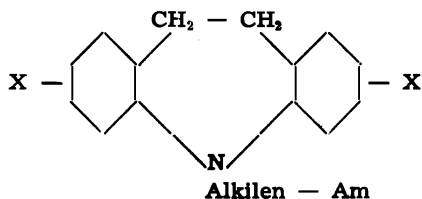
Sposób wytwarzania N-aminoalkilowanych podstawionych pochodnych iminodwubenzylu

Patent trwa od dnia 21 września 1955 r.

Pierwszeństwo: 22 września 1954 r. (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych, zasadowo alkilowanych, podstawionych pochodnych iminodwubenzylu o cennych właściwościach farmakologicznych.

Dotychczas nie znano pochodnych iminodwubenzylu podstawionego w rdzeniu. Obecnie wykryto, że związki te o wzorze ogólnym



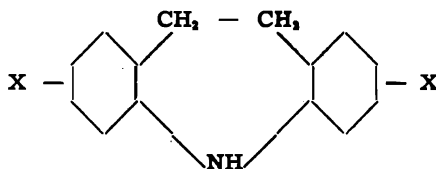
w którym Alkilen oznacza resztę alkilenową o 2—6 atomach węgla i 2—4 członach mostkowych,

Am — niskocząsteczkową resztę dwualkilaminową lub resztę alkilenoiminową — o 5—6

członach pierścieniowych, a X — atom chlorowca lub grupę metylową, posiadają ciekawe właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działanie antyalergiczne i uspokajające i nadają się między innymi do leczenia pewnych postaci chorób umysłowych.

Czwartorzędowe sole amoniowe wywodzące się z powyżej podanych zasad trzeciorzędowych, działają częściowo jako porażające zwoje mózgowe.

W celu wytworzenia nowych związków można iminodwubenzyl o wzorze ogólnym



poddawać reakcji w obecności środków wiążą-

cych kwas, ze zdolnym do reakcji estrem alkoholu o wzorze ogólnym



w którym Alkilen i Am posiadają znaczenie podane wyżej. Jako środki wiążące kwas nadają się zwłaszcza amidek sodowy, amidek litowy, amidek potasowy, sól i potas, za pomocą których w korzystny sposób, bezpośrednio przed reakcją można przeprowadzić dwuchlorowco — lub dwumetyloiminodwubenzyl w jego sól potasowcową. Reakcję przeprowadza się najkorzystniej ogrzewając w obojętnym rozpuszczalniku organicznym jak np. w benzenie, toluenie lub ksylenie.

Jako zdolne do reakcji estry aminoalkoholi o wzorze ogólnym



wchodzą w grę zwłaszcza haloidki.

W szczególności można wymienić: chlorek dwumetyloaminoetylu, chlorek dwumetyloaminoetylu, chlorek metyloetyloaminoetylu, chlorek piperidynoetylu, chlorek pirolidynoetylu, chlorek morfolinoetylu, chlorek β — dwumetyloaminopropylu, chlorek β — dwumetyloaminopropylu, chlorek γ — dwumetyloaminopropylu, chlorek δ — dwumetyloaminobutylu, chlorek α — metylo — γ — dwumetyloaminopentylu, chlorek dwu-n-propyloaminoetylu, chlorek metyloizopropyloaminoetylu, chlorek dwuizobutyloaminoetylu, chlorek dwu-n-butyloaminoetylu lub odpowiednie bromki albo jodki.

Jako iminodwubenzyle podstawione w rdzeniu można wymienić: 3,7 — lub 1,9 — dwuchloro — lub dwubromoiminodwubenzyl 3,7 — lub 2,8 — dwumetyloiminodwubenzyl.

Określone wyżej podstawione iminodwubenzyle można otrzymać np. z odpowiednio podstawionych dwuaminodwubenzylu przez ogrzewanie ich dwufosforanu lub przez ogrzewanie z kwasem wielofosforowym. W ten sposób można np. wytworzyć 3,7 — dwuchloroiminodwubenzyl z 2,2' — dwuamino — 4,4' — dwuchlorodwubenzylu przez ogrzewanie z kwasem wielofosforowym do temperatury 220—300°.

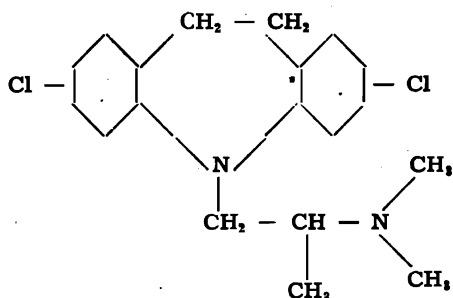
Przez przyłączenie haloidków lub siarczanów alifatycznych lub aralifatycznych alkoholi, np. jodku metylowego, siarczanu dwumetylowego, bromku etylowego lub chlorku benzylowego powstają z trzeciorzędowych aminoalkilodwuchlorowco — lub — dwumetyloiminodwubenzylu w zwykły sposób czwartorzędowe związki amoniowe.

Z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas

siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas octowy, kwas cytrynowy, kwas jabłkowy, kwas bursztynowy, kwas winowy, kwas benzoesowy, kwas itałowy, — trzeciorzędowe zasady tworzą sole rozpuszczalne w wodzie.

