



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 64572
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 12 12 1983
Patent meddelat

(51) Kv.lk. 3 Int.Cl. 3 C 07 C 87/28

(21) Patentihakemus — Patentansökning	762346
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	17.08.76
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	17.08.76
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	03.03.77
(44) Nähtävöksiäpanon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	02.09.75
USA(US) 609773	

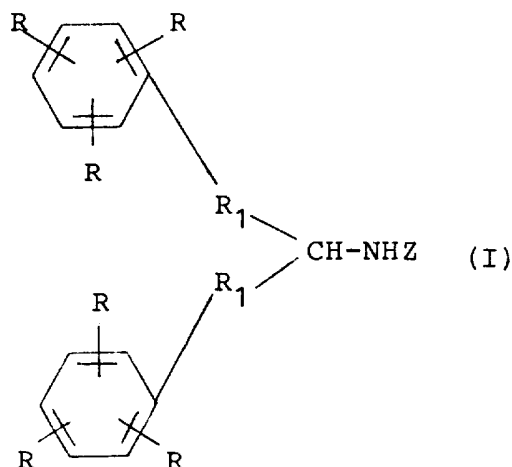
(71) Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey 07065, USA(US)

(72) Richard Albert Dybas, Center Square, Pennsylvania, Nathaniel Grier, Englewood, New Jersey, Bruce Edward Witzel, Westfield, New Jersey, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

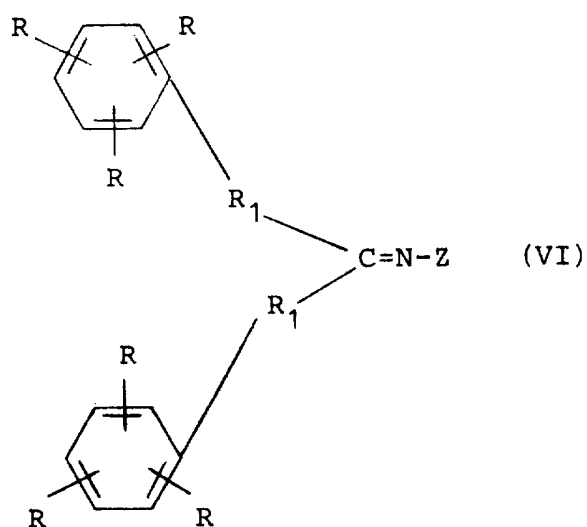
(54) Menetelmä mikrobienvastaisten polyamiinijohdannaisien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av antimikrobiella polyaminderivat

Esillä oleva keksintö koskee uusia polyamiineita, jotka ovat käyttökelpoisia laajaspektrisinä mikrobienvastaisina aineina sekä levien estoaineina. Ne ovat erikoisen käyttökelpoisia johtuen siitä, että niillä on yllättävän pieni myrkyllisyys ja erikoisesti ne sopivat paikallista käyttöä varten mukaanluettuna iho- ja kosmeettisten valmisteiden käyttö samoin kuin käyttö kirurgisissa välineissä ja kovien pintojen desinfektioaineina. Näillä uusilla yhdisteillä on kaava:



jossa substituentit R ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai alempaa alkyyliä, R_1 on C_1 - C_4 -alkyleeni ja Z on $-(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$, $-CH_2CHOHCH_2NH_2$, ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että pelkistetään Schiff-emäs, jolla on kaava

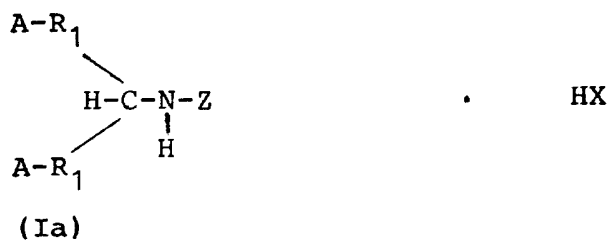
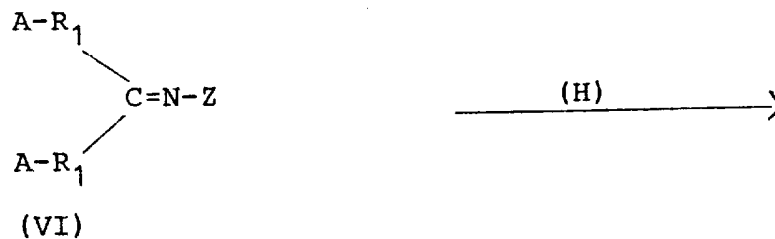
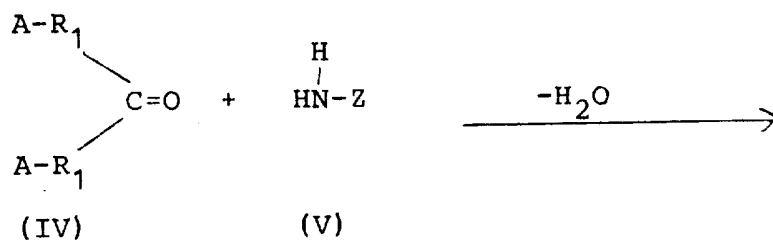


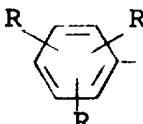
jossa R, R_1 ja Z merkitsevät samaa kuin edellä, ja haluttaessa saatu yhdiste muutetaan happoadditiosuolaksi.

