



Patent dodatkowy
do patentu

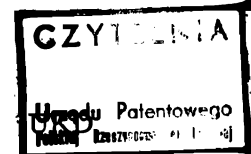
Zgłoszono: 04.VI.1966 (P 114 943)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 20.XII.1968

Kl. 12 q, 1/02

MKP C 07 c



Twórca wynalazku: doc. dr Andrzej Łukasiewicz

Właściciel patentu: Instytut Badań Jądrowych, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych 1-aminometylo-4- α -aminoetylo/- -benzenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nieznanych dotychczas pochodnych 1-aminometylo-4-(α -aminoetylo)-benzenu o wzorze 1; w którym R oznacza resztę alifatyczną, alicykliczną, heterocykliczną lub alkiloaromatyczną, X oznacza atom chloru lub bromu, a NR' R'' oznacza resztę pirolidyny, piperidyny lub morfoliny.

Związki te wykazują działanie biologiczne.

Sposób według wynalazku polega na poddaniu N-podstawionych pochodnych aldehydu p-(α -amino- β,β,β -trójchloroetylo)-benzoesowego o wzorze 2, w którym R i X mają znaczenie wyżej podane, reakcji redukcyjnego aminowania.

Według wynalazku 1 mol aldehydu o wzorze 2 ogrzewa się z dwoma molami drugorzędowej aminy o wzorze R'R''NH, w którym grupa NR'R'' ma znaczenie wyżej podane, w środowisku benzenu, usuwając azeotropowo wodę. Otrzymaną w postaci roztworu bis-aminę o wzorze 3, w którym R, X i NR' R'' mają znaczenie wyżej podane, poddaje się redukcji kwasem mrówkowym bez uprzedniego wyodrębniania.

Reakcję prowadzi się korzystnie przez ogrzewanie 1 mola bis-aminy o wzorze 3, w środowisku organicznego rozpuszczalnika np. benzenu z 2 molałami bezwodnego kwasu mrówkowego, przy czym zachodzi wydzielanie dwutlenku węgla. Przebieg reakcji ilustruje przedstawiony na rysunku schemat, w którym wszystkie symbole mają znaczenie wyżej podane.

2

Po zakończeniu wydzielania się CO₂ wyodrębnia się produkt reakcji przez ekstrakcję z mieszaniny poreakcyjnej rozcieńczonym kwasem solnym (np. 1N) i zalkalizowanie warstwy kwasowej. Wydzieloną oleistą aminę rozpuszcza się w organicznym rozpuszczalniku, z którego wytrąca się dwuchlorowodorek aminy przez wysycenie gazowym chlorowodorem.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku mają właściwości przeciwnowotworowe i przeciwwirusowe. Mogą także służyć jako półprodukty do dalszych syntez związków biologicznie czynnych.

Przykład: Dwuchlorowodorek N-[α -(p-N'-pirolidynometylofenylo) - β,β,β -trójchloroetylo]-cyklopentyloaminy

Aldehyd p-(α -cyklopentyloamino - β,β,β -trójchloroetylo)-benzoesowy (6,0 g) ogrzewa się z pirolidyną (4,2 g) w benzenie usuwając wodę reakcyjną za pomocą nasadki azeotropowej. Po oddzieleniu wody do pozostałego roztworu benzenowego dodaje się 2,1 g bezwodnego kwasu mrówkowego. Po chwili zaczyna się intensywne wydzielanie CO₂. Mieszaninę ogrzewa się następnie w temperaturze łaźni około 70°, dopóki nie przestanie się wydzielać dwutlenek węgla. Po ochłodzeniu do temperatury otoczenia wytrząsa się mieszaninę poreakcyjną z 1N kwasem solnym, warstwę kwaśną alkalinizuje i ekstrahuje eterem wytrąconą oleistą aminę. Do roztworu eterowego dodaje się alkoholowy roztwór

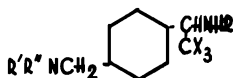
chlorowodoru i odsącza osad (6,5 g) dwuchlorowodoru N - [α-(p-N'-pirolidynometylofenylo) -β,β,β-trójkloroetylo] - cyklopentyloaminy. Produkt suchony w temperaturze pokojowej może zawierać wodę krystalizacyjną, którą można łatwo usunąć przez ogrzewanie w temperaturze około 100°.

Analiza: znaleziono: C-46, 15%; H-6, 6%; N-5,8%;
obliczono dla $C_{18}H_{27}N_2Cl_5 \cdot H_2O$: C-46,35%; H-6,35%; N-6,0%.

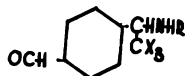
Temperatura topnienia 200—201°.

Zastrzeżenia patentowe

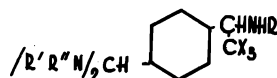
1. Sposób wytwarzania pochodnych 1-aminometylo-4-(α-aminoetylo)-benzenu o wzorze 1, w któ-



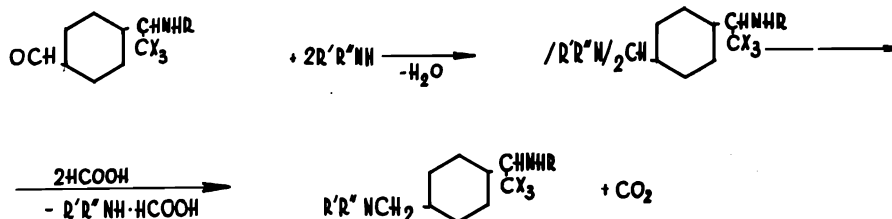
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



SCHEMAT

rym R oznacza resztę alifatyczną, aryloalifatyczną, heterocykliczną lub alicykliczną, X oznacza atom chloru lub bromu, a NR'R'' oznacza resztę pirolidyny, piperidyny lub morfoliny, **znamienny tym**, że aldehyd o wzorze 2, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o wzorze R'R''NH, w którym grupą NR'R'' ma wyżej podane znaczenie, a otrzymaną bis-aminę o wzorze 3, w którym R, X i NR'R'' mają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji za pomocą kwasu mrówkowego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że bis-aminę o wzorze 3, poddaje się redukcji za pomocą bezwodnego kwasu mrówkowego w środowisku organicznego rozpuszczalnika.