

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89678

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.06.72 (P. 156084)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP
C07c 91/22

Int. Cl.²
C07C 91/22

CEJL NIA

Urzedu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited,
Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania N-/2-chlorowocetylo-N-/2-hydroksy-2-fenyletylo/-amin

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-/2-chlorowocetylo/-N-/2-hydroksy-2-fenyletylo/-amin, użytecznych jako produkty pośrednie w syntezie tetraaminolu, znanego środka przeciwko robakom.

Według wynalazku, sposób wytwarzania N-/2-chlorowocetylo/-N-/2-hydroksy-2-fenyletylo/-amin o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza atom chlorowca, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 2, albo związek o wzorze ogólnym 3 lub jego sól addycyjną z kwasem, albo związek o wzorze ogólnym 4, w których to wzorach Y ma wyżej podane znaczenie, a H_nZ oznacza kwas, w którym anion Z ma wartościowość n, poddaje się reakcji z wodą, w obecności kwasu w przypadku użycia związku o wzorze 4, albo ewentualnie w obecności kwasu w przypadku użyciu związku o wzorze 2 albo związku o wzorze 3 lub jego soli addycyjnych z kwasem.

Powyższy sposób stanowi sposób analogowy, oparty na ogólnie znanej reakcji hydrolizy pochodnych chlorowocalkilowych, w wyniku której otrzymuje się odpowiednie pochodne hydroksyalkilowe.

Sole amin, wytwarzanych sposobem według wynalazku, mogą pochodzić od kwasu nieorganicznego, takiego jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, albo od kwasu organicznego, np. p-toluenosulfonowego lub octowego.

Odpowiednim chlorowcem o symbolu Y we wzorach 1-4 jest atom chloru lub bromu. Odpowiednim kwasem H_nZ we wzorze 2 jest kwas mocny, np. kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, nadchlorowy lub p-toluenosulfonowy. Należy zaznaczyć, że związki o wzorze 2 w postaci wolnej, to jest bez cząsteczki H_nZ , są nietrwałe.

Jak określono wyżej, obecność kwasu podczas reakcji jest konieczna w przypadku użycia jako produktu wyjściowego związku o wzorze 4. Odpowiednie są mocne kwasy, takie jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, nadchlorowy lub p-toluenosulfonowy, a także kwasy alkanokarboksylowe o 2-6 atomach węgla, np. kwas octowy. Z drugiej strony, w przypadku użycia jako produktu wyjściowego związku o wzorze 2 lub związku o wzorze 3, dodatek kwasu nie jest konieczny. Z wyjątkiem przypadku stosowania związku o wzorze 2 w silnie kwaśnym środowisku, omówionego dalej, oba powyższe związki wyjściowe najpierw przechodzą w związek o wzorze 4 i wobec tego na pierwszy rzut oka może wydawać się zastanawiające, że dodatek kwasu nie jest tu

konieczny, jak w przypadku użycia związku o wzorze 4 jako substancji wyjściowej. Można to wyjaśnić w ten sposób, że związki o wzorze 2 lub o wzorze 3 są dostatecznie kwasowe, by w środowisku reakcji spowodować ich przemianę na produkt o wzorze 1. Jeśli związek wyjściowy jest wolną zasadą o wzorze 3, to podczas reakcji tworzy się kwas o wzorze HY w ilości wystarczającej, by spowodować przemianę wytworzonego związku o wzorze 4 na żądany produkt o wzorze 1. Jeśli związek wyjściowy jest solą o wzorze 2 lub solą związku o wzorze 3, to związek taki jest dostatecznie kwasowy, aby mieszaninie naćać wystarczający do reakcji charakter kwasowy, a ponadto podczas reakcji tworzy się kwas o wzorze HY, analogicznie jak w przypadku reakcji z wolną zasadą o wzorze 3.

Można jednak, jak wskazano wyżej, dodać kwasu do mieszaniny reakcyjnej, zawierającej jako produkt wyjściowy związek o wzorze 2 lub związek o wzorze 3, przy czym odpowiednimi kwasami są kwasy wymienione wyżej przy związku wyjściowym o wzorze 4.