US-patenttijulkaisussa 3 064 052 on kuvattu symmetrisiä alisyklisiä amiinijohdannaisia, joita voidaan käyttää antimikrobisina aineina. US-patenttijulkaisussa 3 874 869 on kuvattu ξ -kaprolaktaamin ja N-alkyylialkyleenidiamiinin reaktiotuotteen käyttö mikro-organismien kasvun estoon. US-patenttijulkaisussa 3 466 162 on kuvattu diamiinin käyttö levien kasvun estoaineena. US-patenttijulkaisussa 3 862 330 on kuvattu N-(C_8 - C_{12})-diaralkyyliamiinien käyttö kasvien sienitauteja vastaan.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä valmistetaan edullisesti seuraavan reaktiokaavion mukaan:

64572



jossa A on  ja R, Z ja R₁ merkitsevät samaa kuin edellä, HX on yksi- tai moniemäksinen orgaaninen tai epäorgaaninen happo, jolloin läsnä on riittävästi HX:ää fenyyli-polyamiini-yhdisteen I ainakin yhden aminoryhmän protonoimiseksi suolan I (a) muodostamista varten.

Fenyylipolyamiini I valmistetaan saattamalla ketoni IV ja amiini V Schiff-emäs-reaktioon.

Jos amiinissa V on kaksi primaarista aminoryhmää se voi olla joko symmetrinen tai epäsymmetrinen. Symmetrinen amiini muodostaa yksinkertaisen Schiff-emäksen VI. Riippumatta siitä miten amiinin V primaarinen amiini-pääteryhmä reagoi ketonin IV kanssa, saadaan sama tuote. Kuitenkin silloin, kun amiini V on epäsymmetrinen voidaan saada ainakin kaksi tuotetta. Ne voidaan haluttaessa erottaa tavanomaisella ja hyvin tunnetulla tekniikalla, esim. tislamalla.

Vaihtoehtoisesti edellä mainitulle tavalle, jossa saadaan Schiff-emästen seos, josta saadaan pelkistettäessä tuotteen I seos, reaktio voidaan suorittaa vaiheittain. Esim. 1,4-diaminobutaani voidaan muuttaa Schiff-emäkseksi [1,5-di-(4-isopropyyli)-fenyyli]-3-pentanonin kanssa, pelkistää katalyyttisesti, sen jälkeen selektiivisesti syanoetyloida saatu amiini akrylonitriinin kanssa, sen jälkeen katalyyttisesti hydrata 1-(3-aminopropyyli)-4-[1,5-di-(4-isopropyyli)-fenyyli]-3-pentyyli] diaminobutaanin, spermidiini-johdannaisen saamiseksi. Primaarinen amiini voidaan disyanoetyloida ylimäärän kanssa akrylonitriiliä, katalyyttisesti pelkistää vastaavaksi 3,3'-substituoiduksi iminobis-(propyyliamiiniksi) ja sen jälkeen muuttaa kondensoimalla ketonin kanssa ja pelkistämällä N-alkyloitu-3,3'-substituoiduksi iminobis-(propyyliamiiniksi). Esim. monoetanoliamiinin disyanoetyloiminen ja sen jälkeen katalyyttinen pelkistys antaa tulokseksi 3,3'-(2-hydroksietyyli-imino)bis(propyyliamiinin). Kondensoiminen 1-(2,4-dimetyylifenyyli)-6-(3-isopropyylifenyyli)-3-heksanonin kanssa ja sen jälkeen suoritettu -C=N-sidokseen katalyyttinen hydraus antaa tulokseksi 1-[1-(2,4-dimetyylifenyyli)-6-(3-isopropyylifenyyli)-3-heksyyli]-5-(2-hydroksietyyli)-1,5,9-triatsanonaanin.

Schiff-emäksen VI valmistamiseksi ketoni IV ja amiini V liuotetaan sopivaan inerttiin liuottimeen, esim. tolueniin ja kuumennetaan samalla paluujäähdyttämällä reaktion päättymiseen saakka. Tavallisesti 5-20 tuntia on riittävä veden poistamiseksi atseotrooppisella tislauksialalla. Sen jälkeen poistetaan liuotin vähennetyssä paineessa ja jäännös sisältäen Schiff-emäksen VI liuotetaan inerttiin liuottimeen, edullisesti alkanoliin, kuten etanoliin tai isopropanoliin. Liuottamisen jälkeen Schiff-emäs VI pelkistetään katalyyttisesti tai kemiallisesti.

Katalyyttisessä pelkistyksessä Schiff-emäksen VI alkanoli-
liuos kyllästetään vedyllä samalla sekoittaen tavanomaisten hydraus-
katalyyttien, kuten transitiometallien tai niiden pelkistyvien oksidi-
dien läsnäollessa. Erikoisen tehokkaita katalyyttejä ovat jalometal-
lit ja niiden oksidit. Erikoisen edullinen katalyytti on platinaoksi-
di. Yleensä hydrausreaktio suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla.
Pieniä hiukkasia, esim. 100-300 meshin hiukkasia katalyyttiä sekoit-
taan Schiff-emäksen ja amiiniylimäärän kanssa alkoholissa ja pannaan
suljettuun järjestelmään, jossa on vetykaasun 3-5 atmosfäärin paine.
Reaktion päätyttyä paine poistetaan ja katalyytti erotetaan reaktio-
seoksesta suodattamalla. Fenyyli-polyamiinia I sisältävä suodos puhdis-
tetaan edelleen sinänsä tunnetulla tavalla. Milloin liuotinta on läs-
nä se edullisesti poistetaan vähennetyssä paineessa, jäännös liuote-
taan sen jälkeen veteen sekoittumattomaan liuottimeen, pestään vedel-
lä, sen jälkeen edelleen pestään epäorgaanisen suolan kyllästetyllä
vesiliuoksella. Kuivaamisen jälkeen liuotin poistetaan haihduttamalla
vähennetyssä paineessa, jolloin fenyyli-polyamiini I saadaan tavalli-
sesti öljynä. Sen jälkeen fenyyli-polyamiini voidaan liuottaa uudel-
leen alempaan alkanoliin, alemman alkanolin ja veden seokseen, di-
etyylieetteriin, dioksaaniin ja sitten neutraloida hapolla, esim.
kloorivetyhapolla tai neutraloida suoraan vesipitoisilla hapoilla.

