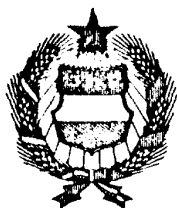


MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

180185

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃

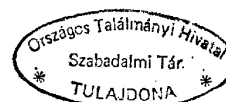
C 07 D 295/12

Bejelentés napja: 1980. XII. 28 (21) 3127/80)

Elsőbbsége: 1980. I. 04. (P 30 00 215.4)
Német Szövetségi Köztársaság

Közzététel napja: 1982. V. 28.

Megjelent: 1987. II. 15.



Feltaláló(k):

dr. Wieser Josef, vegyész, Krieger Josef,
laboráns, Linz (AT)

Szabadalmaz:

Chemie Linz AG., Linz (AT)

Eljárás 3-[3-(1-morfolino-etilidén-amino)-2,4,6-trijód-benzoil-amino]-2-metil-propionsav előállítására

A találmány tárgya új előnyös eljárás 3-[3-(1-morfolino-etilidén-amino)-2,4,6-trijód-benzoil-amino]-2-metil-propionsav jó kitermeléssel és nagy tisztaságban való előállítására.

A 2 235 935 sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásból ismeretes, hogy 2,4,6-trijód-benzoil-amino-alkán-karbonsavak olyan származékai, amelyekben a benzolgyűrű 3-helyzetében szubsztituált aminocsoport van, az epehólyag láthatóvá tételére szolgáló röntgenkontrasztanyagok, amelyek különösen jó reszorbeálhatóságukkal és a szervezetből való gyors eliminálódásukkal tűnnek ki. Ezek közül a vegyületek közül főleg az I képlettel ábrázolható 3-[3-(1-morfolino-etilidén-amino)-2,4,6-trijód-benzoil-amino]-2-metil-propionsav /iomorinsav/ lett fontos, amelyet ugynevezett gyors kolecisztográfiái szerként alkalmaznak. Ezen vegyület - előnyösen nátriumsó formájában - szájon át való beadása után 60-90 perccel kaphatók képek az epeutakról és 5 órán belül az epehólyagról, így a bevétel és vizsgálat egy napon lehetséges.

Az I képletű vegyület előállítása céljából a 22 35 935 sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás szerint 3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-kloridot N-acetil-morfolinnal és foszforil-trikloriddal reagáltatunk kloroformban melegítés közben, és a kpott savkloridot, amelyben már az amidinocsoport kialakult, sóként különitjük el. Ez aztán a bázis felszabadítása és 3-amino-2-metil-propionsav-észterekkel szintén melegítés közben való reagáltatása és végül elszappanosítás után az I képletű vegyületté alakítható át.

Ennek az eljárásnak az a hátránya, hogy a 3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-klorid acetil-morfolinnal való reagáltatás során savban oldhatatlan melléktermékek keletkeznek és ezenkívül további melléktermékként a 3-/1-morfolino-etilidén-amino/-2,4,6-trijód-benzoosav morfolidja. Ezek a szennyezések csak a végtermék előállítására után választhatók el, ami nagyon nehézkes, mert az I képletű sav szennyezett formában rosszul vagy egyáltalán nem kristályosodik, és maga a tisztítás nagyon veszteséges és anyalugok többszöri bepárlását teszi szükségessé.

További eljárásaként adják meg az említett német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásban N-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil/-amino-alkánkarbonsav-alkil-észterek N-acetil-morfolinnal és foszforil-trikloriddal való reagáltatását is, szintén a visszaforrálás hőmérsékletén. Ennél az eljárásnál ugyan elkerülhető a morfolidképződés, a reakció azonban ennek ellenére nem fut le egységesen, és itt is keletkeznek savban oldhatatlan melléktermékek. Ezek ugyan 1-1,5 pH-ra való savanyítással nagyrészt leválaszthatók, mégis marad azonban bizonyos mennyiségű melléktermék a termékben, és nagyon megnehezíti ennek tisztítását.

