

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81-01-02 (P. 229041)

Pierwszeństwo: 80-01-04 Republika Federal-
na Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 81-10-16

Opis patentowy opublikowano: 1985 07 31

Int. Cl³ C07D 295/12

Twórcy wynalazku: Josef Wieser, Josef Krieger

Uprawniony z patentu: Chemie Linz Aktiengesellschaft, Linz (Austria)

**Sposób wytwarzania kwasu N-[3/1'-3-oksapenta-
metylenoaminoetylidenoamino/-2,4,6-trójjodobenzoil]-
-β-amino-α-metylopropionowego**

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy korzystny sposób wytwarzania kwasu N-[3-/1'-3"-oksapentametylenoamino-etylidenoamino/-2,4,6-trójjodobenzoil]-β-amino-α-metylopropionowego, w którym związek ten otrzymuje się z doskonałą wydajnością i o podwyższonym stopniu czystości.

Z opisu patentowego Republiki Federalnej Niemiec DE-PS nr 2235935 wiadomo, że pochodne kwasów 2,4,6-trójjodobenzoiloaminoalkanokarboksylowych, mające w położeniu — 3 pierścienia benzenowego podstawioną grupę amidynową, są środkami kontrastowymi do zdjęć rentgenowskich dla uwidocznienia pęcherzyka żółciowego, wyróżniającymi się zwłaszcza swą dobrą resorbowalnością i szybkim usuwaniem z organizmu. Spośród tych związków szczególne znaczenie uzyskał kwas N-[3-/1'-3"-oksapentametylenoamino-etylidenoamino/-2,4,6-trójjodobenzoil]-β-amino-α-metylopropionowy (kwas iomorinowy) o wzorze 1, który stosuje się jako tak zwany środek do cholecystografii szybkościowej. Po doustnym podaniu tego związku, korzystnie w postaci soli sodowej, można po upływie 60—90 minut otrzymać zdjęcia dróg żółciowych, a w ciągu 5 godzin zdjęcia pęcherzyka żółciowego, tak więc przyjęcie środka i badanie są możliwe w jednym dniu.

W celu wytworzenia związku o wzorze 1 według opisu patentowego Republiki Federalnej Niemiec nr 2235935 poddaje się reakcji chlorek 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilu z N-acetylmorfoliną i tleno-

2

chlorkiem fosforu w chloroformie w stanie wrzenia, a wynikowy chlorek kwasowy z utworzoną grupą amidynową wyodrębnia się w postaci soli. Sól tę można następnie przez uwolnienia zasady przeprowadzić na drodze reakcji z estrami kwasu β-amino-α-metylopropionowego również w warunkach ogrzewania i następnego zmydlenia w związek o wzorze 1.

Sposób ten ma tę wadę, że podczas reakcji chloru 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilu z acetylmorfoliną tworzą się nierozpuszczalne w kwasie produkty uboczne, a poza tym jako dalszy produkt uboczny tworzy się morfolid kwasu 3-/1'-3"-oksapentametylenoamino-etylidenoamino/-2,4,6-trójjodobenzoilowego. Te zanieczyszczenia można oddzielać dopiero po wytworzeniu produktu końcowego, co jest bardzo uciążliwe, ponieważ kwas o wzorze 1 w zanieczyszczonej postaci krystalizuje słabo lub wcale, a oczyszczanie go łączy się z bardzo znacznymi stratami i wymaga wielokrotnego odparowywania ługów macierzystych.

Jako dalszy wariant postępowania we wspomnianym opisie patentowym Republiki Federalnej Niemiec podaje się też reakcję estrów alkilowych kwasu N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoil/-aminoalkenokarboksylowego z N-acetylmorfoliną i tlenochlorkiem fosforu, również w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Na tej drodze postępowania można wprawdzie uniknąć tworzenia się morfolidu, lecz pomimo tego reakcja przebiega niejednorodnie

i powstają tu też nierozpuszczalne w kwasie produkty uboczne. Można je wprowadzić w większości oddzielić przez zakwaszenie do odczynu o wartości $\text{pH} = 1-1,5$, jednakże pewne ilości tych produktów ubocznych pozostają w produkcie i bardzo utrudniają jego oczyszczanie.