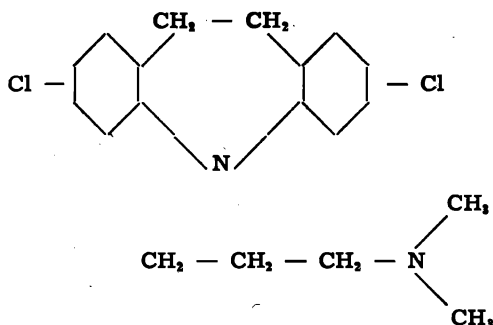
Poniżej podane przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania nowych związków. Części podane w nich oznaczają części wagowe o ile nie zaznaczono inaczej, przy czym części wagowe mają się tak do objętościowych jak g do cm³. Temperatury podano w skali stu stopniowej.

Przykład I.



13,2 części 3,7 — dwuchloroiminodwubenzylu rozpuszcza się w 50 częściach objętościowych absolutnego benzenu. Do roztworu tego dodaje się 7 części chlorku β — dwumetyloaminopropylu w 50 częściach objętościowych absolutnego benzenu, po czym wkrapla się w temperaturze 45—55° w ciągu pół godziny 2, 1 części amidku sodowego w toluenie. Mieszaninę utrzymuje się jeszcze w ciągu 2 godzin w podanej temperaturze i w końcu gotuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 14 godzin. Następnie oziębia się i wstrząsa z wodą. Warstwę benzenową wytrząsa się kilkakrotnie każdorazowo z 20 częściami objętościowymi 2 n kwasu octowego. Połączone wyciągi kwasu octowego alkalizuje się stężonym amoniakiem i wydzieloną zasadę wyciąga eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 5 — (β — dwumetyloaminopropylu) — 3,7 — dwuchloro — iminodwubenzyl [5 — (β dwumetyloaminopropylu) — 3,7 — dwuchloro — 10, 11 — dwuhydro — 5 dwubenzo (b, f) azepina] destyluje się pod ciśnieniem 0,004 mm Hg w temperaturze 173—175°. Z alkoholowym kwasem solnym otrzymuje się chlorowodorek o temperaturze topnienia 254°.

Przykład II.



13,2 części 3,7 — dwuchloroiminodwubenzylu rozpuszcza się w 50 częściach objętościowych absolutnego benzenu i traktuje roztworem 2,2 części amidku sodowego w toluenie, po czym gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny do utworzenia soli sodowej. Następnie oziębia się do temperatury 50° i traktuje mieszając roztworem 6,5 części chlorku γ — dwumetyloaminopropylu w absolutnym benzenie. W dalszym ciągu miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 50° i następnie gotuje w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po tym odsącza się na gorąco przez węgiel, osad przemycza dokładnie gorącym benzenem i odparowuje połączone roztwory benzenowe w próżni. Pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 5 — (γ — dwuetyloaminopropylu) — 3,7 — dwuchloroiminodwubenzyl, [5 — (γ — dwumetyloaminopropylu) — 3,7 — dwuchloro — 10, 11 — dwuhydro — 5 — dwubenzo (b, f) azepina] destyluje się pod ciśnieniem 0,01 mm Hg w temperaturze 175—179°.

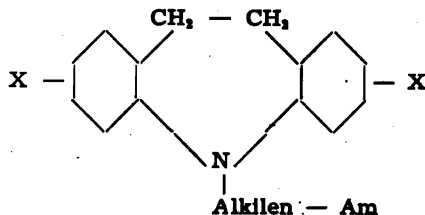
Chlorowodorek utworzony z alkoholowym kwasem solnym można przekrystalizować z acetonu i wtedy topi się on w temperaturze 174—175°.

W podobny sposób otrzymuje się 5 — (β — piperidynoetylo) — 3,7 — dwuchloroimidodwubenzyl [5 — (β — piperidynoetylo) — 3,7 — dwuchloro — 10, 11 — dwuhydro — 5 — dwubenzo (b, f) azepina] o temperaturze wrzenia 191—193° pod ciśnieniem 0,007 mm Hg, którego chlorowodorek topi się w temperaturze 238—240°, jak również 5 — (γ — dwumetyloami-

nopropylu) — 2,8 — dwumetyloiminodwubenzyl, którego chlorowodorek topi się w temperaturze 177—178°, oraz 5 — (β — piperidynoetylo) — 3,7 — dwubromoiminodwubenzyl.

Zastrzeżenie patentowe

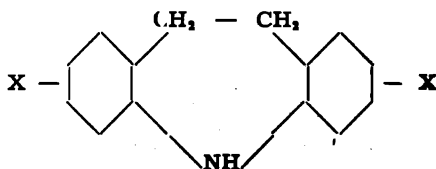
Sposób wytwarzania N-aminoalkilowanych podstawionych pochodnych iminodwubenzylu o wzorze ogólnym



w którym X oznacza atom chlorowca lub grupę metylową.

Alkilen — resztę alkilenową o 2—6 atomach węgla i 2—4 członach mostkowych, a

Am — niskocząsteczkową resztę dwualkiloaminową lub resztę alkilenoiminową o 5—6 członach pierścieniowych, znamieny tym, że podstawiony iminodwubenzyl o wzorze ogólnym



traktuje się zdolnymi do reakcji estrami alkoholu o wzorze ogólnym:



w których X, Alkilen i Am mają znaczenie podane wyżej i o ile to jest pożądane przeprowadza się otrzymane produkty w czwartorzędowe związki amoniowe lub w sole przez traktowanie haloidkami lub siarczanami alifatycznych alkoholi albo kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

J. R. Geigy A. G.

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych