



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 09.II.1966 (P 112 855)

Pierwszeństwo: 20.VIII.1965 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Opublikowano: 25.XI.1968

Kl. 12 o, 17/03

MKP C 07 c 127/46

UKD

Współtwórcy wynalazku: Christoph Dauth, Heinz Tönjes, Karlheinz
Heidenbluth, Joachim Schmidt

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Radebeul (Niemiec-
ka Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania asymetrycznie dwupodstawionych moczników

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania asymetrycznie dwupodstawionych moczników o wzorze ogólnym 1, w którym Ar oznacza zwykły lub skondensowany lub podstawiony przez grupy aryłowe lub alkilowe pierścień aromatyczny i w którym Ar razem z obydwoma grupami metylenowymi z podstawionym atomem azotu tworzy pięcioczłonowy pierścień.

Wytwarzanie tego rodzaju związków było dotychczas możliwe poprzez reakcję odpowiednich drugorzędowych amin cyklicznych według znanych metod syntezy asymetrycznie dwupodstawionych moczników. W szczególności, amid kwasu izoindolino-2-karboksylowego otrzymywano przez zmydlenie kwasem 2-cyanoizindoliny, otrzymywanej przez rozszczepienie 2-allilo- lub 2-benzyloizindoliny za pomocą bromocyjanu. Obydwa ostatnio wymienione związki można wytwarzać przez reakcję bromku o-ksylilenu z alliloaminą lub benzyloaminą. Trudności przy otrzymywaniu substancji wyjściowych i konieczność stosowania wielostopniowej syntezy czynią wyżej opisany sposób otrzymywania wymienionych związków niekorzystnym pod względem ekonomicznym.

Wiadomo dalej, że dwupodstawione moczniki o otwartym łańcuchu są dostępne poprzez alkilowanie lub aryłowanie cyjano-amidu lub jego soli i następne zmydlenie podstawionych cyjanamidów. Reakcja ta nie dawała się jednak dotąd za-

2

stosować w odniesieniu do cyklicznie dwupodstawionego mocznika o wzorze 1, ponieważ na przykład reakcja bromku o-ksylilenu z cyjanamidem nie dawała żadnego określonego produktu.

5 Stwierdzono, że moczniki o wzorze 1 można wytwarzać poprzez reakcję halogenków o-aryloalkilenowych z cyjanamidem w jednym stopniu, przy zachowaniu określonych warunków z wydajnością wynoszącą do 60% wydajności teoretycznej.

10 W tym celu halogenki o-aryloalkilenowe o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza chlor, brom lub jod, a Ar ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwaśnym cyjanamidem wapniowym w środowisku rozpuszczalnika nie zawierającego grup wodorotlenowych, na przykład w środowisku acetonitrylu, przy czym organiczne produkty reakcji zmydla się w wodnym środowisku alkalicznym za pomocą rozcieńczonego wodorotlenku sodowego lub podobnych związków. Zamiast kwaśnego cyjanamidu wapniowego można też stosować 15 techniczny lub wstępnie oczyszczony cyjanamid wapniowy lub cyjanamid w środowisku wodnym lub w mieszaniu wody i rozpuszczalników organicznych, takich jak metanol, etanol, aceton, dioksan itp., ewentualnie w obecności alkali, takich jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, węglan sodowy lub potasowy albo kwaśny węglan sodowy lub potasowy. Reakcję prowadzi się w temperaturze 40—100°C, korzystnie w temperaturze 80—90°C, 20 w ciągu 1—48 godzin. Czas trwania reakcji zależy

od temperatury, rodzaju użytego środka alkalicznego i rodzaju środowiska reakcji.

Przy prowadzeniu reakcji z cyjanamidem wapniowym mieszaninę poreakcyjną sący się i oddzielone nierozpuszczalne substancje ekstrahuje 2–3-krotnie odpowiednim rozpuszczalnikiem, na przykład wodą. Z wyciągów połączonych z roztworem reakcyjnym wyosabnia się produkt końcowy w znany sposób i oczyszcza go przez przekrystalizowanie.

Otrzymane sposobem według wynalazku asymetrycznie dwupodstawione moczniki mają cenne właściwości farmakologiczne.

