

Warszawa, dnia 8 kwietnia 1953 r.

C07C 87/58



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 34477

Kl. 12 q, 1/02

Société des Usines Chimiques Rhone-Poulenc

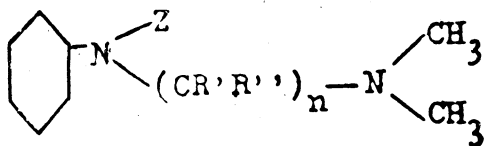
(Paryż, Francja)

Sposób wytwarzania dwuamin podstawionych

Udzielono z mocą od dnia 5 stycznia 1948 r

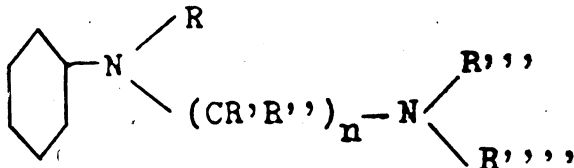
Pierwszeństwo: 22 czerwca 1943 r. (Francja)

Dwuaminy podstawione o wzorze



w którym Z oznacza resztę alkylową lub aralkylową, R' i R'' oznaczają atomy wodoru lub reszty alkylowe, a n stanowi liczbę całkowitą, wynoszącą 2 lub więcej niż 2, wykazując działanie antyhistaminowe.

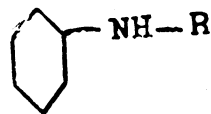
Obecnie stwierdzono, że dwuaminy o wzorze



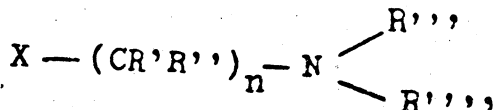
w którym R oznacza resztę heterocykliczną, związaną z azotem bezpośrednio lub za pośrednictwem grupy alkylenowej, R' i R'' oznaczają atomy wodoru lub reszty alkylowe, n oznacza liczbę całkowitą 2 lub więcej niż 2, wykazując działanie antyhistaminowe.

ta 2 lub większą niż 2, a R''' i R'''' oznaczają reszty alkylowe, posiadają również właściwości fizjologiczne dzięki którym związki te nadają się do użytku w lecznictwie, zwłaszcza ze względu na antyhistaminową czynność większości z nich.

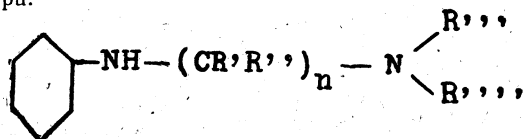
Według wynalazku wyżej wymienione związki można otrzymywać za pomocą ogólnie znanych sposobów wytwarzania dwuamin, a zwłaszcza przez kondensację drugorzędowych amin o wzorze



lub ich pochodnych sodowych z chlorowcowanymi aminami trzeciorzędowymi o wzorze



przy czym we wzorach X oznacza atom chlorowca a R , R' , R'' , R''' i R'''' mają znaczenie jak wyżej, albo przez kondensację podstawionej dwuaminy typu:

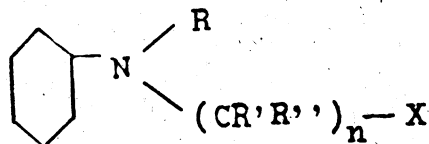


lub jej pochodnej sodowej z chlorowcopochodną związku heterocyklicznego lub chlorowcoalkylem, podstawionym przez resztę heterocykliczną.

Wreszcie takie same produkty można otrzymać przez kondensację drugorzędowej aminy o wzorze



z chlorowcopochodną o wzorze



w którym X oznacza atom chlorowca.

W omówionych wzorach poszczególne znaki mają znaczenie jak we wzorze podanym na początku.

Niżej podano przykłady wykonywania sposobu według wynalazku, którego one jednak nie ograniczają.

Przykład I. 25 g furfuryloaniliny ogrzewa się do temperatury 140°C w kąpeli olejowej, po czym dodaje się stopniowo roztworu 7,8 g dwumetyloaminochloroetanu w 40 cm³ eteru. Po oddestylowaniu eteru mieszaninę reakcyjną ochładza się, zadaje wodą i nadmiar furfuryloaniliny wyciąga eterem. Warstwę wodną traktuje się roztworem ługu sodowego, przy czym N -dwumetyloaminoetylo- N -furfuryloanilina wydziela się. Otrzymaną zasadę ekstrahuje się za pomocą eteru, a następnie przeprowadza się ją w dwuchlorowodorek, który oczyszcza się przez krystalizację z wrzącego alkoholu etylowego. Produkt krystalizuje w postaci białych igiełek, topniejących w temperaturze 134°C i łatwo rozpuszczalnych w wodzie.

Przykład II. 80 g czterowodorofurfuryloaniliny (otrzymanej przez kondensację bromku czterowodorofurfurylu z aniliną) i 31,7 g chlorowodoru dwumetyloaminochloroetanu ogrzewa się w temperaturze 150°C w ciągu dwóch godzin, po czym mieszaninę reakcyjną zadaje się wodą, zobojętnia, a nadmiar czterowodorofurfuryloaniliny wyciąga eterem. Warstwę wodną zadaje się roztworem lu-

gu sodowego i uwolnioną zasadę wyciąga się eterem. Wyciąg eterowy osusza się siarczanem sodu, następnie eter odparowuje się i zasadę destyluje. Destyluje ona w temperaturze 160°C pod ciśnieniem 4 mm słupa rtęci. Otrzymaną zasadę, N -dwumetyloaminoetylo- N -czterowodorofurfuryloanilinę przeprowadza się w jednochlorowodorek, który po przekrystalizowaniu z alkoholu etylowego topnieje w temperaturze około 150°C.