Happoadditiosuolat I(a) erotetaan sen jälkeen haluttaessa
saostamalla, haihduttamalla tai muulla tavanomaisella tavalla. Sopi-
via anioneja X suolan I(a) muodostamiseksi ovat anioneja, jotka on
johdettu epäorgaanisista hapoista samoin kuin orgaanisista hapoista;
esim. ne ovat halogenidi, esim. kloridi, bromidi tai jodidi, tai
sulfaatti, nitraatti, bisulfaatti, fosfaatti, asetaatti, propionaatti,
maleaatti, sukkinatti, lauraatti, palmitaatti, oleaatti, stearaatti,
askorbaatti, glukonaatti, sitraatti, karbonaatti, bikarbonaatti, bent-
soaatti, salisyylaatti, pamoatti, ftalaatti, furoaatti, pikolinaatti,
dodekyylibentseenisulfonaatti, lauryyli-eetterisulfaatti, nikotinaat-
ti ja sen kaltaiset. Yleensä mikä tahansa anioni johdettuna haposta
on sopiva ja tyydyttävä silloin kun polyamiinisuo-la-anioni X^- , esim.
kloridi korvataan muilla anioneilla sinänsä tunnetulla anioninvaihto-
tekniikalla.

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää kemiallista pelkistystä
Schiff-emäksen VI pelkistämiseksi tuotteeksi I.

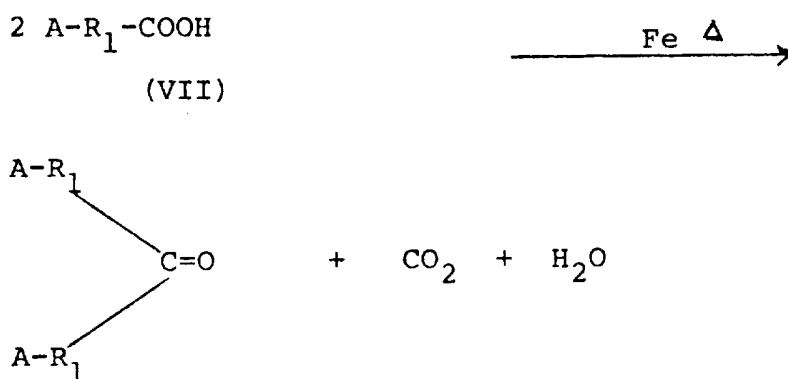
Tässä kemiallisessa pelkistysmenetelmässä ketonin IV ane-
taan reagoida amiinin kanssa edellä kuvatulla tavalla, mutta Schiff-

emäksen VI annetaan reagoida liuotettuna alkanoliin tai inerttiin liuottimeen kemiallisen pelkistysaineen kuten natriumboorihydridin tai litiumaluminiumhydridin kanssa.

Vaikkakin menestyksellisesti voidaan käyttää niinkin vähän kuin ekvivalenttista määrää kemiallista pelkistysainetta niin parempia tuloksia saadaan käytettäessä ainakin kaksi molaarista ylimäärää ja edullisesti ainakin 2,5 molaarista ylimäärää kemiallista pelkistysainetta. Sen jälkeen kun alkureaktio on hiljentynyt reaktioseosta voidaan kuumentaa paluujäähdyttämällä 1-2 tuntia, sen jälkeen jäähdyttää huoneenlämpötilaan ja myöhemmin väkevöidä tyhjöissä. Saatua jäännöstä puhdistetaan edelleen käsittelemällä mineraalihakolla tai epäorgaanisella emäksellä samalla tavalla kuin mitä on kuvattu edellä polyamiinien I yhteydessä ja suola voidaan sen jälkeen muodostaa edellä kuvatulla tavalla.

Difenyylketonit IV valmistetaan helposti kahdella vaihtoehtoisella menetelmällä.

(A) Happojen kondensoiminen. Tämä menetelmä tapahtuu seuraavan reaktiokaavion mukaan:



Happojen VII asyloiva dekarboksyloiminen aikaansaadaan kuumentamalla happoa korotetussa lämpötilassa joko transitiometallien, edullisesti raudan, transitiometallioksidien, maa-alkalimetallioksidien, polyfosforihapon tai booritrifluoridin kanssa. Edullisesti asyloiva reaktio aikaansaadaan johtamalla happohöyryjä katalyyttien ylitse kuten kuumennettua toriumoksidi-aerogeeliä.

Hapon kondensoimis-dekarboksyloiminen on edullinen menetelmä ketonien IV valmistamiseksi silloin kun kumpikin A-R₁-ryhmä on samanlainen, jolloin saadaan tuotteiden seos silloin kun useita erilaisia happoja käytetään reaktiossa. Edullinen reaktio käsittää karboksyylihapon VII sekoittamisen pelkistetyn rautajauheen kanssa ja

64572

sen jälkeen sekoittamisen inertissä atmosfäärissä 195-200°C:ssa 1-6 tuntia rautasuolan muodostamiseksi.

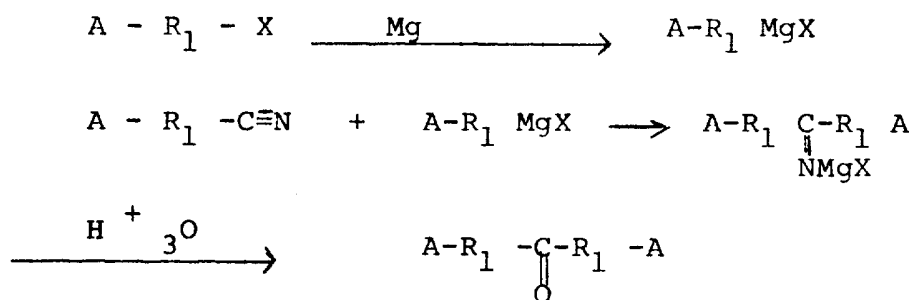
Edullisesti karboksyylihappoa VII ja rautaa sekoitetaan typpi-atmosfäärissä ainakin 2 tuntia 195-200°C:ssa.