Jeśli produktem wyjściowym jest związek o wzorze 2 użyty z mocnym kwasem, to należy przypuszczać, że w tych warunkach proces hydrolizy przebiega dwutorowo, to znaczy (1) z bezpośrednim wytworzeniem produktu o wzorze 1 oraz (2) z etapem pośrednim poprzez azyrydynę, czyli związek o wzorze 4 (pokazane jest to na schemacie 3, o którym mowa dalej). Przy tym, im bardziej kwasowe środowisko reakcji, tym większe znaczenie odgrywa hydroliza bezpośrednia w porównaniu do hydrolizy pośredniej. W przypadku, gdy produktem wyjściowym jest związek o wzorze 3 lub jego sól addycyjna z kwasem, reakcję należy prowadzić przy wartości pH 1–5, korzystnie 2–2,5. Wartość pH środowiska reakcji utrzymuje się na odpowiednim poziomie przez okresowe dodawanie zasady nieorganicznej, np. wodorotlenku sodu.

Związki wyjściowe o wzorach 2 i 3 można otrzymać odpowiednio ze związków 7 o 8 (schemat 3) przez poddanie ich reakcji z chlorkiem tionylu lub trójbromkiem fosforu, w obecności toluenu, chlorobenzenu lub chlorku etylenu, w temperaturze 20–60°C.

Z kolei związki o wzorach 7 i 8 można otrzymać ze związków 5 i 6, to jest przez poddanie reakcji tlenku styrenu z etanoloaminą, w temperaturze około 60°C, następnie rozdzielenie otrzymanej mieszaniny związków o wzorach 7 i 8 w znany sposób i ewentualnie przeprowadzenie ich w sole addycyjne z kwasem.

Związek wyjściowy o wzorze 4 można otrzymać ze związków o wzorze 2 lub 3, ten drugi ewentualnie w postaci soli addycyjnej z kwasem, przez poddanie ich reakcji z wodorotlenkiem sodu, węglanem sodu lub kwaśnym węglanem sodu, w mieszaninie wody z chloroformem, w temperaturze pokojowej i wyodrębnienie produktu o wzorze 4, nie opisanego dotychczas w literaturze chemicznej.

Jak wspomniano na wstępie, związki o wzorze 1, wytwarzane sposobem według wynalazku, stanowią produkty pośrednie w syntezie tetramizolu. Tetramizol, czyli dl-2,3,5,6-czterowodoro-6-fenylomidazo [2,1-b]tiazol, jego farmaceutycznie dozwolone sole addycyjne z kwasami oraz lewoskrętne postacie tych związków są dobrze znane jako środki przeciwko robakom.

Tetramizol wytwarza się w procesach wieloetapowych, przy czym znane są dwa rodzaje takich procesów. Pierwszy z nich polega na użyciu etylenoiminy, jak przedstawiono na schemacie 1, drugi rodzaj obywat się bez tego związku, i jego przykładem może być proces przedstawiony na schemacie 2. Procesy pierwszego rodzaju są znacznie tańsze od procesów drugiego rodzaju, lecz ze względu na konieczność stosowania etylenoiminy są trudne do prowadzenia. Etylenoimina jest bowiem związkiem bardzo toksycznym, a poza tym jej skłonność do polimeryzacji w obecności nawet śladów kwasu może spowodować wybuch, podczas prowadzenia procesu. Procesy drugiego rodzaju wprowadzie pozbawione są tych niedogodności, lecz, jak wspomniano, są stosunkowo kosztowne.

Przy użyciu związków o wzorze 1 można wytwarzać tetramizol w procesie wieloetapowym, który jest tani jak procesy z etylenoiminą, a przy tym bezpieczny, gdyż nie stosuje się w nim etylenoiminy. Ten nowy sposób wytwarzania tetramizolu przedstawiono na schemacie 3.

Poniższe przykłady ilustrują wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Roztwór 20 g chlorku N-/2-chloroetylo/-N-/2-chloro- 2-fenylloetylo/amoniowego w 200 ml wody ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym mieszaninę poreakcyjną ochłodzono i zalkalizowano do pH 10 stosując 2 N roztwór wodorotlenku sodu, a następnie wyekstrahowano trzykrotnie 20 ml porcjami chloroformu. Połączone ekstrakty zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość nasycono gazowym chlorowodorem. Otrzymano chlorek N-/2-chloroetylo/-N-/2-hydroksy-2-fenylloetylo/amoniowy o temperaturze 158–159°C.