Przykład III. 83 g N -(4'-metylotiazolylo-5')- β -etyloaniliny, otrzymanej przez reakcję aniliny z 4-metylo-5- β -chloroetylotiazolem i 27,5 g chlorowodoru dwumetyloaminochloroetanu ogrzewa się w temperaturze 150°C w ciągu dwóch godzin. Mieszaninę reakcyjną zadaje się wodą, przy czym roztwór zobojętnia się do wartości pH=7 i nadmiar N -(4'-metylotiazolylo-5')- β -etyloaniliny wyciąga eterem. Otrzymaną zasadę uwalnia się przez dodanie roztworu ługu sodowego. Produkt reakcji wyciąga się eterem i oczyszcza. Jest to N -(4'-metylotiazolylo-5')- β -etylo- N -dwumetyloaminoetyloanilina, wrząca w temperaturze 180 — 185°C pod ciśnieniem 5 mm słupa rtęci. Dwuchlorowodorek tego produktu topnieje w temperaturze 142°C.

Przykład IV. Roztwór 33 g dwumetyloaminoetyloaniliny w 33 cm³ 6 N kwasu chlorowodorowego ogrzewa się do temperatury 80°C, po czym dodaje się jednorazowo 20 g α -chlorometylotiofenu i ogrzewa w ciągu 3 godzin w temperaturze wrzenia. Roztwór reakcyjny ochładza się i usuwa produkty obojętne za pomocą eteru. Następnie zasadę wydziela się za pomocą roztworu ługu sodowego, wyciąga ją eterem, osusza i destyluje.

Otrzymuje się tym sposobem N -dwumetyloaminoetylo- N -tienylo- α -metyloanilinę, która wrze w temperaturze 182 — 184°C pod ciśnieniem 1,8 mm słupa rtęci. Chlorowodorek tej zasady topnieje w temperaturze około 174°C.

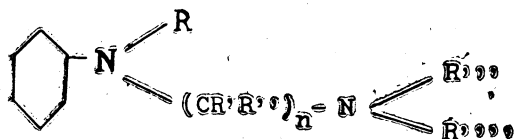
Przykład V. Mieszaninę, składającą się z 15 cm³ wody, 15 cm³ kwasu chlorowodorowego 22° Bé, 22 g chlorowodoru 4-chlorometylotiazolu i 27,7 g dwumetyloaminoetyloaniliny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch i pół godziny. Po ochłodzeniu, roztwór reakcyjny alkalizuje się wodorotlenkiem sodowym, następnie wyciąga eterem i destyluje pod próżnią. N -dwumetyloaminoetylo- N -(tiazolylo-4')-metyloanilina przechodzi w postaci oleju pod ciśnieniem 1 mm słupa rtęci w temperaturze 183 — 185°C. Chlorowodorek tej zasady jest łatwo rozpuszczalny w wodzie.

Potrzebny do reakcji chlorowodorek 4-chlorometylotiazolu otrzymuje się według metody Johnsona, stosowanej w celu otrzymywania tioaceta-

midu (Am. Soc. 56, 470), poddając reakcji tioformamid z 1, 3—dwuchloroacetonem.

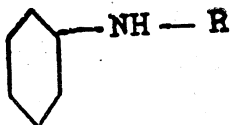
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania dwuamin podstawionych, znamienny tym, że poddaje się reakcji sposobami znanymi takie aminy oraz chlorowcopochodne, aby w wyniku reakcji otrzymać związki o wzorze

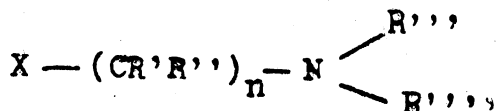


w którym R oznacza resztę heterocykliczną związaną z azotem bezpośrednio lub za pośrednictwem grupy alkylenowej, R' i R'' oznaczają atomy wodoru lub reszty alkylowe, n oznacza liczbę całkowitą 2 lub większą niż 2, a R''' i R'''' oznaczają reszty alkylowe.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że aminy drugorzędowe lub ich pochodne sodowe, o wzorze

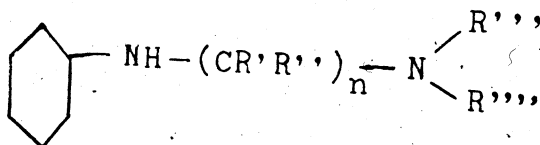


kondensuje się z aminą trzeciorzędową chlorowcowaną o wzorze



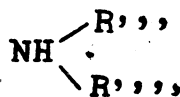
przy czym we wzorach tych R , R' , R'' , R''' , R'''' , oraz n mają znaczenie jak w zastrz. 1, a X oznacza atom chlorowca.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że poddaje się kondensacji podstawioną dwuaminę o wzorze

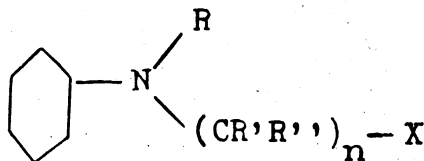


w którym R' , R'' , R''' , oraz R'''' mają znaczenie jak w zastrz. 1, z chlorowcopochodną związku heterocyklicznego lub chlorowcoalkylem podstawionym resztą heterocykliczną.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że poddaje się kondensacji drugorzędową aminę o wzorze



z chlorowcopochodną o wzorze



przy czym we wzorach tych R , R' , R'' , R''' , R'''' , oraz n mają znaczenie jak w zastrz. 1, a X oznacza atom chlorowca.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

Zastępca: Mgr J. Schoeppingk
rzecznik patentowy