2 tunnin kuluttua lämpötila nostetaan sopivasti 290-310°C:seen ja sekoittamista jatketaan ainakin vielä 3 tuntia, jolloin 4 tuntia riittää tavallisesti. Reaktioseoksen annetaan jäähtyä ja se uutetaan sopivalla inertillä liuottimella kuten dietyylieetterillä ja suodatetaan. Liuotin-uutteet väkevöidään vähennetyssä paineessa. Jäljelle jäänyt neste tislataan tyhjössä ketonin IV eristämiseksi.

Edellä kuvattuja karboksyylihappoja VII valmistetaan erilaisilla ja sinänsä hyvin tunnetuilla menetelmillä.

(B) Grignard-yhdisteen ja nitriilin kondensoiminen

Difenyylialkanonit voidaan saada seuraavan reaktiokaavion mukaan:



jossa A tai R₁ voivat eri reaktiokomponenteissa olla samoja tai erilaisia ja merkitsevät samaa kuin edellä on.

Tässä yleisessä menetelmässä Grignard-reagenssin, joka on valmistettu kloori- tai bromi-substituoidusta fenyylijohdannaisesta, annetaan reagoida syanosubstituoidun fenyylijohdannaisten kanssa. Saatua disubstituoitua iminoalkaani-Grignard-kompleksiä hydrolysoidaan vesipitoisella mineraalilapolla vastaavan ketonin saamiseksi.

Grignard-reagenssi saadaan antamalla halogenidin reagoida magnesiummetallin kanssa, joka tavallisesti on lastuina tai jauheena, ja reaktiota voidaan katalysoida erittäin pienillä väkevyyksillä jodia tai metyylijodidia. Käyttökelpoiset liuottimet ovat dietyylieetteri, dibutyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani ja bentseeni. Tavallisesti tarvitaan lievää lämmittämistä reaktion alkuun saattamiseksi ja halogenidia lisätään vähitellen metalliliuotinseokseen. Lisäyksen päätyttyä käytännöllisesti katsoen kaiken magnesiummetallin häviäminen merkitsee reaktion päättymistä. Käytetään pientä ylimäärää halogenidia ja kosteuden pitää olla pois suljettuna; typpi-atmosfääri

on edullista. Sen jälkeen Grignard-reagenssi lisätään nitriiliin, joka on ennakolta liuotettu kahteen tai kolmikertaiseen määrään sen tilavuudesta laskettuna liuotinta, 15 minuutista tuntiin vaihtelevassa ajassa ympäristön lämpötilassa.

Reaktioseosta voidaan sen jälkeen kuumentaa paluujäähdyttämisen reaktion päättymisen varmistamiseksi. Yleensä käytetään pientä ylimäärää Grignard-reagenssia verrattuna nitriiliin. 1-10 tunnin kuumentaminen paluujäähdyttämisen on riittävä muuttumisen aikaansaamiseksi. Saatu imiinisuolo edullisesti hajotetaan ja hydrolysoidaan ketoniksi vesipitoisella mineraalilihapolla kuten kloorivety-, rikki- tai fosforilihapolla. Ketonit ovat veteen liukenemattomia ja voidaan uuttaa veteen liukenemattomalla liuottimella. Puhdistaminen suoritetaan edullisesti jakotislauksella vähennetyssä paineessa. Voidaan käyttää raakaa ketoni-reaktioseosta polyamidien alkyloimiseksi, koska Grignard-reaktion sivutuotteet ovat tavallisesti alkoholeja tai hiilivetyjä ja eivät reagoi amiinien kanssa. Halogenidit mikäli niitä on läsnä raakatuotteissa on poistettava ennen kuin ketoni alkyloidaan amiiniksi.

Grignard-reagenssin ja nitriilin väkevyyksiä voidaan vaihdella laajoissa rajoissa hyvän saannon varmistamiseksi menetelmässä. Halogenidi- ja syano- samoin kuin fenyylilyhdisteiden karboksyylijohdannaiset, esim. fenyylitikkahappo ovat helposti valmistettavissa.

Sen jälkeen kun ketoni IV on saatu se voidaan saattaa reagoimaan sopivan polyamiinin V kanssa.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat erinomaisia laajaspektrisiä bakteerinvastaisia aineita, jotka ovat erityisen tehokkaita gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereja vastaan, varsinkin suvun *Pseudomonas* hankalia gram-negatiivisia jäseniä vastaan, väkevyyksissä 1,0-100 miljoonasosaa. Esimerkkejä bakteerilajeista, joihin voidaan vaikuttaa uusilla yhdisteillä, ovat muun muassa *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bordetella bronchiseptica*, *Corynebacterium acnes*, *Pasteurella multocida*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *S. pullorum*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aerobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Desulfovibrio desulfuricans*, *Bacillus mycoides*, sienet kuten *Aspergillus niger* ja *Chaetomium globosum* ja hiivat kuten *Candida Albicans*.

Näiden yhdisteiden pieni myrkyllisyys tekee ne erittäin hyviksi käyttöä varten kosketuksessa ihonpintojen kanssa tai silloin kun ei voida nauttia suun kautta ärsyttäviä tai myrkyllisiä aineita. Yhdisteiden edustavien jäsenten myrkyllisyys on esitetty esimerkkinä seuraavassa taulukossa I.