Végül a 22 35 935 sz. német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírás szerint az I képletű vegyület előállítása még szobahőmérsékleten 3-3/acetil-amino/-2,4,6-trijód-benzoil-amino-2-metil-propionsav-metil-észter morfolinnal foszfor-pentaklorid jelenlétében végzett reagáltatásával is lehetséges, azonban ebben a reakcióban még több melléktermék képződik, úgy hogy a tiszta termékre számított kitermelés még alacsonyabb, és a tisztítás még munkaigényesebb, mint más ismert eljárásoknál.

Meglepő módon azt találtuk, hogy maga az I képletű vegyület kiváló tisztaságban közel 90 %-os kitermeléssel előállítható, ha az N-acetil-morfolinnal és foszforil-trikloriddal való reagáltatáshoz nem a 3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-kloridból, sem a már előzetesen előállított 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionsav-észterből indulunk ki, hanem a megfelelő nitrilből, és meghatározott eljárási körülményeket betartunk. Az I képletű sav ekkor nagyon jó kitermeléssel keletkező nitrilje vizes lugos oldatokban gyakorlatilag oldhatatlan, és vizes savas oldatból a hidrolízis veszélye nélkül kicsapható, és így az észterrel ellentétben kiválóan tisztítható, illetve esetleg előforduló savban oldhatatlan melléktermékektől elválasztható, utána azonban ennek ellenére teljesen problémamentesen savvá elszappanosítható anélkül, hogy ennek során az amidino-csoport károsodna vagy észlelhető jódlehasadás lépne fel. Így a tisztítás lényegében már a nitrilre előrehozható, és az I képletű sav elszappanosítás után olyan tisztán válik ki, hogy további tisztítás céljából problémamentesen és említésre méltó veszteség nélkül átkristályosítható.

A találmány tárgya tehát eljárás az I képletű vegyület előállítására a 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionsav valamilyen származékának N-acetil-morfolinnal foszforil-triklorid és valamilyen oldószer jelenlétében való reagáltatásával, amelyre az jellemző, hogy a 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionsav származékaként a 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilt használjuk, és a reakciópartnereket 0 °C-tól 10 °C-ig terjedő hőmérsékleten elegyítjük, a reakciót 10 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük, a kapott reakcióelegyet az oldószer eldesztillálása alatt vagy után vízzel oldjuk, az adott esetben

előforduló oldatlan részeket a kapott savas oldatból leválasztjuk, és legalább pH 8-ra való lúgosítással a II képletű nitrilt kicsapjuk, elkülönítjük, és adott esetben tisztítjuk, majd ezt a nitrilt lúgos vagy savas reagensekkel végzett elszappanosítással a szabad savvá alakítjuk át.

A találmány szerinti eljárás kivitelezése során előnyösnek bizonyult, ha az N-acetil-morfolint a 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilhez képest feleslegben alkalmazzuk. Ez a felesleg ne legyen túl kicsi, előnyös 1,5-3 mól, de nagyobb felesleggel jobb eredményeket is kapunk. A reakció nélkül a felesleg nélkül is elvégezhető, de ekkor viszonylag nagy mennyiségű mellékterméket kapunk, amely ugyan jól elválasztható, de a kitermelésben veszteséget okoz. A legkedvezőbb eredményeket akkor kapjuk, ha 1:3 nitril: acetil-morfolin mólarányt választunk.

Előnyös ezenkívül az is, ha a foszforil-trikloridot is feleslegben használjuk, mindenek előtt akkor, ha a nitril : acetil-morfolin mólarány 1:3 alatt van. Ennek a foszforil-triklorid feleslegnek célszerűen 2-6 mólnak kell lennie nitril mólonként.

Különösen jó eredményeket, nevezetesen nitrilre számítva 90 % feletti kitermeléseket és 5 % alatti mellékterméket kapunk, ha 1:3:2-6 nitril:acetil-morfolin:foszforil-triklorid mólarányt alkalmazzunk, a legjobb eredményeket 1:3:6 mólaránynál kapjuk. Nagyon jó eredményeket kapunk 1:2 nitril:acetil-morfolin mólaránnyal is, ha 6 mól foszforil-trikloridot használunk nitril mólonként.

