

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 132 439

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 81 06 19 /P. 231 773/

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 82 12 20

Opis patentowy opublikowano: 1985 12 31



Int. Cl.³ C07C 103/88
C07D 207/404
C07D 209/48
C07D 211/86
C07D 491/048

Twórcy wynalazku: Marek Włostowski, Tadeusz Jaworski, Danuta Szczepka
Uprawniony z patentu: Politechnika Warszawska, Warszawa /Polska/

SPOSÓB WYTWARZANIA N-ALKILOWYCH POCHODNYCH IMIDÓW

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-alkilowych pochodnych imidów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 mogą być takie same lub różne i oznaczają grupy alkilowe, alkenylowe, alkinyłowe, aryłowe, aryloalkilowe, aryloalkenylowe, aryloalkinyłowe, ewentualnie podstawione jedną lub większą liczbą grup takich jak atom chlorowca, grupa nitrylowa, estrowa, ketonowa, hydroksylowa, alkoksylowa, tioalkilowa, tioaryłowa, aminowa, amidowa, nitrowa, sulfonowa, sulfotlenkowa, silylowa lub R_1 i R_2 stanowią elementy 5-7 członowego układu cyklicznego lub heterocyklicznego zawierającego atomy tlenu lub azotu jako heteroatomy, a R_3 oznacza grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową, aryloalkilową, aryloalkenylową, aryloalkinyłową ewentualnie podstawioną jedną lub większą liczbą grup takich jak atom chlorowca, grupa alkoksylowa, hydroksylowa, tioalkilowa, tioaryłowa, nitrylowa, estrowa, ketonowa, aminowa, amidowa, sulfonowa, sulfotlenkowa, nitrowa lub silylowa. Związki te są cennymi lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak Mesuximid, Phenuximid, lub Perlepsin.

Znany sposób wytwarzania N-alkilowych pochodnych imidów, na przykład N-metyloimidu kwasu fenylobursztynowego polega na reakcji metyloaminy z kwasem fenylobursztynowym. Reakcja przebiega podczas wielogodzinnego ogrzewania substratów.

Sposobem według wynalazku imidy o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem R_3X , w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie a X oznacza atom chlorowca lub grupę alkilosierczanową, w obecności pochodnej guanidyny o wzorze ogólnym 3, w którym A oznacza atom wodoru lub grupę alkilową a A_1 , A_2 , A_3 i A_4 oznaczają grupy alkilowe lub A, A_1 , A_2 , A_3 i A_4 tworzą układ jedno lub dwucykliczny o 3-7 członowych pierścieniach zawierających co najmniej jeden atom azotu oraz ewentualnie atom tlenu lub pochodnej amidyny o wzorze ogólnym 4, w którym A oznacza atom wodoru lub grupę alkilową a A_1 , A_2 i A_3 oznaczają grupy alkilowe lub A, A_1 , A_2 i A_3 tworzą układ jedno lub

dwucykliczny o 3-7 członowych pierścieniach zawierających co najmniej jeden atom azotu oraz ewentualnie atom tlenu.

Jako pochodną guanidyny o wzorze ogólnym 3 korzystnie stosuje się N, N, N', N'-tetrametyloguanidynę, a jako pochodną amidyny o wzorze 4 korzystnie stosuje się 1,8-diazabicyklo [5.4.0] undec-7-en lub 1,5-diazabicyklo [4.3.0] non-5-en.

Proces prowadzi się w dowolnym rozpuszczalniku korzystnie w rozpuszczalniku niepolarnym. Użycie do reakcji rozpuszczalnika niepolarnego ułatwia oddzielenie soli guanidyny lub amidyny, co pozwala regenerować stosowaną zasadę. Czas i temperatura reakcji zależą od reaktywności stosowanego czynnika alkilującego.

Sposób według wynalazku pozwala na zminimalizowanie ilości operacji technologicznych niezbędnych przy otrzymywaniu tego typu związków, a otrzymywane produkty są bardzo czyste. Sposób według wynalazku ilustrują następujące przykłady wykonania.

P r z y k ł a d I. 1,75 g Imidu fenylobursztynowego rozpuszczono w 20 ml dwumetoksyetanu i dodano 1,15 g tetrametyloguanidyny a następnie 1,5 g jodku metylowego. Mieszaninę ogrzewano przez 30 minut w temperaturze 50°C, po czym ochłodzono, oddzielono kryształy jodowodoru guanidyny i zagęszczono przez krystalizację. Wyodrębniono N-metyloimid kwasu fenylobursztynowego z wydajnością 91 %.

P r z y k ł a d II. 1,65 g Adduktu imidu maleinowego do cyklopentadienu w benzenie potraktowano 0,8 g chloroacetonitrylu w obecności 1,6 g 1,8-diazabicyklo [5.4.0] undec-7-enu. Po ogrzaniu przez 15 minut w temperaturze wrzenia wyodrębniono postępując jak w przykładzie I N-cyjanometyloimid kwasu 2,3-dwukarboksylonorborn-5-anowego z wydajnością 83 %.

P r z y k ł a d III. Do roztworu 2 g imidu kwasu bursztynowego i 2,7 g 1,5-diazabicyklo [4.3.0] non-9-enu w acetonie dodano 5,4 g bromku etylenu. Postępując w sposób opisany w Przykładzie II, po krystalizacji otrzymano N-2-bromoetyloimid kwasu bursztynowego z wydajnością 79 %.