Taulukko I

<u>Yhdiste</u>	<u>LD₅₀ Hiirelle suun kautta</u>
1-[1,7-di-(2-metyyli-5-t-butyylifenyyli)-4-heptyyli]-1,5,9-triatsanonaani-tri-hydrokloridi	1650 mg/kg
1-[1,7-di-(2-metyyli-5-t-butyylifenyyli)-4-heptyyli]-1,4,7,10-tetratsadekaani tetrahydrokloridi	2070 mg/kg
1-[1,7-bis-(4-t-butyylifenyyli)-4-heptyyli]-1,5,9,13-tetratsatridekaani-tetrahydrokloridi	1550 mg/kg
1-[1,5-di-(2,4,6-trimetyylifenyyli)-3-pentyyli]-1,5,9-triatsanonaani-tri-hydrokloridi	1150 mg/kg

Käyttöä varten näitä yhdisteitä voidaan käyttää sellaiseen tai laimennetussa muodossa. Tyydyttäviä laimennusaineita ovat mikä tahansa inerttinen aine, joka ei vähennä bakteerinvastaista aktiviteettia, ja erikoisesti nestekoostumukset, kuten vesidispersiot, -liuokset ja -emulsiot. Kiinteät laimennusaineet ovat esim. talkki, maissitärkkelys, alumiinoksidi ja piimaa. Keksinnön mukaisia bakteerinvastaisia aineita voidaan myös kerrostaa sellaisten aineiden kuin luonnonkuitujen pinnoille mukaanluettuna paperi, puuvilla, villa ja synteettiset kuidut kuten nylon, polypropyleeni, samoin kuin elottomille pinnoille mukaan luettuna kovat pinnat, kuten puu, lasi, metalli, tiili, kumi, muovi, ja huokoisille pinnoille kuten betoni tai sen kaltainen.

Keksinnön mukaiset polyamiinit ovat erikoisen käyttökelpoisia estettäessä aerobisten ja anaerobisten bakteerien kasvu nesteissä, joita käytetään leikkaus- ja hiomiskäsittelyissä, kuten metallityöstössä ja öljyallasporauksessa tai sekundäärisen öljyn talteenottovesissä ja suolaliuoksissa. Anaerobiset bakteerit kuten sulfaattipelkistin, *Desulfovibrio desulfuricans*, estetään käyttä-

mällä näitä polyamiineita väkevyydessä 0,1-10 miljoonasosaa. Estettäessä näiden bakteerien kasvu saadan estetyksi vetysulfidin muodostuminen ja laitteiden syöpyminen, öljyä sisältävän hiekan tukkeutuminen, pahat hajut ja muut haitalliset vaikutukset. Nämä yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia säilönnässä muiden vesipitoisten järjestelmien, kuten vesipitoisten emulsioiden ja dispersioiden, maalien tai päällysteiden, pigmenttisuspensioiden, liima-aineiden ja sen kaltaisten biohajoamista vastaan, joissa mikro-organismien kasvu voi aikaansaada kolloidihajoamista, pH-muuttumisia, pahoja hajuja, syövyttäviä aineita, viskositeetin laskua tai muita ei-haluttuja vaikutuksia.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden eräs käyttökelpoinen käyttötarkoitus on aikaansaada saniteetti-ominaisuuksia kankaisiin sekä kudottuihin että ei-kudottuihin, kuten esim. palttinaan, kirurgi-naamareihin, -koppaan, -vaippaan, -pyyhkeisiin ja -vanuihin, sairaalan huonekalujen päällysteisiin tai instrumenttien suojuskääreisiin, aseptisiin kasvoharsokankaisiin ja sanidäärisiin kapa-lovaatteisiin ja kylpyhuoneharsokankaisiin. Tällaisessa käytössä kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan levittää kuitumassaan ennen kuin siitä valmistetaan hahtuvia tai lankoja, tai niitä voidaan suihkuttaa valmiisiin tuotteisiin. Kumpikin tekniikka on tyydyttävä mikäli 1×10^{-4} paino-% tai enemmän bakteerinvastaista ainetta pidättyy kankaaseen. Suurempi määrä kuin 0,1 - 1 paino-% on yleensä tarpeetonta.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan edelleen käyttää yksinään tai liuksena tai suspensiona tai yhdessä saippuoiden tai detergenttien kanssa ihon puhdistamiseksi, erikoisesti kirurgisissa puhdistusvalmisteissa tai säädettäessä bakteerin *Corynebacterium acnes* kasvua. *C. acnes* on bakteerin kanta, jota esiintyy märkänäpypylä-olosuhteissa, erikoisesti kanta *Acne vulgaris*. Niinkin pienet määrät kuin 1-5 miljoonasosaa ovat tehokkaita estettäessä sellaisen ihobakteerien kasvu. Suurempia väkevyyksiä voidaan haluttaessa käyttää kuten 2500 miljoonasosaa tai enemmän ärsyttämättä ihoa. Milloin puhdistusvalmistetta laimennetaan vedellä käyttöä varten voi valmiste sisältää 0,01 paino-% tai enemmän keksinnön mukaista polyamiinia.

Lisäksi keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää pado-tussa vedessä, kuten uima-altaissa tai teollisuusvedessä, kuten

64572

jäähdytys- tai -paperi-kiertovedessä ei-haluttujen bakteerien, sienien ja levien kasvun estämiseksi.

