

KRALJEVINA SRBA, HRVATA I SLOVENACA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

Razred 12 (5)

Izdan 1. Aprila 1929.

PATENTNI SPIS ŠT. 5763

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt a. M., Nemčija.

Postopek za proizvodnjo aminoalkilamino-derivatov aromatskih aminooksi- in poliamino spojnin.

Prijava z dne 8. julija 1927.

Velja od 1. aprila 1928.

Zahtevana prvenstvena pravica z dne 8. julija 1926 (Nemčija).

Našlo se je, da se dobijo farmakološko visokovredna in tudi proti krvnim parazitom izborno učinkujoča telesa, ako se aminooksi- in poliamino-spojnine aromatske vrste, njih derivati, substitucijski produkti in ekvivalenti prevedejo v take močnejše-bazične poliaminoderivate, ki vsebujejo novo vpeljane dušikove atome s pomočjo alifatskih ostankov vezane na aromatski aminoskupini.

V svrhu proizvodnje teh teles, ki se lahko uporabljajo tudi kot vmesni produkti, moremo postopati na ta način, da se n. pr. aromatske aminooksi- ali poliamino-spojnine segrevajo s halogenalkilamini ali odgovarjajočimi estri drugih anorganskih ali organskih kislin ali s solmi obeh z ali brez dodatka raztopilnih ali razredčevalnih sredstev, eventualno ob dodatku kislino-vezočega sredstva, ali da se uvajajo bazični ostanki s pomočjo ftalimidspojnin. Postopa se seveda lahko tudi tako, da se aminoalkilostanki prinizajo k aminoderivatom v kakšnem drugem delovnem postopku, na primer tako, da se sukcesivno dovedejo ti aminoderivati najprej v reakcijo z etilenoksidom ali halogeniranimi alkoholi in se na ta način nastojajoči oksialkilaminoderivati pretvorijo, ali pa tudi na ta način, da se n. pr. aromatske dioksispojnine ali halogenitrospojnine ali druge aromatske spojnine z reaktivnimi substituentami enkrat ali

večkrat presnovijo z alifatskimi diamini. Razume se, da se lahko postopa tudi tako, da se najprej aromatske amino- ali poliaminospojnine, njih derivati, substitucijski produkti in ekvivalenti prevedejo v na aromatskem dušiku aminoalkilirane spojnine potom uporab ene izmed zgoraj opisanih ali tudi sploh običajnih metod, in se slednje nato pretvorijo v N-amonoalkilirane aromatske aminooksi-ali poliamino-spojnine. Pri tem se lahko postopa tako, da se uporabljajo že obstoječe reaktivne skupine, kakor n. pr. nitrozo-, nitro-, aco-skupine i. t. d., ki dajejo vsled redukcije, acilamino-, benciliden-, ali druge skupine, ki dajejo vsled razmiljenja proste aminoskupine, ali diacoskupine, ki dajejo vsled pokuhanja, ali ostanki sulfo-kislone, ki dajejo vsled alkali raztala hidroksil- ali substituirane hidroksilskupine. Po drugi strani se lahko take skupine v N-amonoalkilirane aromatske aminospojnine, ki takih skupin še ne vsebujejo, najprej vpeljejo in potom podvržejo omenjeni pretvoritvi. Pretvoritvi v poliaminoderivate se lahko podvržejo tako primarni kakor sekundarni aminoderivati.

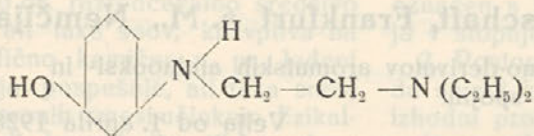
Alifatski dušik noseči stranski lanci so lahko ravni ali razgranjeni, alifatski oziroma hidroaromatski, odprti ali ciklični ogljikovi lanci. Ti ogljikovi lanci lahko nosijo proste ali po načinu etra zaključene hidroksilskupine, poleg tega so lahko enkrat ali

večkrat prekinjeni po kisiku ali žveplu, vezanih po načinu etra, ali pa tudi po sekundarnih ali terciarnih aminoskupinah. Zgoraj omenjene alifatske dušikove skupine so lahko primarne, sekundarne ali terciarne, in sicer tako v čisto alifatski kakor tudi heterociklični vezi in lahko obstojajo enkratno ali večkratno v stranskih lancih.