A reakciópartnerek összekeverésekor kívánatos, hogy a hőmérséklet 5 °C fölé ne emelkedjen. A további reakcióra is kedvező, ha a reakciót legfeljebb szobahőmérsékleten végezzük, mert akkor a kitermelés különösen jó. Az is lehetséges azonban, hogy magasabb reakcióhőmérsékleten reagáltassunk, ami mindenek előtt akkor ajánlatos, ha rövidebb reakcióidőket kívánunk.

Az a tény, hogy a II képletű nitril mellett még melléktermékek válnak le, befolyással van ugyan a kitermelésre, de az eljárás sikere illetve az I képletű végtermék tisztasága szempontjából ez nem bír jelentőséggel. Főleg azért, mert a II képletű nitril oldhatósági tulajdonságai alapján kitűnően tisztítható. Ez azt jelenti, hogy az eljárás olyan kivitelezésekor is, amikor 5 %-nál több mellékterméket kapunk, a nitril tisztítása semmilyen nehézséget nem jelent, és ezért az I képletű végtermék tisztasága ennek ellenére kielégítő.

A 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitril N-acetil-morfolinnal és foszforil-trikloriddal való reagáltatását valamilyen inert reakcióközegben, célszerűen valamilyen közömbös szerves oldószerben végezzük. Mivel a kiindulási anyagul szolgáló nitril a használatos szerves oldószerekben alig oldható, legtöbbször olyan oldószerekben dolgozunk, amelyekben ugyan az N-acetil-morfolinból és foszforil-trikloridból keletkező komplex maga nem oldódik, de a nitril igen. Ilyen oldószer például a dioxán, tetrahydrofuran, acetonitril és a klorozott szénhidrogének, például a kloroform vagy diklórometán. Meglepő módon a heterogén fázisban való munka ellenére a kitermelés nagyon jó.

Az acetil-morfolinból és foszforil-trikloridból képződő komplex oldhatósága eszerint egyáltalán semmilyen hatással nincs a találmány szerinti eljárás sikerére. A reakció során végbe- megy olyan szerves oldószerekben is, mint aromás szénhidrogének,

különösen toluol, amelyekben az acetyl-morfolinból és foszforil-trikloridból keletkező komplex nem is oldódik, hanem csak szuszpendálható. A reakció főlegben alkalmazott foszforil-trikloridban, mint oldószerben is végezhető. Célszerű a savas oldatot, amely a reakciótermék vízzel való oldásakor keletkezik, még aktív szén hozzáadásával tisztítani. A II képletű bázis kicsapása ezután minden olyan bázissal való lugosítással végezhető, amely elég lúgos ahhoz, hogy legalább 8-as pH elérését biztosítsa. Előnyösen ammóniát használunk. Ha több melléktermék van, nehézség vagy veszteség nélkül többszöri tisztítás végezhető, amennyiben a II képletű nitrilt híg savban még egyszer oldjuk, esetleg aktív szénnel kezeljük, és lugosítással ismét kicsapjuk.

Az ilyen módon tiszta formában nyert II képletű nitril elszappanosítása meglepő módon teljesen simán megy magától. Ez tömény szervesen savakkal, például sósavval vagy kénsavval végezhető. Lehetséges azonban lúgos reagensek, például alkoholos-vizes alkálifém-hidroxid oldatok, például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid oldat segítségével is. Végül előállítható először savakkal alkoholos közegben, például metanolos sósavoldattal a megfelelő imino-észter is, és ez vízzel kezelve hasítható. Az elszappanosítási oldatból az I képletű szabad vegyület, amely amfoter jellemű, legjobban az izoelektromos ponton válik ki, így közel kvantitatív kitermeléssel tiszta formában kapható.

A kiindulási anyagként szükséges 3-3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitril egyszerű módon 3-amino-2-metil-propionitril 3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-kloriddal végzett acilezésével 90 % feletti kitermeléssel kapható. A 3-amino-2-metil-propionitrilt ammónia metil-akrilnitrilre való addíciónáltatásával szintén egyszerű módon állítjuk elő, és desztillációval könnyű tisztán megkapni.