Związek dwuchlorowy, użyty jako produkt wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Roztwór 25 g N-/2-hydroksyetylo/-N-/2-hydroksy-2-fenylloetylo/aminy w 150 ml toluenu, mieszając w temperaturze 45°C nasycono gazowym chlorowodorem, po czym dodano jednorazowo 21 ml chlorku tionylu i mieszano w ciągu 3 godzin, utrzymując temperaturę 45°C. Mieszaninę poreakcyjną przesączono i stałą pozostałość wysuszone pod

zmniejszonym ciśnieniem. Po krystalizacji z etanolu otrzymano chlorek N-/2-chloroetylo/-N/2-chloro-2-feniloetylo/amoniowy o temperaturze topnienia 164–165°C.

Przykład II. W 300 ml wody rozpuszczono 15 g chlorku N-/2-chloroetylo/-N/2-chloro-2-feniloetylo/amoniowego i mieszano w 20°C w ciągu 3 tygodni, po czym roztwór zalkalizowano do pH 10 stosując 2 N roztwór wodorotlenku sodu i wyekstrahowano trzykrotnie 20 ml porcjami chloroformu. Połączone ekstrakty zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość nasycono gazowym chlorowodorem. Otrzymano chlorek N-/2-chloroetylo/-N/2-hydroksy-2-feniloetylo/amoniowy o temperaturze topnienia 158–159°C.

Przykład III. Roztwór 5 g chlorku N-/2-chloroetylo/-N/2-chloro-2-feniloetylo/amoniowego w 150 ml wody utrzymywano we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, utrzymując pH 2,0–2,5 za pomocą 18 N roztworu wodorotlenku sodu, dodawanego okresowo co 2 minuty. Mieszaninę poreakcyjną zalkalizowano do pH 10 2 N roztworem wodorotlenku sodu i wyekstrahowano dwukrotnie po 25 ml chloroformu. Połączone ekstrakty wysuszono siarczanem magnezu, po czym przesącz nasycono gazowym chlorowodorem. Otrzymano chlorek N-/2-chloroetylo/-N/2-hydroksy-2-feniloetylo/amoniowy o temperaturze topnienia 158–159°C.

Związek dwuchlorowy, użyty jako produkt wyjściowy otrzymano w następujący sposób. Zawiesinę 25 g N-/2-hydroksyetylo/-N/2-hydroksy-2-feniloetylo/aminy w 150 ml toluenu, mieszając w temperaturze 40°C nasycono gazowym chlorowodorem, po czym dodano jednorazowo 21 ml chlorku tionylu i otrzymany roztwór mieszano w temperaturze 45°C w ciągu 4 godzin. Mieszaninę poreakcyjną przesączono i stałą pozostałość wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 70°C, a następnie przekrystalizowano z izopropanolu. Otrzymano chlorek N-/2-chloroetylo/-N/2-chloro-2-feniloetylo/amoniowy o temperaturze topnienia 152–154°C.

Użyty do reakcji związek wyjściowy otrzymano w następujący sposób. Do 152 g etanoloaminy, mieszając i utrzymując temperaturę 60°C dodano w ciągu 2 godzin 50 g tlenku styrenu, po czym mieszano w tej samej temperaturze jeszcze przez godzinę. Nadmiar etanoloaminy oddestylowano w temperaturze 140°C przy 20 mm Hg, do pozostałości dodano 100 ml toluenu i po ochłodzeniu do 30°C odsączono wytrąconą N-/2-hydroksyetylo/-N/2-hydroksy-2-feniloetylo/aminę (temperatura topnienia 95–97°C). Przesącz oziębiono do temperatury 0°C i pozostawiono do krystalizacji. Wytrącony biały osad przekrystalizowano z toluenu otrzymując N-/2-hydroksyetylo/-N/2-hydroksy-1-feniloetylo/aminę o temperaturze topnienia 66–68°C.

Przykład IV. Roztwór 0,3 g N-/2-chloroetylo/-2-feniloazyrydiny w 5 ml etanolu wkroplono w ciągu 0,5 godziny do 30 ml 0,1 N kwasu solnego, stale mieszając i utrzymując temperaturę 60°C, mieszano jeszcze w ciągu 10 minut i ochłodzono do temperatury pokojowej. Roztwór zalkalizowano do pH 11 stosując 18 N roztwór wodorotlenku sodu i wyekstrahowano dwukrotnie po 15 ml chloroformu. Połączone ekstrakty wysuszono siarczanem magnezu i nasycono gazowym chlorowodorem. Otrzymano chlorek N-/2-chloroetylo/-N/2-hydroksy-2-feniloetylo/amoniowy o temperaturze topnienia 158–159°C.