Kontrolloitaessa limaa muodostavien mikro-organismien ja levien kasvua teollisuuskiertovesissä, erikoisesti jäähdytyskäsittelyissä ja erityisesti jäähdytystorneissa, keksinnön mukaisia polyamiiniyhdisteitä käytetään tavallisesti yksinään, mutta niitä voidaan myös käyttää yhdistelmänä muiden bakteerinvastaisten aineiden kanssa. Näitä yhdisteitä käytetään edullisesti suoloina liuoksisuuden parantamiseksi. Niinkin pienet väkevyydet kierto vedessä kuin 1×10^{-4} paino-% ovat tehokkaita mikrobialisen kasvun estämiseksi. Tehokkuuden varmistamiseksi erikoisesti mikro-organismien vastustuskykyisempiä kantoja vastaan ja myös silloin kun vettä on lisättävä vesihäviön korvaamiseksi haihdutuksen johdosta väkevyydet 1×10^{-4} - 5×10^{-2} paino-% ovat edullisia. Annostus voi olla jatkuvaa tai ajottaista "shokki-käsittelyä", esim. suorittamalla lisäys 10-20 minuutin aikana joka 4-8 tunti.

Näiden yhdisteiden poikkeuksellinen, erittäin edullinen ominaisuus on niiden soveltuvaisuus käytettäväksi mitä erilaisimpien pintojen yhteydessä; tällä tavalla aikaansaadaan suoja syöpmistä vastaan ja bakteerinvastainen aine toimii varastona, josta jatkuvasti sitä joutuu veden kanssa kosketukseen. Samat ominaisuudet tulevat kysymykseen käytettäessä yhdisteitä desinfektoimisaineena elottomia pintoja varten, kuten seiniä ja kattoja, laitteita, eläinaitauksia, sairaalan mukavuuslaitoksia, keittiöitä ja kylpyhuoneita ja sen kaltaisia varten, jolloin niitä voidaan käyttää suihkeina tai aerosoleina.

Käytettäessä keksinnön mukaisia yhdisteitä edellä mainittuja käyttöjä varten niitä voidaan käyttää yhdistelmänä muiden antibakteerinvastaisten aineiden, pinta-aktiivisten aineiden, hyönteismyrkkyjen, vaahdonestoaineiden, hajusteiden tai metallikelaattien, kuten kupari-, kalsium-, magnesium- ja rauta-kelaattien kanssa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös maanviljelyksessä mikrobien aiheuttamien vahinkojen torjumiseksi kasveissa. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on erittäin voimakas bakteerinvastainen vaikutus ja ne ovat erikoisen käyttökelpoisia tätä tarkoitusta varten. Eräät taudit, joilla on kaupallista merkitystä, koska ne pienentävät kasvien saantoa ja laatua, ja jotka voidaan torjua keksinnön mukaisilla yhdisteillä, ovat omena- ja päärynäruoste,

bakteerin aiheuttamat täplät kivihedelmissä, kirsikkalehtitäplä, pähkinä-ruoste, herneruoste, bakteerin aiheuttamat täplät tomaatissa ja pippurissa ja siemenperunan pilaantuminen. Tehokas väkevyyks polyamiineita näitä tarkoituksia varten on 5-100 miljoonasosaa; niitä voidaan levittää pölynä, jauhedispersiona, vesiliuosena, emulsiona vedessä tai kastamalla niitä sisältäviin kylpyihin. Muita kasvitauhteja, joita voidaan torjua käsittelemällä näillä valmisteilla, ovat sienien aiheuttamat taudit, kuten erilaiset härmät ja lehtisienitauti.

Siementen käsittelyä varten niinkin pieni määrä kuin 1-4 unssia 100 painoa kohti (550-6000 miljoonasosaa laskettuna siemenistä) on tehokas erilaisia sieniä vastaan.

Maanviljelyskäyttöä varten keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään edullisesti vesisuspensiona tai -emulsioina, jolloin vapaat emästuotteet ovat yleensä liukenemattomia veteen. Tämän tyyppisiä koostumuksia varten voidaan käyttää erilaisia jauhe-
maisista kantajia tasaisen jakautumisen aikaansaamiseksi. Talkkia, fullerin maata, kalsiumsilikaattia, kalsiumkarbonaattia, savea tai sen kaltaista sekoitetaan aktiivisen aineen sekä kostutus- ja dispersioimisaineen ja liisteröimisaineen kanssa. Parhaan kemiallisen yhteen sopivaisuuden aikaansaamiseksi ne ovat luonteeltaan ei-ionisia. Muut anioniset tai kationiset pinta-aktiiviset aineet ovat myös tyydyttäviä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden muina käyttötarkoituksina voidaan mainita hammasplakin muodostumisen estäminen erikoisesti silloin kun niitä käytetään suun huuhtomiseen, esim. suuvenä tai yhdistelmänä hammastahnan tai hammasjauheen kanssa, joka sisältää niitä 50 - 1000 miljoonasosaa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Lähtöaineiden valmistus

A. 1,5-di-(4-isopropyylifenyyl)-3-pentanonin valmistus

3-(4-isopropyylifenyyl)propionihappoa (0,20 moolia) ja rautaa (vety-pelkistetty, 6,15 g, 0,11 moolia) kuumennetaan 1,5 tuntia 195°C:ssa typpi-atmosfäärissä. Sen jälkeen lämpötila nostetaan 290°C:seen ja pidetään tässä lämpötilassa 3 tuntia. Jäähdytetty reaktiomassa uutetaan hyvin eetterillä, suodatetaan Celiten lävitse ja eetteriuutteet väkevöidään tyhjössä. Jäännös haihdutetaan tyhjössä, jolloin jäljelle jää haluttu tuote, 17,3 g (51 %).

B. 4-fenyyl-1-(4-isopropyylifenyyl)-butanoni-2-valmistus

Grignard-reagenssi valmistetaan 2-fenyylibromidista (21 g, 0,11 moolia) ja magnesiumista (2,4 g, 0,1 moolia). Magnesium peitetään 25 ml:lla vedetöntä eetteriä, lisätään kide jodia ja lisätään typpi-atmosfäärissä halogenidi liuotettuna 50 ml:aan vedetöntä eetteriä ja sen jälkeen kun reaktio on alkanut, kuumennetaan paluujäähdyttämällä 1-2 tuntia. Lisäyksen päätyttyä kuumentamista paluujäähdyttämällä jatketaan 1/2 tuntia.