1. példa

183,6 g /1,2 mól/ foszforil-trikloridot 500 ml kloroformban 0 °C hőmérsékleten 77,4 g /0,6 mól/ N-acetyl-morfolinnal elegyítünk. A hőmérséklet a további hűtés ellenére körülbelül 8 °C-ra emelkedik. Miután a hőmérséklet ismét 0 °C-ra csökken, hozzáadunk 116,2 g /0,2 mól/ 3-3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilt, és utána a szuszpenziót további hűtés nélkül keverjük.

A kloroformos szuszpenziót 40 óra múlva 800 ml vízbe öntjük olyan ütemben, hogy a kloroform folyamatosan eldesztilláljon, és tiszta vizes fázis keletkezzen. A kloroform végső maradványainak eltüntetése céljából a vizes fázist még rövid ideig felforraljuk. Utána lehűtjük, aktív szénnel derítve szűrjük, és a savas oldat pH-ját először 40 %-os vizes nátrium-hidroxid oldattal 6-ra állítjuk, és utána tömény vizes ammónium-hidroxid oldattal meglugosítjuk. A részben olajosan kiváló II képletű nitril a vizes ammóniás oldat 85 °C-ra való melegítésekor és erős keverésre rövid idő múlva szilárd és szűrhető lesz. A szűrt terméket még egyszer 1,2 liter vízben oldjuk, amely 0,4 mól sósavat tartalmaz, aktív szénnel derítjük, ammóniával meglugosítjuk az előbb leírtak szerint, és kicsapjuk.

Igy 137 g 129-130 °C olvadáspontú 3-3-1-morfolino-etilidén-amino/-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilt kapunk, ami az elméleti kitermelés 98,9 %-a.

137 g így előállított 3-3-1-morfolino-etilidén-amino/-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilt 300 ml tömény

sósavoldatban oldunk, és az oldatot 80 °C-ra melegítjük. A hidrolízis 2 óra múlva befejeződik, és a vizes sósavas oldatot vákumban bepároljuk. A maradékot vizes nátrium-hidroxid oldatban oldjuk, és az oldatlan részeketől megsűrjük. A szűrletből a savat az oldat pH-jának 4,5-re állításával kicsapjuk. Így 123 g /az elméleti 87,6 %-a/ 3- β -morfolino-etilidén-amino/-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionsavat kapunk.

Az anyalug bepárlásával még további 16,2 g /11,5 %/ savat kapunk. Az egyesített termékek metanolból való átkristályosítása után 124 g tiszta, kristályos, 202-205 °C olvadáspontu savat kapunk, ez az elméleti kitermelés 87,2 %-a 3- β -amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilre számítva.

A kiindulási anyagként szükséges 3- β -amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilt a következőképp állítjuk elő:

106,6 g /0,2 mól/ 3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-kloridot 500 ml kloroformban 17,6 g 3-amino-2-metil-propionitrillel és 21,2 g trietil-aminnal több órán át forralunk visszafolyató hűtő alatt. Már a melegítés alatt kezd a 3- β -amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitril kikristályosodni. A kristályosodás teljessé tétele céljából a reakcióelegyről 200 ml kloroformot ledesztillálunk, utána az elegyet szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Szűrés után 108,4 g /93,3 %/ nitrilt kapunk. Az anyalugból a kloroform vízzel való mosása és ezt követően 40 ml-re való bepárlás után további 6,3 g /5,4 %/ anyagot kapunk. Olvadáspont: 187 °C.

2. példa

183,6 g /1,2 mól/ foszforil-trikloridot és 77,4 g /0,6 mól/ N-acetil-morfolint adunk 0 °C-on 500 ml dioxánhoz, és utána hozzáadjuk 116,2 g /0,2 mól/ 3- β -amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitril 500 ml dioxánnal készült oldatát.