Pochodną azyrydiny użytą jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Do roztworu 1,0 g chlorku N-/2-chloroetylo/-N/2-chloro-2-feniloetylo/amoniowego w 25 ml wody dodano 25 ml chloroformu i mieszając doprowadzono odczyn roztworu do pH 10,0 przez dodanie 3,5 ml 2N roztworu wodorotlenku sodu, po czym mieszano jeszcze w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut. Warstwę organiczną przemyto dwukrotnie po 10 ml wody, następnie wysuszono siarczanem magnezu i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C. Otrzymano N-/2-chloroetylo/-2-feniloazyrydynę w postaci żółtego oleju o następującej charakterystyce widma MRJ /w CDCl₃ /τ 2,75/5H, s, H aromatyczny/;

6,31 /2H, t, J = 6,5 Hz, –CH₂–Cl/; 7,28 /2H, t, J = 6,5 Hz, –N–CH₂–/; 7,60 /1H, dd,

J₁ = 7,0, J₂ = 3,5 Hz, Ph–CH–N–/; 8,18 /1H, s, J = 3,5 Hz, wzór 10/; 8,26 /1H, d,

J = 7,0 Hz, wzór 10/.

Przykład V. Do roztworu 4,0 g kwasu p-toluenosulfonowego w 10 ml izopropanolu i 30 ml wody, mieszając i utrzymując temperaturę 40°C, wkroplono w ciągu 30 minut 2 g N-/2-bromoetylo/-2-feniloazyrydiny i mieszano jeszcze w temperaturze 40°C w ciągu 2 godzin, następnie roztwór oziębiono do temperatury 0°C i przesączono. Pozostałość przemyto kolejno 10 ml wody i 20 ml acetonu, po czym wysuszono w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano p-toluenosulfonian N-/2-bromoetylo/-N/2-hydroksy-2-feniloetylo/amoniowy o temperaturze topnienia 145–148°C.

Pochodną azyrydiny, użytą jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Do roztworu 0,7 g p-toluenosulfonianu N-/2-bromoetylo/-N/2-bromo-2-feniloetylo/amoniowego w 20 ml etanolu mieszając dodano w ciągu 10 minut 13 ml 0,25 N roztworu wodorotlenku sodu i mieszano jeszcze w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Mieszaninę rozcieńczono 30 ml wody i wyekstrahowano dwukrotnie po 15 ml chloroformu. Połączone warstwy organiczne przemyto dwukrotnie po 10 ml wody, następnie wysuszono siarczanem magnezu

i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C. Otrzymano N-/2-bromoetylo/-N-2-feniloazyrydynę w postaci żółtego oleju o następującej charakterystyce widma MRJ/w CDCl₃/τ 2,80/5H, s, aromatyczny H/; 6,50/2H, t, J = 7,0 Hz, CH₂ Br/; 7,22/2H, t, J = 7,0 Hz, N-CH₂/; 7,59/1H, dd, J = 3,5 Hz, J₂ = 7,0 Hz, Ph-CH-N/; 8,08/1H, d, J = 3,5 Hz, wzór 10/; 8,25/1H, d, J = 7,0 Hz.

Przykład VI. Zawieszinę 5 g N-/2-hydroksyetylo/-N-/2-hydroksy-1-feniloetylo/aminy w 40 ml toluenu nasyciono gazowym chlorowodorem, następnie dodano jednorazowo 8,4 g trójbromku fosforu i otrzymaną zawieszinę mieszało w temperaturze 45°C w ciągu 8 godzin. Otrzymana zawieszina zawierała mieszaninę chlorku i bromku N-/2-bromoetylo/-N-/2-bromo-1-feniloetylo/amoniowego. Do zawiesziny dodano 50 ml wody i mieszając ogrzano do temperatury 40°C, po czym mieszaninę zatężono i rozwarstwiono. Warstwę wodną doprowadzono do pH 1,0 stosując 18N roztwór wodorotlenku sodu i ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, utrzymując pH 1,0-1,5 za pomocą okresowo dodawanego 18 N roztworu wodorotlenku sodu. Mieszaninę po reakcji zalkalizowano 18 N roztworem wodorotlenku sodu do pH 10,0 i wyekstrahowano dwukrotnie po 10 ml chloroformu. Połączone ekstrakty wysuszono siarczanem magnezu i nasyciono gazowym chlorowodorem. Otrzymano chlorek N-/2-bromoetylo/-N-/2-hydroksy-2-feniloetylo/amoniowy o temperaturze topnienia 143-144°C.