P r z y k ł a d IV. Do mieszaniny 1,97 g imidu kwasu 1,8-dikarboksylonafalenowego i 1 g N, N', N'-trimetyloacetamidyny w dimetoksyetanie dodano 1,86 g 2-bromopropionianu etylu i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 5 godzin. Postępując dalej w sposób opisany w Przykładzie II otrzymano N-1-karboetoksyetyloimid kwasu 1,8-dikarboksylonafalenowego z wydajnością 81 %.

P r z y k ł a d V. 1,55 g N-Trifluoroacetyloacetamidu i 1,26 g N-izopropyl-2-imidazolinę rozpuszczono w dioksanie i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 1,5 godziny z 1,3 g bromku alilu. Postępując dalej w sposób opisany w Przykładzie II, otrzymano N-allylo-N-trifluoroacetyloacetamid z wydajnością 89 %.

P r z y k ł a d VI. Roztwór 1,12 g imidu kwasu glutarowego i 1,1 g 1,2,3-trimetyloguanidyny w acetonie ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 1 godzinę z 2 g ω-bromoacetofenononu. Postępując dalej w sposób opisany w Przykładzie II otrzymano N-benzoyloimidyloimid kwasu glutarowego z wydajnością 93 %.

P r z y k ł a d VII. Roztwór 1,65 g adduktu imidu kwasu maleinowego z furanem w benzenie potraktowano 1,72 g N,N,N'-trizopropylacetamidyny a następnie dodano 1,54 g siarczanu dietylowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 2 godziny w temperaturze wrzenia. Otrzymano N-etyloimid kwasu 2,3-dikarboksyl-7-oksobicyklo [2.2.1] hept-5-enowego z wydajnością 93 %.

P r z y k ł a d VIII. 1,93 g imidu kwasu 4-fluorofenylobursztynowego rozpuszczono w 20 ml tetrahydrofuranu i dodano 1,3 g pentametyloguanidyny. Następnie dodano 1,4 g chlorku benzylu i mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Otrzymano imid kwasu N-benzyl-4-fluorofenylobursztynowego z wydajnością 86,6 %.

P r z y k ł a d IX. Do roztworu 1,51 g tetrahydroftalimidu i N-izopropylu-N', N'-dietyloacetamidyny w 20 ml acetonu dodano 0,81 g eteru chlorometylo-metylowego. Otrzymano N-metoksymetylotetrahydroftalimid z wydajnością 94 %.

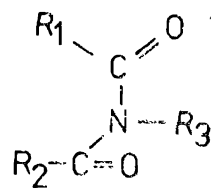
P r z y k ł a d X. Mieszaninę 2,43 g N-/4-nitrobenzoilo/-chloroacetamidu i 1,5 g 1,2,3-trietyloguanidyny ogrzewano w 15 ml dimetoksyetanu z 1,2 g bromku propargilu. Otrzymano N-/4-nitrobenzoilo/-N-propargilochloroacetamid z wydajnością 93 %.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

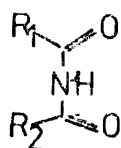
1. Sposób wytwarzania N-alkilowych pochodnych imidów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 mogą być takie same lub różne i oznaczają grupy alkilowe, alkenylowe, alkinyłowe, aryłowe, aryloalkilowe, aryloalkenylowe, aryloalkinyłowe, ewentualnie podstawione jedną lub większą liczbą grup takich jak atom chlorowca, grupa nitrylowa, estrowa, ketonowa, hydroksylowa, alkoksyłowa, tioalkilowa, tioaryłowa, aminowa, amidowa, nitrowa, sulfonowa, sulfotlenkowa, silyłowa lub R_1 i R_2 stanowią elementy 5-7 członowego układu cyklicznego lub heterocyklicznego zawierającego atomy tlenu lub azotu jako heteroatomy, a R_3 oznacza grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową, aryloalkilową, aryloalkenylową, aryloalkinyłową, ewentualnie podstawioną jedną lub większą liczbą grup takich jak atom chlorowca, grupa alkoksyłowa, hydroksylowa, tioalkilowa, tioaryłowa, nitrylowa, estrowa, ketonowa, aminowa, amidowa, sulfonowa, sulfotlenkowa, nitrowa lub silyłowa przez alkilowanie imidów o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie związkami o wzorze ogólnym R_3X , w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca lub grupę alkilosiarczanową, z n a m i e n n y t y m, że alkilowanie prowadzi się w obecności pochodnych guanidyny o wzorze ogólnym 3, w którym A oznacza atom wodoru lub grupę alkilową a A_1 , A_2 , A_3 i A_4 oznaczają grupy alkilowe lub A, A_1 , A_2 , A_3 i A_4 tworzą układ jedno lub dwucykliczny o 3-7 członowych pierścieniach zawierających co najmniej jeden atom azotu oraz ewentualnie atom tlenu lub pochodnej amidyny o wzorze ogólnym 4, w którym A oznacza atom wodoru lub grupę alkilową a A_1 , A_2 i A_3 oznaczają grupy alkilowe lub A, A_1 , A_2 i A_3 tworzą układ jedno lub dwucykliczny o 3-7 członowych pierścieniach zawierających co najmniej jeden atom azotu oraz ewentualnie atom tlenu.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako pochodną guanidyny o wzorze 3 stosuje się N,N,N',N'-tetrametyloguanidynę.

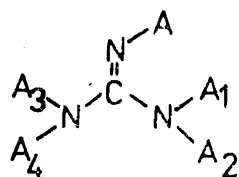
3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako pochodną amidyny o wzorze 4 stosuje się 1,8-diazabicyklo [5.4.0] undec-7-en lub 1,5-diazabicyklo [4.3.0]-non-5-en.



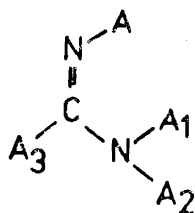
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4