Przykład I. 0,17 mola chlorku o-ksylilenu, 0,35 mola technicznego cyjanamidu wapniowego i 0,35 mola węglanu potasowego zadaje się 350 ml wody i heterogeniczną mieszaninę ogrzewa w ciągu 5 godzin do temperatury 85–90°C, energicznie mieszając. Po odsączeniu na gorąco pozostałe na nuczcy próżniowej nierozpuszczalne substancje przemyna się 2–3-krotnie wrzącą wodą w ilości 150 ml każdorazowo. Przesącze połączone z roztworem poreakcyjnym pozostawia się do krystalizacji. Po oddzieleniu jasnych kryształów przesącz zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/5 pierwotnej objętości i pozostawia do dalszej krystalizacji. Połączone produkty krystaliczne przekrystalizowuje się z etanolu. Temperatura topnienia amidu kwasu izoindolino-2-karboksylowego wynosi 184–186°C.

Przykład II. 0,17 mola chlorku o-ksylilenu, 0,17 mola technicznego cyjanamidu wapniowego i 0,35 mola sody żrącej zadaje się 350 ml wody i heterogeniczną mieszaninę miesza intensywnie w ciągu 5 godzin w temperaturze 80–85°C. Dalszą przeróbkę prowadzi się tak jak w przykładzie I.

Przykład III. 0,17 mola chlorku o-ksylilenu, 0,35 mola technicznego cyjanamidu wapniowego i 0,35 mola węglanu potasu zadaje się 150 ml wody i 200 ml etanolu. Heterogeniczną mieszaninę miesza się energicznie w ciągu 48 godzin w temperaturze 40°C, następnie oddestylowuje się etanol, zastępuje go wodą i miesza w ciągu dalszych 5 godzin w temperaturze 85°C. Dalszą przeróbkę prowadzi się tak jak w przykładzie I.

Przykład IV. 0,17 mola technicznego cyjanamidu wapniowego miesza się z 90 ml wody i dodaje roztwór 0,35 mola sody żrącej w 250 ml wody oraz roztwór 0,17 mola chlorku o-ksylilenu w 225 ml metanolu. Heterogeniczną mieszaninę miesza się energicznie w ciągu 10 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym oddestylowuje się metanol, a pozostały szlam przerabia się dalej jak w przykładzie I.

Przykład V. 0,35 mola technicznego cyjanamidu wapniowego miesza się z 180 ml wody i zadaje roztworem 0,70 mola sody żrącej w 530 ml wody. Po 30 minutach dodaje się roztwór 0,35 mola chlorku o-ksylilenu w 450 ml dioksanu. Heterogeniczną mieszaninę miesza się energicznie w ciągu 18 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oddzieleniu nierozpuszczalnych części cyjanamidu wapniowego przesącz zagęszcza się. Otrzymany po krystalizacji amid kwasu izoindolino-2-karboksylowego odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu.

Przykład VI. 0,17 mola chlorku o-ksylilenu,

0,35 mola technicznego cyjanamidu wapniowego i 0,35 mola węglanu sodu zadaje się 350 ml wody i heterogeniczną mieszaninę miesza się energicznie w ciągu 5 godzin w temperaturze 80–90°C. Dalszą przeróbkę prowadzi się tak jak w przykładzie I.

Przykład VII. 0,17 mola chlorku o-ksylilenu, 175 ml 6% roztworu wodnego cyjanamidu (0,25 mola cyjanamidu) i 0,35 mola sody żrącej w 175 ml wody miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze 85°C. Amid kwasu izoindolino-karboksylowego wyosabnia się z organicznej pozostałości przez ogrzewanie do wrzenia z trzema kolejnymi porcjami po 150 ml wody i następnie przekrystalizowanie z etanolu.

Przykład VIII. 0,35 mola technicznego cyjanamidu wapniowego miesza się z 200 ml wody i zadaje roztworem 0,35 mola chlorku o-ksylilenu w 450 ml etanolu. Heterogeniczną mieszaninę miesza się energicznie w ciągu 18 godzin w temperaturze wrzenia, oddestylowuje etanol, a pozostałość przerabia dalej w sposób podany w przykładzie I.

Przykład IX. 0,17 mola bromku o-ksylilenu, 0,35 mola technicznego cyjanamidu wapniowego i 0,35 mola węglanu potasu zadaje się 350 ml wody. Heterogeniczną mieszaninę miesza się energicznie w ciągu 5 godzin w temperaturze 85–90°C. Dalszą przeróbkę prowadzi się tak jak w przykładzie I.

Przykład X. 0,70 mola bromku o-ksylilenu, 0,70 mola technicznego cyjanamidu wapniowego, roztwór 1,40 mola sody żrącej w 1050 ml wody i 900 ml etanolu miesza się energicznie w ciągu 18 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odsączeniu zatęża się roztwór do 1/5 objętości, a pozostałość przerabia w sposób opisany w przykładzie I.

