

URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

## OPIS PATENTOWY

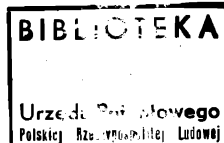
55 442

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 05.XI.1965 (P 111 475)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Opublikowano: 15.V.1968



Kl. 12 q, 1/02

MKP C 07 c 87/10

UKD

Twórca wynalazku: doc. dr Andrzej Łukasiewicz

Właściciel patentu: Instytut Badań Jądrowych, Warszawa (Polska)

## Sposób wytwarzania pochodnych trójchlorowcoetyloaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych trójchlorowcoetyloaminy o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, a R oznacza rodnik alkilowy o 1—8 atomach węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, rodnik aryloalkilowy lub cykloalkilowy. Związki te wykazują działanie biologicznie czynne.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że N-podstawioną p-acyloaminobenzylidenoaminę o wzorze 2, w którym R ma znaczenie wyżej podane, a R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy zwłaszcza metylowy, poddaje się reakcji z kwasem trójchlorowcoetylowym lub trójbromowcoetylowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego, a otrzymaną N-podstawioną 1-p-acyloaminofenyl-2,2,2-trójchlorowcoetyloaminę o wzorze 3, w którym R, R<sub>1</sub> i X mają podane wyżej znaczenie, poddaje się hydrolizie w środowisku kwaśnym. Przebieg procesu ilustruje schemat 1.

Reakcję prowadzi się korzystnie przez wkraplanie toluenowego lub benzenowego roztworu kwasu trójchlorowcoetylowego do roztworu iminy w toluenie lub benzenie w temperaturze 70—90°C.

Produkt reakcji o wzorze 3 wyodrębnia się z roztworu poreakcyjnego przez ekstrakcję kwasem solnym (np. 2N). Po krótkim czasie z kwasu solnego wykrystalizowuje chlorowodorek związku o wzorze 3.

Hydrolizę acylowej pochodnej o wzorze 3 pro-

2

wadzi się przez ogrzewanie chlorowodoru w kwasie solnym (około 10%), dopóki nie nastąpi całkowite rozpuszczenie osadu. Produkt hydrolizy wyodrębnia się przez zalkalizowanie kwasowego roztworu, ekstrakcję wydzielonej aminy organicznym rozpuszczalnikiem i wytrącenie dwuchlorowodoru aminy o wzorze 1 przez wysycenie roztworu chlorowodorem.

Wyjściową p-acyloaminobenzylidenoaminę o wzorze 2 otrzymuje się przez ogrzewanie 1 mola aldehydu p-acyloaminobenzoesowego, np. p-acetyloaminobenzoesowego, z 1 molem aminy o wzorze RNH<sub>2</sub>, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się w środowisku benzenu lub toluenu usuwając azeotropowo wodę. Iminę otrzymaną w postaci roztworu można stosować do reakcji z kwasem trójchlorowcoetylowym bez jej uprzedniego wyodrębniania.

Wytworzone sposobem według wynalazku N-(1-p-aminofenyl-2,2,2-trójchlorowcoetylo)-aminy wykazują działanie przeciwnowotworowe i przeciwwirusowe przy stosunkowo niskiej toksyczności. Mogą także służyć jako półprodukty do dalszych syntez związków biologicznie czynnych.

Produktami szczególnie aktywnymi biologicznie są związki o wzorze 1, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza rodnik alkilowy o 3—6 atomach węgla, cykloheksylowy, cyklopentylowy, benzylowy lub  $\alpha$  i  $\beta$ -fenyloetylowy.

Przykład. Dwuchlorowodorek N-(1-p-aminofenylo-2,2,2-trójkloroetylo)-n-butyloaminy. Aldehyd p-acetyloaminobenzoowy (4,9 g) ogrzewa się z n-butyloaminą (2,2 g) w benzenie, usuwając wodę za pomocą nasadki azeotropowej. Po całkowitym oddzieleniu wody wkrapla się powoli do otrzymanego roztworu iminy 6,0 g kwasu trójklorooctowego w temperaturze łaźni 70–75°C, następnie kontynuuje się ogrzewanie tak długo, dopóki wydzieli się dwutlenek węgla (około 1,5 godziny). Po ochłodzeniu do temperatury otoczenia roztwór poreakcyjny wytrząsa się z 30 ml 2N kwasu solnego i oddziela warstwą kwasową. Po kilkunastu minutach wykrystalizowuje chlorowodorek N-(1-p-acyloaminofenylo-2,2,2-trójkloroetylo)-n-butyloaminy (5,2 g).

Analiza: znaleziono C—45,6%; N—8,0%; H—5,45%

dla  $C_{14}H_{20}ON_2Cl_4$

obliczono C—45,0%, N—7,5%, H—5,35%.

Surowy produkt ogrzewa się z 10% kwasem solnym, stosując mieszanie mechaniczne, dopóki nie nastąpi rozpuszczenie osadu. Po ochłodzeniu roztwór rozcieńcza się, dodaje węgiel aktywny, po przesączeniu alkalizuje. Aminę w postaci oleju ekstrahuje się eterem, ekstrakt eterowy suszy, dodaje eterowy roztwór chlorowodoru i odsąca wy-

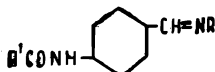
trącony osad dwuchlorowodoru N-(1-p-aminofenylo-2,2,2-trójkloroetylo)-n-butyloaminy. Produkt rozkłada się w temperaturze około 160°C.

#### Zastrzeżenia patentowe

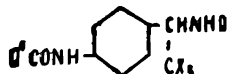
1. Sposób wytwarzania pochodnych trójkloroocetyloaminy o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, a R oznacza rodnik alkilowy o 1–8 atomach węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, rodnik aryloalkilowy lub cykloalkilowy, **znamienny tym**, że N-podstawioną p-acyloaminobenzylidenoaminę o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a  $R_1$  oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, poddaje się reakcji z kwasem trójklorooctowym lub trójbromooctowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego, a otrzymany produkt o wzorze 3, w którym X, R,  $R_1$ , mają wyżej podane znaczenie poddaje się hydrolizie w środowisku kwaśnym.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z kwasem trójklorooctowym lub trójbromooctowym poddaje się związek o wzorze 2, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza rodnik alkilowy o 3–6 atomach węgla, rodnik cykloheksylowy, cyklopentylowy, benzylowy lub  $\alpha$  i  $\beta$ -fenyloetylowy.



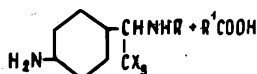
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Schemat 1