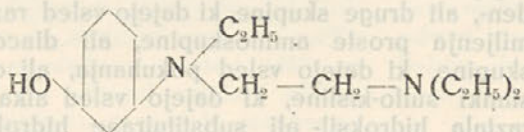
S tem bližje popisani, alifatski dušik noseči stranski lanci se lahko uvajajo enkratno ali večkratno v eno ali več dušikovih skupin aromatskih obročev, eventualno se lahko istočasno tudi še vežejo po načinu etra na kisikove skupine aromatskih aminooksi-spojnin.

Alifatski dušikovi atomi lahko stoje v β — ali γ — zastaviti ali še bolj oddaljeni od aromatske aminoskupine.

Primer 1:



109 g. m-aminofenola, raztopljenega v 200 ccm. bencola se pomeša s 140 g. dietilaminoetilklorida, raztopljenega v 200 cm³ bencola, in se ob burkanju razgreva na kuhajoči vodni kopeli skozi več ur. Po ohlajenju se zgoraj stoječi bencol odlije, vlečna ostalina se raztopi v vodi, se nadplasti z etrom in izsoli s pepeljačo. Po osušenju in oddestiliranju etra preostane m-oksi-N-dietilaminoetilanolin, ki pri 1,5 mm, in 170° destilira kot vodenobistro, močno sveltolomno, v hladu vlečno olje, in ki daje z etersolno kislino higroškopičen, v vodi izredno lahko topek klorhidrat. Ako se kot izhodni material za alkiliranje uporablja N-monoeetil-M-aminofenol, tedaj nastane na analogen način



m-oksi-N-etildietilaminoetilanolin z vreliščem 175° pri 2 mm s tališčem 50° in podobnimi lastnostmi kakor prvotno omenjena substanca. Analogna spojina se dobi, če se 110 g. rezorcina in 130 g.

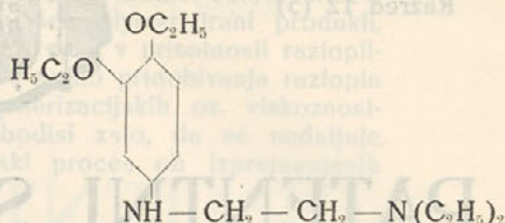
as-metildietiletilendiamina razgreva več ur na približno 200° v oljni kopeli.

Z izvlečenjem reakcijske mase z razredčeno solno kislino se razsebi od rezorcina,

z naalkaljenjem in izetranjem pa od diaminospojnin. Nakisljenje alkalične raztopine, dodajanje pepeljače in izetranje daje n-oksi-N-metildietilaminoetilanolin z vreliščem 151° pri 0,5 mm.

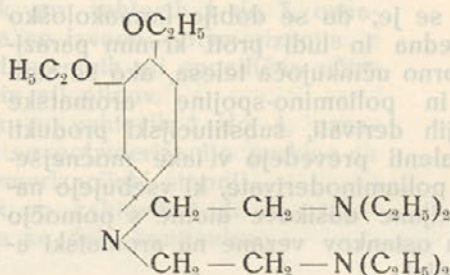
Te spojine pokazujejo dalekosežno zboljšan učinek na dihanje in delovanje srca.