Przykład XI. 0,085 mola jodku o-ksylilenu, 0,17 mola technicznego cyjanamidu wapniowego i 0,17 mola węglanu potasu zadaje się 175 ml wody i miesza energicznie w ciągu 5 godzin w temperaturze 85°C. Dalszą przeróbkę prowadzi się tak jak w przykładzie I.

Przykład XII. 0,085 mola bromku o-ksylilenu i 0,17 mola kwaśnego cyjanamidu sodowego o wzorze NaHNCN zadaje się 100 ml acetonitrylu i miesza energicznie w ciągu 7 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oddzieleniu wytrąconego bromku sodu przesącz zagęszcza się, a pozostałość mydła traktując 175 ml 4% ługu sodowego w ciągu 1 godziny w temperaturze 85°C. Amid kwasu izoindolino-2-karboksylowego wyosobnia się przez ekstrakcję wodą i przekrystalizowanie z etanolu.

Przykład XIII. 0,10 ml chlorku 4,5-dwumetylo-o-ksylilenu rozpuszczonego w 100 ml dioksanu dodaje się do mieszaniny 0,11 mola technicznego cyjanamidu wapniowego, 0,22 mola sody żrącej i 75 ml wody. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się przez 1 godzinę w temperaturze 80–100°C, stale mieszając. Po oddzieleniu nierozpuszczalnych substancji i po oziębieniu wytrąca się krystaliczny amid kwasu 5,6-dwumetyloizoindolino-2-karboksylowego. Po przekrystalizowaniu z metanolu produkt topnieje w temperaturze 240–242°C.

Przykład XIV. Do roztworu lub zawiesiny 0,17 mola K_2CO_3 i 0,17 mola technicznego cyjanamidu wapniowego w 100 ml wody dodaje się mieszając roztwór 0,085 mola bromku 4-benzoilo-o-

ksylilenu w 100 ml etanolu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin i przesącza na gorąco, a pozostałość ekstrahuje etanolem. Połączone przesącze uwalnia się pod zmniejszonym ciśnieniem od głównej ilości etanolu, wytrącony produkt surowy odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny metanol/woda (1:2) z dodatkiem węgla aktywowanego. Otrzymuje się amid kwasu 5-benzoizoloindolino-2-karboksylowego w postaci jednowodzianu o temperaturze topnienia 80—85°C.

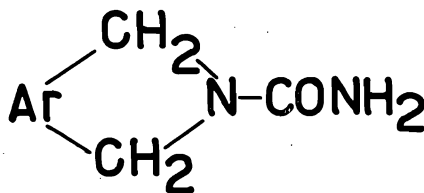
Przykład XV. 0,023 mola 2,3-bis-chlorometylonaftalenu, 10,5 ml 10% roztworu wodnego cyjanamidu (0,025 mola) i 0,04 mola NaOH po dodaniu 2 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 8 godzin w temperaturze 85°C, stale mieszając, po czym odsącza się, przemywa wodą i ciepłym etanolem i pozostałość przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. Otrzymany amid kwasu benzoizoloindolino-2-karboksylowego topnieje w temperaturze 253°C.

Zastrzeżenia patentowe

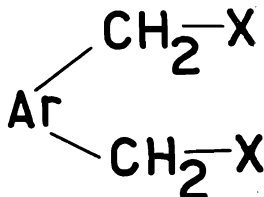
1. Sposób wytwarzania asymetrycznie dwupodstawionych moczników o wzorze ogólnym 1, w któ-

rym Ar oznacza zwykły lub skondensowany lub podstawiony przez grupy acylowe lub alkilowe pierścień aromatyczny, a Ar razem z obydwoma grupami metylenowymi i z podstawionym atomem azotu tworzy pięcioczłonowy pierścień, **znamienny tym**, że halogenki o-aryloalkilenowe o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza chlor, brom lub jod, a Ar posiada wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z technicznym lub wstępnie oczyszczonym cyjanamidem wapniowym lub cyjanamidem w obecności alkali, w temperaturze 40—100°C, zwłaszcza 80—90°C, w środowisku wodnym lub wodno-organicznym rozpuszczalnika albo w rozpuszczalniku nie posiadającym grup hydroksylowych i z roztworu poreakcyjnego, ewentualnie po usunięciu substancji nierozpuszczalnych, występujących w przypadku stosowania technicznego cyjanamidu wapniowego, wyosabnia się końcowy produkt w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyjanamid lub sól cyjanoamidową stosuje się w ilościach stechiometrycznych, a korzystnie w niewielkim nadmiarze.



WZÓR 1



WZÓR 2