Éjszakán át való keverés után a dioxánt vákumban ledesztilláljuk, a maradékot körülbelül 1 liter vízzel oldjuk, aktivszénnel derítve szűrjük, és a 3- β -morfolino-etilidén-amino/-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilt ammónia hozzáadásával pH 8,5-ön kicsapjuk. A még nedves terméket szűrés után 1,2 liter 1 n sósavoldattal oldjuk, és aktivszénnel derítve szűrjük. A csaknem tiszta szűrletből a nitrilt luggal ismét kicsapjuk, és szűrjük. Így 121 g /az elméleti 87,5 %-a/ 3- β -morfolino-etilidén-amino/-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilt kapunk, amelynek olvadáspontja 129-130 °C.

Az elszappanosítás az 1. példában leírtak szerint történik.

3. példa

250 ml foszforil-trikloridot 0 °C-on 19 g N-acetil-morfolinnal elegyítünk. A hőmérséklet a hűtés ellenére 10 °C-ra emelkedik. További hűtés közben 5 perc múlva hozzáadjuk keverés közben 5 °C-on 29 g 3- β -amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilt. A reakcióelegyet éjszakán át 20 °C-on kevertetjük, mire csaknem tiszta oldat keletkezik.

A feldolgozáskor a foszforil-trikloridot, amennyire csak lehetséges, vákumban eldesztilláljuk, és a párlási maradékot 150 ml kloroformban oldjuk, és 300 ml vízben öntjük. Utána az 1. példában leírtakhoz hasonlóan dolgozzuk fel a továbbiakban.

Így 33 g /az elméleti 95,4 %-a/ 3- β -morfolino-etilidén-amino/-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilt

kapunk, amelynek olvadáspontja 129-130 °C.

Az elszappanosítás az 1. példában leírtak szerint történik.

4. példa

46 g foszforil-trikloridot 200 ml toluolban 0°C-on lehűtés közben 19,4 g N-acetil-morfolinnal elegyítünk. Rövid idő múlva fehér csapadék keletkezik az oldatban. Utána keverés közben 29 g 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilt adunk hozzá, és további 40 órát keverjük 20 °C-on. A keletkező olajos reakcióterméket 400 ml vízzel oldjuk, és az enyhén zavaros oldatot aktivszénnel derítve szűrjük. A tiszta savas szűrletből 8 vagy ennél magasabb pH beállítása után a 3-3-/1-morfolino-etilidén-amino/-2,4,6-trijód-benzoil-amino-7-2-metil-propionitril kiválik. Így 33,2 g anyagot kapunk, ami az elméleti kitermelés 96 %-a.
Olvadáspont: 129-130 °C.

Az elszappanosítás az 1. példában leírtak szerint történik.

5. példa

183,6 g /1,2 mól/ foszforil-trikloridot az 1. példában leírtak szerint 0 °C hőmérsékleten 77,4 g /0,6 mól/ N-acetil-morfolinnal és 116,2 g /0,2 mól/ 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrillel elegyítjük, és utána 18 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A feldolgozás az 1. példában leírtak szerint történik.

Igy 121,3 g 3-3-/1-morfolino-etilidén-amino/-2,4,6-trijód-benzoil-amino-7-2-metil-propionitrilt kapunk, ez az elméleti kitermelés 87,6 %-a.

Olvadáspont: 129-130 °C.

Az elszappanosítás az 1. példában leírtak szerint történik.

6. példa

34,5 g 3-3-/1-morfolino-etilidén-amino/-2,4,6-trijód-benzoil-amino-7-2-metil-propionitrilt, amelyet az egyik előbbi példa szerint kaptunk, forrón feloldunk 1 liter 96 %-os etanolban, és 20 g 20 %-os nátrium-hidroxid oldat hozzáadása után 2 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Utána az etanolt eldesztilláljuk, a maradékot vízzel 500 ml-re hígítjuk, és az oldat pH-ját sósavval 1-re állítjuk. Az ekkor kiváló pelyheket kiszűrjük. A tiszta szűrletből a savat a pH 4,5-re állításával kicsapjuk, és kiszűrjük. Metanolból végzett átkristályosítás után 25 g 202-205 °C olvadáspontú, tiszta, kristályos 3-3-/1-morfolino-etilidén-amino/-2,4,6-trijód-benzoil-amino-7-2-metil-propionsavat kapunk, ez az elméleti kitermelés 72 %-a, 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilre számítva, ha a nitril előállítás az 1. példa szerint történik.