Typpi-atmosfäärissä Grignard-liuos kirkastetaan antamalla sen kulkea lasivillasuodattimen lävitse ja lisätään sitten hitaasti sekoitettuun liuokseen, jossa on 4-isopropyylifenyylasetoni-nitriiliä (14,9 g, 0,09 moolia) 200 ml:ssa vedetöntä dietyylieetteriä. Lievää paluujäähdyttämistä ylläpidetään lisäyksen aikana, joka vaatii 1/2-1 tuntia. Lisäyksen päätyttyä ja sen jälkeen kun on kuumennettu 15 minuuttia paluujäähdyttämällä, jäähdytetään reaktioseos ja kaadetaan seokseen, jossa on 50 ml väkevää kloorivetyhappoa ja 200 g jäätä, samalla hyvin sekoittaen. Lämmittämisen jälkeen eetteri poistetaan tislamalla ja jäännöstä kuumennetaan 70-100°C:ssa 1 tunti. Tuote uutetaan kahdesti 250 ml:lla eetteriä, eetteriliuos kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistetaan. Reaktiokomponentit, so. halogenidi ja nitriili, erotetaan ketonista jakotislamalla vähennetyssä paineessa yhdessä sivutuotteiden kanssa.

Esimerkki1-~~1~~,5-di-(4-isopropyylifenyyl)-3-pentyyl-7-1,5,9-triatsanonanin valmistus

1,5-di-(4-isopropyylifenyyl)-3-pentanonia (12,88 g, 0,04 moolia) ja 3,3'-iminobispropyyliamiinia (26,2 g, 0,20 moolia) 250 ml:ssa tolueenia kuumennetaan paluujäähdyttämällä yön yli käyttäen Dean-Stark-vesierotinta. Jäähdytetty liuos väkevöidään vähennetyssä paineessa. Jäännös liuotetaan etanoliin ja hydrataan käyttäen 1,5 g PtO₂:ta huoneen lämpötilassa ja vety-paineessa 2,8 kg/cm². Platinakatalyytti

suodatetaan pois ja etanoli poistetaan tyhjöissä. Jäljelle jäänyt öljy liuotetaan eetteriin ja eetteriliuos pestään useita kertoja vedellä ylimääräisen 3,3'-iminobispropyyliamiinin poistamiseksi. Eetteriuutteen kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjöissä, jolloin jäljelle jää polyamiini värittömänä öljynä.

Öljy liuotetaan eetteriin ja kloorivedyn annetaan kuplia liuoksen lävitse siihen saakka kunnes ei enää muodostu sakkaa. Eetteri haihdutetaan vähennetyssä paineessa, jolloin jäljelle jää tuote kiinteänä aineena, joka sekoitetaan kuuman isopropyylialkoholin kanssa. Kiinteät aineet otetaan talteen suodattamalla ja kuivataan tyhjöissä 70°C:ssa, jolloin saadaan väritön tuote 1-(1,5-di-(4-isopropyyli-fenyyli)-3-pentyyli)-1,5,9-triatsanonaani-trihydrokloridi, sp. 265-267°C.

Analogisella tavalla valmistetaan seuraavassa mainituista ketoneista ja amiineista seuraavat keksinnön mukaiset yhdisteet.

Taulukko II

<u>Ketoni</u>	<u>Amiini</u>	<u>Note</u>	Sp. °C
1,5-di-(2,4,6-trimetyyli-fenyli)-3-pentanoni	3,3'-iminobis(propyyliamiini) -	1-(1,5-di-(2,4,6-trimetyyli-fenyli)-3-pentyyli)-1,5,9-triatsanonaani-trihydrokloridi	258-260°C
1,7-di-(4-t-butyylifenyli)-4-heptanoni	3,3'-iminobis(propyyliamiini)	1-(1,7-di-(4-t-butyylifenyli)-4-heptyyli)-1,5,9-triatsanonaani trihydrokloridi	246-247°C
1,7-di-(2-metyyli-5-t-butyylifenyli)-4-heptanoni	3,3'-iminobis(propyyliamiini)	1-(1,7-di-(2-metyyli-5-t-butyyli-fenyli)-4-heptyyli)-1,5,9-triatsanonaani-trihydrokloridi	255-257°C
1,7-di-(4-isopropyli-fenyli)-4-heptanoni	3,3'-iminobis(propyyliamiini)	1-(1,7-di-(4-isopropyli-fenyli)-4-heptyyli)-1,5,9-triatsanonaani trihydrokloridi	237-239°C

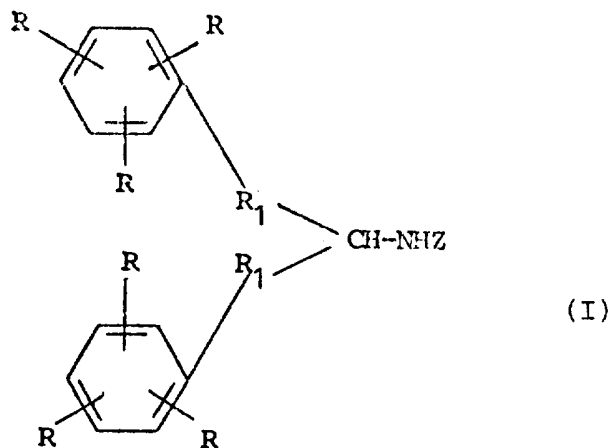
Taulukko II

(jatkuu)