Primer 2:



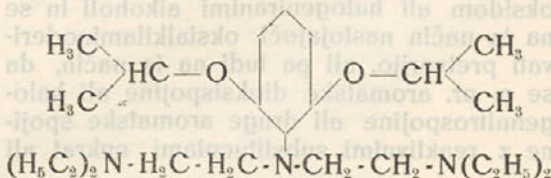
16 težnih delov 3,4-dietoksialina, 14 težnih delov dietilaminoetilklorida in 0,5 težnih delov vode se razgreva 2 uri na 80 do 90°. Nato se doda voda in natronlung in se izstrese s kloroformom. Kloroformova raztopina se posuši z natrijevim sulfatom, se izpari in ostalina se destilira v vakuumu. Nova baza vre pri 2 mm. pri 185 do 186°. Tako dobljena spojina kaže učinke proti krvnim parazitom.

Primer 3:



Ob uporabi v primeru 2 opisanih novih spojin kot izhodnega materiala se dobi 3,4-dietoksi-N-Di-dietilaminoetilanolin na naslednji način: 25 težnih delov dietilaminoetil-3,4-dietoksianilina se s 50 težnimi deli dietilaminoetilklorida razgreva 5 1/2 ur na 130° do 140°. Nato se prida voda in alkali in se izetra, eter se posuši in ispari. Ostalina se v vakuumu destilira. Najprej se dobi še nekoliko neizpremenjenega izhodnega materiala, potem destilira nova baza pri 203 do 204° pri 1,5mm. Destilacija se lahko ponavlja v svrhu čiščenja. Ta spojina je učinkovita proti krvnim parazitom.

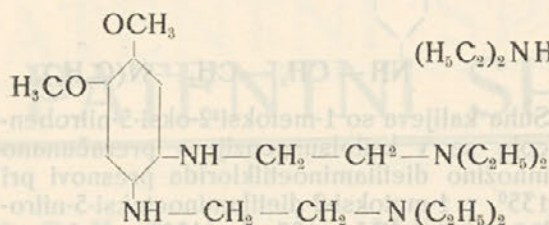
Primer 4:



(H₅C₂)₂N · H₃C · H₂C · N · CH₂ · CH₂ · N(C₂H₅)₂

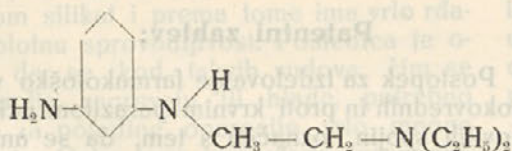
21 težnih delov 1-amino-2.6-di-izopropilok-sibencola s tališčem 63° in vreliščem 123° pri 3 mm, tlaka se z 28 težnimi deli dietilaminoetilklorida in 30 težnimi deli vode 10 ur kuha na reflux-hladilniku. Po običajni podelavi se dobi baza zgornje formule kot brezbarvno olje z vreliščem 188 do 190° pri 2,5 mm. tlaka, in to po razsebitvi pretoka monoaminoalkilirane spojine. Ta baza tvori v vodi lahko topek čvrst klorhidrat, ki učinkuje proti krvnim parazitom.

Primer 5:



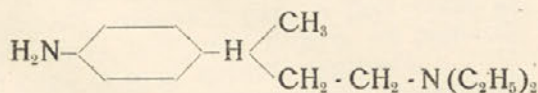
7,2 težnih delov 4.5-dimetoksi-1.2-fenilendi-amina, 14 težnih delov dietilaminoetilklori-da, 1 do 2 težna dela vode se razgreva več ur na vodni kopeli. Po dodatku vode in alkalija se izstrese s kloroformom posu-ši, izpari in destilira ostalina. Baza, ki učin-kuje proti krvnim parazitom, destilira pri 2 mm tlaka pri 203°.

Primer 6:



100 g. m-nitranilina v 500 cm³ bencola se združi in nekaj ur ogreva z 98 g. dietilami-noetilklorida v 100 cm³ bencola. Solnokisla sol, ki se izkristalizira, se raztopi v vodi in se reducira z železom in očno kislino. Od železa oproščena redukcijska tekočina se v pari na mal volumen, pomeša s pe-peljačo in izetra. m-amino-N-dietilaminoeti-lanilin se dobi kot lahko gibljiva tekočina z vreliščem 158 do 159° pri 1 mm. tlaka.