Przykład VII. 10 g chlorku N-/2-chloroetylo/-N-/2-chloro-2-feniloetylo/amoniowego ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie 25 ml izopropanolu i 75 ml wody, w ciągu 8 godzin, po czym mieszaninę zalkalizowano 2 N roztworem wodorotlenku sodu do pH 10 i trzykrotnie wyekstrahowano pod 20 ml chloroformu. Połączone ekstrakty zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem i nasyciono gazowym chlorowodorem. Otrzymano chlorek N-/2-chloroetylo/-N-/2-hydroksy-2-feniloetylo/amoniowy o temperaturze topnienia 158-159°C.

Przykład VIII. Postępowano jak w przykładzie I, z tą różnicą, że po zalkalizowaniu i ekstrakcji chloroformem połączone ekstrakty zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym dodano eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60-80°C i roztwór oziębiono do temperatury 0°C. Wytrącony osad odsączono i wysuszono w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano N-/2-chloroetylo/-N-/2-hydroksy-2-feniloetylo/aminę o temperaturze topnienia 64-66°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N-/2-chloroetylo/-N-/2-hydroksy-2-feniloetylo/-amin o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza atom chlorowca, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a H_nZ oznacza kwas, w którym anion Z ma wartościowość n, poddaje się reakcji z wodą, ewentualnie w obecności kwasu.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym Y oznacza atom chloru lub bromu, a Z i n mają wyżej podane znaczenie.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obecności takiego kwasu, jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, nadchlorowy, p-toluenosulfonowy lub octowy.

4. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w alkanolu o 1-5 atomach węgla.

5. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się przy zawracaniu par.

6. Sposób wytwarzania N-/2-chloroetylo/-N-/2-hydroksy-2-feniloetylo/-amin o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza atom chlorowca, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, lub sól addycyjną z kwasem tego związku, poddaje się reakcji z wodą przy pH 1-5.

7. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze 3, w którym Y oznacza atom chloru lub bromu.

8. Sposób według zastrz. 6 albo 7, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się przy pH 2-2,5.

9. Sposób według zastrz. 8, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w alkanolu o 1-5 atomach węgla.

10. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się przy zawracaniu par.

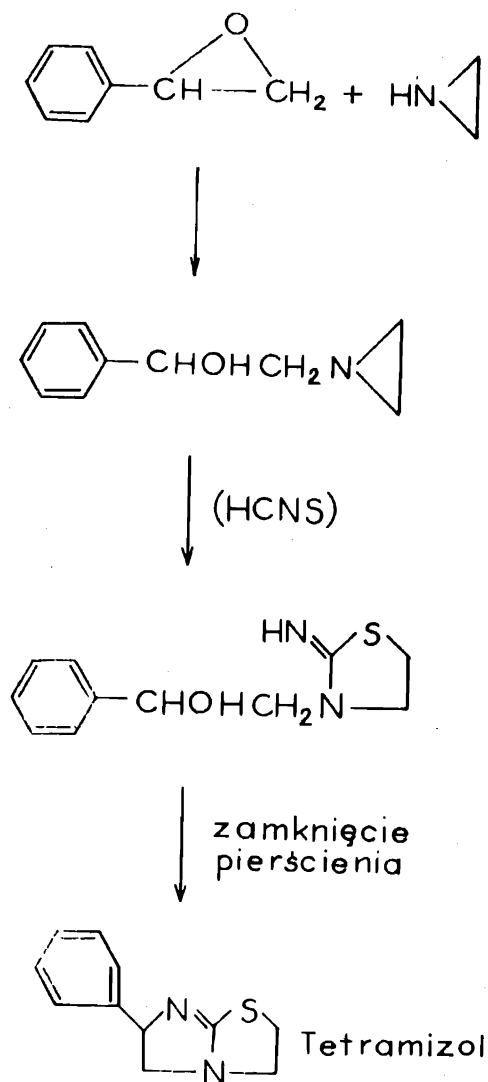
11. Sposób wytwarzania N-/2-chloroetylo/-N-/2-hydroksy-2-feniloetylo/-amin o wzorze ogólnym 1, w którym Y oznacza atom chlorowca, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 4, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z wodą w obecności kwasu.

12. Sposób według zastrz. 11, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze 4, w którym Y oznacza atom chloru lub bromu.