7. példa

30 g 3-3-/1-morfolino-etilidén-amino/-2,4,6-trijód-benzoil-amino-7-2-metil-propionitrilt, amelyet az 1-5. példák valamelyike szerint állítottunk elő, 150 ml 10 n metanolos hidrogén-klorid oldatban 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk. A metanolos sósavat teljesen eldesztilláljuk, és a bepárlási maradékot 300 ml vízzel oldjuk, rövid ideig forraljuk, és az oldatlant kiszűrjük. A savat 4,5 pH-érték beállításával kicsapjuk, és elkülönítjük. Így metanolból végzett átkristályosítás

után 24,2 g 3-[3]-/1-morfolino-etilidén-amino/-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 202-205 °C. A kitermelés 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilre számítva a nitril 1. példa szerinti előállításának alapulvételével az elméleti 78 %-a.

8. példa

Annak kimutatása céljából, hogy az eljárás eredményét az N-acetil-morfolin- és/vagy foszforil-triklorid-felesleg alkalmazása milyen módon befolyásolja, a reakciópartnerek molarányait 12 kísérletben variáltuk, míg az eljárás körülményei az 1. példának feleltek meg. Az eredményeket a következő táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Mólarány				Kitermelés II képletű nitrilre és melléktermékképződés /MT/	
nitril	:	acetil-morfolin:	POCl ₃		
1	:	1	:	1 vagy 6	60 % /27 % MT/
1	:	1,5	:	3	68 % /25 % MT/
1	:	2	:	2	79 % /17 % MT/
1	:	2	:	3	91 % / 7 % MT/
1	:	2	:	6	95 % / 3 % MT/
1	:	3	:	1	83 % /16 % MT/
1	:	3	:	2,3,4 vagy 5	96-97 % /3-2 % MT/
1	:	3	:	6	98 % / 1 % MT/

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I képletű 3-[3]-/1-morfolino-etilidén-amino/-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionsav előállítására 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionsav valamely származékának N-acetil-morfolinnal foszforil-triklorid és valamelyen oldószer jelenlétében történő reagáltatásával, azaz jellemezve, hogy a 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionsav származékaként a 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilt használjuk, a reagáló anyagokat 0 °C és 10 °C közötti hőmérsékleten összekeverjük, a reakciót 10 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük, a kapott reakcióelegyet az oldószer eldesztillálása alatt vagy után vízzel felvesszük, az adott esetben előforduló oldatlan részeket a keletkezett savas oldatból leválasztjuk, és legalább 8 pH-ra való lugosítással kicsapjuk a II képletű nitrilt, elkülönítjük, és adott esetben tisztítjuk, majd ezt a nitrilt lugos vagy savas ágensekkel végzett elszappanosítással a szabad savvá alakítjuk át.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az N-acetil-morfolint 1,5-3 mól mennyiségben használjuk a 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitril egy móljára számítva.

3. Az 1. és 2. igénypontok szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a foszforil-trikloridot 2-6

mól mennyiségben használjuk a 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitril egy móljára számítva.

4. Az 1-3. igénypontok szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy egy mól 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilre számítva 3 mól N-acetil-morfolint és 2-6 mól foszforil-trikloridot használunk.

5. Az 1-3. igénypontok szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy egy mól 3-/3-amino-2,4,6-trijód-benzoil-amino/-2-metil-propionitrilre számítva 2 mól N-acetil-morfolint és 6 mól foszforil-trikloridot használunk.

6. Az 1-5. igénypontok szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciópartnereket 0 °C-tól 5 °C-ig terjedő hőmérsékleten elegyítjük, és legfeljebb szobahőmérsékletig terjedő hőmérsékleten hagyjuk reagálni.

1 db rajz

F.k.: Hímer Zoltán
Országos Találmányi Hivatal

70 - OTH - 83.120