Take bazične poliaminderivate se lahko dobi tudi na naslednji način:



Z dietilaminoetilalkiliranjem monometilanili-na dobljeni N-metildietilaminoetilanolin se ob zelo dobrem hlajenju s solno kislino in natrijevim nitritom prevede v p-nitrozospo-jino in ta se reducira z vnašanjem cinko-vega prahu. Nadplastiti se z etrom in doda se koncentrirani natronlug ob hlajenju do

popolne raztopitve cinkhidroksida. Etrova raztopina daje p-amino-N-metildietilaminoeti-lanilin kot lahko gibljivo tekočino z vreliš-čem 161 do 163° pri 3 mm. tlaka. Te spo-jine se lahko uporabljajo kot vmesni pro-dukti za izdelovanje spojin, ki so učinkovi-te proti krvnim parazitom, n. pr. s tem, da se p-amino-N-metildietilaminoetilanolin v mo-lekularnih množinah razgreva skupaj z die-tilaminoetilkloridom 16 ur pri 110° tempe-rature oljne kopeli. S frakcioniranjem dob-ljena nova baza.



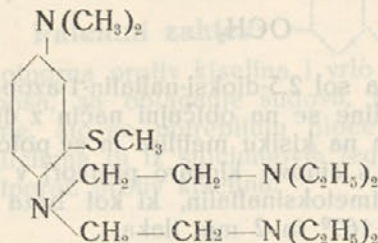
vre pri 186° pri 1 mm. tlaka.

Proti krvnim parazitom učinkovite spoji-ne se lahko proizvajajo tudi na naslednji način:

Primer 7:

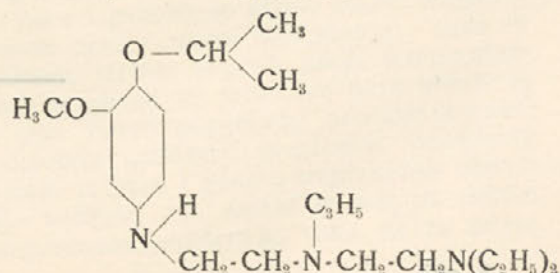
15 težnih delov cinkove soli 1-amino-4-dimetilamino-2-tiofenola se v toploti razto-pi v 175 težnih delih 8% nega natronluga. K filtrirani raztopini se doda pri 40 do 45° 8 težnih delov jodmetila. Po končani reakciji se izetra in po oddestilaciji etra preostalo olje, namreč 1-amino-4-dimetilamino-2-metiltiofe-nol se destilira. Vre kot oljnata tekočina pri 135° pri 3 mm. tlaka.

Za aminoalkiliranje se 6 težnih delov te spojine s 13,5 težnimi deli (ca. 3 mol.) die-tilaminoetilklorida v 6 težnih delih bencola razgreva na 120 do 130° zunanje tempera-ture. Po običajni podelavi se



1-Di-dietilaminoetilamino-4-dimetilamino-2-metiltiofenol dobi kot rumeno olje z vreliš-čem 198 do 204° pri 2 mm. tlaka. S suho klorovodonikovo kislino tvori v etru bel, v vodi lahko topek klorhidrat.

Primer 8:



18 težnih delov 1-amino-3-metoksi-4-izopropiloksibencola se skupaj z 28 težnimi deli diklorhidrata etildietilamino-etilaminoetiklorida razgreva 8 ur na 100 do 110° v raztalu. Po običajni poddelavi se dobi baza gornje formule kot bezbarvno olje z vreliščem 189 do 191° pri 2 mm. tlaka. Ta baza tvori v vodi lahko topek čvrst klorhidrat,

Na alogni način nastanejo n. pr. naslednje spojine:

1-izopropil-2-metil-N-(α -piperidil- β -oksi- γ -propil)-4-aminobrenckatehin z vreliščem 225 do 230° pri 5 mm tlaka in tališčem 92–94°,