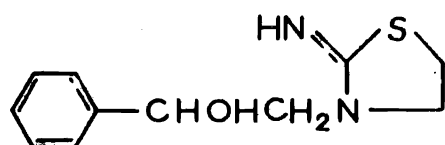
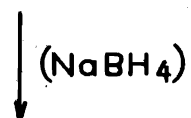
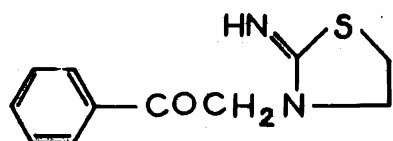
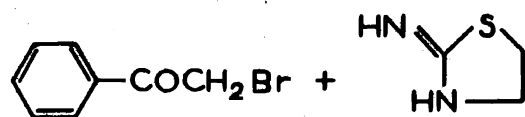
13. Sposób według zastrz. 11 albo 12, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obecności takiego kwasu, jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, nadchlorowy, p-toluenosulfonowy lub octowy.

14. Sposób według zastrz. 13, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w alkanolu o 1–5 atomach węgla.

15. Sposób według zastrz. 14, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się przy zawracaniu par.

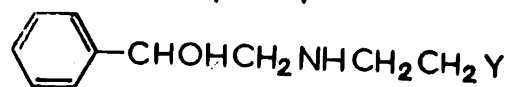


Schemat 1

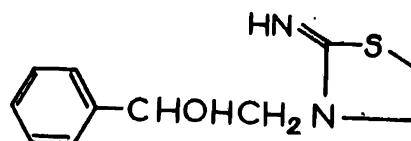


Tetramizol

Schemat 2



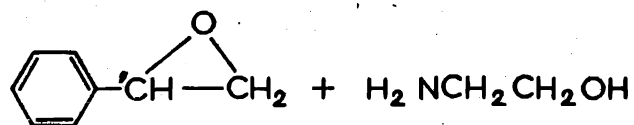
Wzór 1



Wzór 9

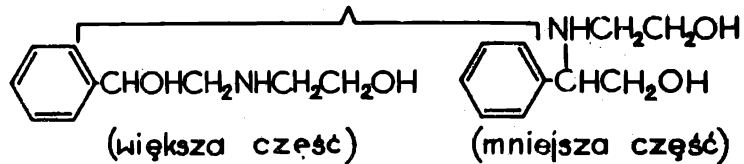
Tetramizol

Schemat 3 cd.



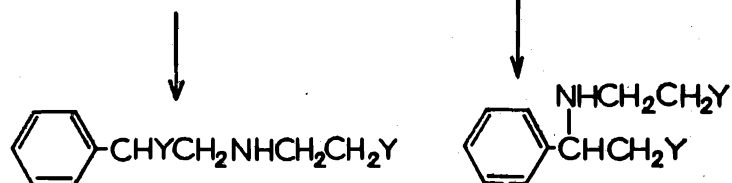
Wzór 5

Wzór 6



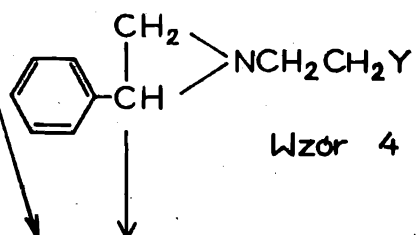
Wzór 7

Wzór 8



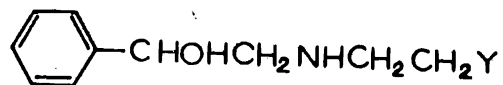
Wzór 2

Wzór 3

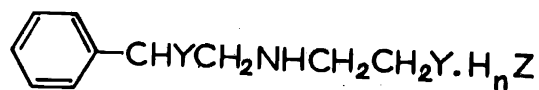


Wzór 4

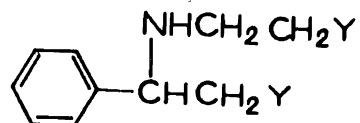
Schemat 3



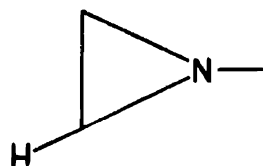
Wzór 1



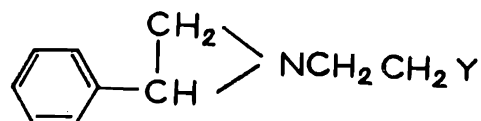
Wzór 2



Wzór 3



WZÓR 10



Wzór 4