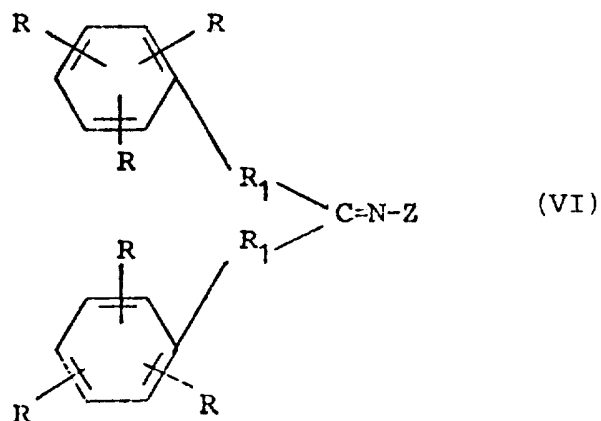
<u>Ketoni</u>	<u>Amiini</u>	<u>Tuote</u>	Sp. °C
1,7-di-(4-t-butyylifenyyli)- 4-heptanoni	1,3-diamino-2-propanoli	1- $\overline{1}$,7-di-(4-t-butyylifenyyli)- 4-heptyyli]-3-hydroksi-1,5- diatsapentaani-dihydrokloridi	267-269°C
1,5-di-(4-t-butyylifenyyli)- asetoni	3,3'-iminobis(propyyli- amiini)	1- $\overline{1}$,5-di(4-t-butyylifenyyli)- 3-pentyyli]-1,5,9-triatsanonaani- trihydrokloridi	274-275°C
1,7-di-(4-isopropyylifenyy- li)-4-heptanoni	trietyleenitetramiini	1- $\overline{1}$,7-di-(4-isopropyylifenyyli)- 4-heptyyli]-1,4,7-10-tetra- atsadekaani-tetrahydrokloridi	250-252°C
1,7-di-(4-t-butyylifenyyli)- 4-heptanoni	trietyleenitetramiini	1- $\overline{1}$,7-di-(4-t-butyylifenyyli)- 4-heptyyli]-1,4,7,10-tetra- atsadekaani-tetrahydrokloridi	275-276°C
1,7-di-(2-metyyli-5-t- butyylifenyyli)-4-heptanoni	trietyleenitetramiini	1- $\overline{1}$,7-di-(2-metyyli-5-t-butyyl- fenyyli)-4-heptyyli]-1,4,7,10- tetratsadekaani-tetrahydrokloridi	272-274°C
1,5-di-(4-isopropyylife- nyyli)-3-pentanoni	trietyleenitetramiini	1- $\overline{1}$,5-di-(4-isopropyylifenyyli)- 3-pentyyli]-1,4,7,10-tetra- atsadekaani-tetrahydrokloridi	269-270°C

Patenttivaatimus

Menetelmä mikrobienvastaisten polyamiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava



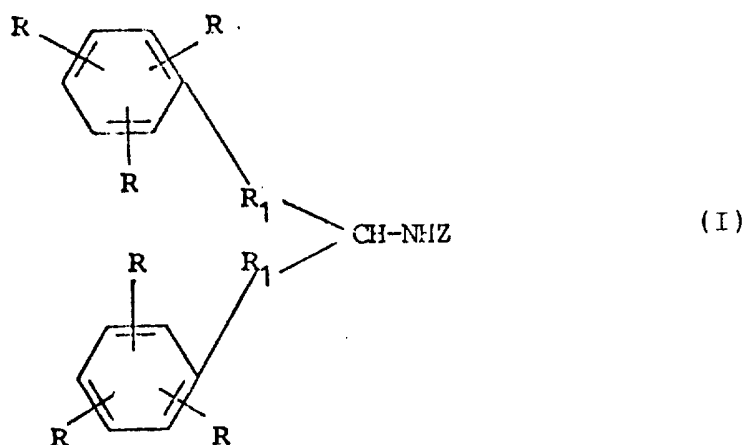
jossa substituentit R ovat samoja tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai alempaa alkyyliä, R_1 on C_1 - C_4 -alkyleeni ja Z on $-(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$ tai $-CH_2CHOHCH_2NH_2$, ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että pelkistetään Schiff-emäs, jolla on kaava



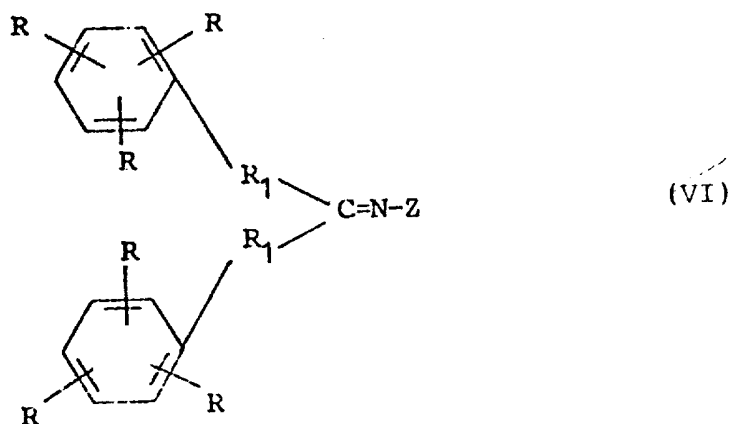
jossa R, R_1 ja Z merkitsevät samaa kuin edellä, ja haluttaessa saatu yhdiste muutetaan happoadditiosuolaksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av antimikrobiella polyamin-derivat med formeln



vari substituenterna R är lika eller olika och betecknar väte eller lägre alkyl, R₁ är C₁-C₄-alkylen och Z är -(CH₂)₃NH(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₂NH(CH₂)₂NH(CH₂)₂NH₂ eller -CH₂CHOHCH₂NH₂, och syraadditions-salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reducerar en Schiff bas med formeln



vari R, R₁ och Z har ovan nämnda betydelse, och, ifall önskvärt, överför den erhållna föreningen i ett syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 760024 (C 07 C 87/40).