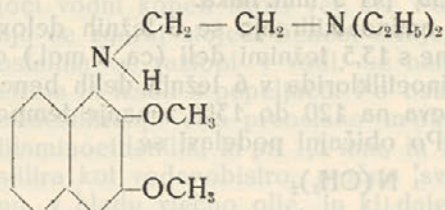
1-izopropil-2-metil-N-(β' -etil- β -dietilamino-etilsulfid)-4-aminobrenckatehin z vreliščem 225 do 227° pri 5 mm tlaka,

1-izopropil-2-metil-N-(β' -etil- β -dietilamino-etileter)-4-aminobrenckatehin z vreliščem 186 do 188° pri 15 mm tlaka,

1-izopropil-2-metil-N-(α -dimetilamino- γ -e-toksi- γ -propil)-4-aminobrenckatehin z vreliščem 166 do 168° pri 1 mm tlaka,

1-izopropil-2-metil-N-(1-dimetilamino-2-cikloheksil)-4-aminobrenckatehin z vreliščem 173 do 175° pri 2 mm tlaka.

Primer 9:



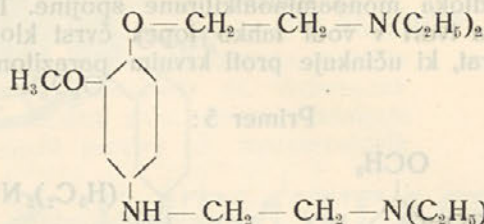
Natrijeva sol 2,3-dioksi-naftalin-1-azobencol-sulfokislone se na običajni način z dimetil-sulfatom na kisiku metilira in se potom redukcije s cinovo kloruro pratorji v 1-amino-2,3-dimetoksinaftalin, ki kot baza destilira pri 167° in 2 mm tlaka.

2 težna dela te spojine se z 8 težnimi deli bencola in 3 težnimi deli dietilamino-etilklorida 8 ur razgrevata na 90°. Izkristalizirani hidroklorid aminoalkilirane baze se odsesava in razstavi z alkalijem. Prosta baza destilira kot bezbarvno, v solni kisl-

ni lahko topko olje z vreliščem 207° pri 2 mm tlaka.

S ponovno obdelavo z dietilaminoetilkloridom se lahko dobi iz te baze diaminoalkilirano spojino z vreliščem 240° pri 2 mm tlaka.

Primer 10:



Suha kalijeva so 1-metoksi-2-oksi-5-nitrobencola se v ksilolsuspenziji s preračunano množino dietilaminoetilklorida presnovi pri 135° v 1-metoksi-2-dietilaminoetoksi-5-nitrobencol (vrelišče 187 do 190° pri 2 mm tlaka). Potom redukcije z železom in očetno kislino se iz tega pridobiva 1-metoksi-2-dietilaminoetoksi-5-aminobencol z vreliščem 178 do 180° pri 2 mm tlaka. Amin se v ksilolraztopini obdeluje pri 120° z molekularno množino dietilaminoetiklorida, izločujoča se sol se v vodi raztopi in razstavi. Vrelišče dvojno aminoalkiliranega amina je 218 do 222° pri 2 mm tlaka.

Patentni zahtev:

Postopek za izdelovanje farmakološko visokovrednih in proti krvnim parazitom učinkovitih spojin, označen s tem, da se aminooksispojine ali poliamini aromatske vrste, njih derivati, substitucijski produkti in ekvivalenti prevedejo v take močnejše-bazične poliaminderivate, ki nanovo vpeljane dušikove atome vsebujejo s pomočjo alifatskih, hidroaromatskih ali heterocikličnih ostankov vezane na aromatskih aminoskupineh, oz. da se aminoderivati prikladnih vmesnih produktov za izdelovanje teh teles, njih substitucijskih produktov ali njih ekvivalentov prevedejo v poliaminderivate omenjene vrste in se slednji potem pretvorijo v aromatsko aminooksi- ali poliaminospojine.