Wreszcie według opisu patentowego Republiki Federalnej Niemiec nr 2 235 935 jest także możliwe wytwarzanie związku o wzorze 1 w temperaturze pokojowej na drodze reakcji N-/3-acetyloamino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionianu metylowego z morfoliną w obecności pięciochlorku fosforu, jednakże na tej drodze reakcji tworzy się jeszcze więcej produktów ubocznych, tak więc wydajność czystego produktu jest jeszcze niższa, a oczyszczanie jeszcze bardziej kosztowne, niż w przypadku innych znanych sposobów.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związek o wzorze 1 można o doskonałym stopniu czystości wytwarzać z wydajnością prawie 90%, jeśli do reakcji N-acetylomorfoliną wychodzi się nie z chlorku 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilu i nie z już wstępnie utworzonego estru kwasu N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionowego lecz z odpowiedniego nitrylu i dotrzymuje się określonych warunków postępowania. Wówczas z bardzo wysoką wydajnością powstający nowy nitryl kwasu o wzorze 1 jest praktycznie nierozpuszczalny w wodnych roztworach alkalicznych i może być bez niebezpieczeństwa zmydlenia strącany z kwaśnych roztworów wodnych, a przeto w przeciwieństwie do estru znakomicie oczyszczony lub oddzielony od ewentualnie obecnych, nierozpuszczalnych w kwasie produktów ubocznych i pomimo tego może następnie zupełnie bez trudności być zmydłony do postaci kwasu bez naruszenia przy tym grupy amidynowej i bez zauważalnego choćby odszczepienia jodu. Dzięki temu oczyszczanie zasadniczo można już prowadzić z nitrylem, a kwas o wzorze 1 po zmydleniu nitrylu otrzyma się tak czysty, że może on w celu oczyszczania dalszego być przekrystalizowany bez trudności i bez zauważalnych strat.

Sposób wytwarzania związku o wzorze 1 na drodze reakcji pochodnej kwasu N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionowego z N-acetylomorfoliną w obecności tlenochlorku fosforu i rozpuszczalnika, polega według wynalazku na tym, że jako pochodną kwasu N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionowego wprowadza się N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitryl, składniki reakcji miesza się w temperaturze 0–10°C, reakcję przeprowadza się w temperaturze od 10°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej, otrzymaną mieszaninę reakcyjną podczas lub po odparowaniu rozpuszczalnika rozprowadza się w wodzie, ewentualnie obecne składniki nie rozpuszczalne oddziela się od otrzymanego wynikowo roztworu kwaśnego i przez zalkalizowanie do odczynu o wartości pH co najmniej 8 wytrąca się nitryl o wzorze 2, wyodrębnia i ewentualnie oczyszcza, po czym nitryl ten przez zmydlenie za pomocą odczynników alkalicznych lub kwasowych przeprowadza się w wolny kwas.

Przy przeprowadzaniu sposobu według wynalazku celowe okazało się stosowanie N-acetylomorfo-

liny w nadmiarze względem N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitrylu. Nadmiar ten nie powinien być utrzymywany zbyt nisko i wynosi korzystnie 1,5–3 moli, przy czym za pomocą wyższego nadmiaru osiąga się lepsze rezultaty. Reakcję tę można wprowadzić przeprowadzać bez tego nadmiaru również, jak wówczas otrzymuje się stosunkowo duże ilości produktów ubocznych, które wprowadzić można łatwo oddzielić, lecz powodują one zmniejszenie wydajności produktu. Najkorzystniejsze rezultaty uzyskuje się wtedy, gdy stosunek molowy nitrylu do acetylomorfoliny jest równy 1:3.

Poza tym korzystne jest też stosowanie tlenochlorku fosforu w nadmiarze, przede wszystkim wówczas, gdy stosunek molowy nitrylu do acetylomorfoliny jest mniejszy niż 1:3. Ten nadmiar POCl_3 powinien celowo wynosić 2–6 moli na 1 mol nitrylu.

Szczególnie dobre rezultaty, a mianowicie wydajności powyżej 90% nitrylu i poniżej 5% produktów ubocznych, otrzymuje się, jeśli stosuje się stosunek molowy nitryl:acetylomorfolina: POCl_3 równy 1:3:2–6, przy czym najlepsze wyniki osiąga się w przypadku stosunku molowego 1:3:6. Bardzo dobre rezultaty uzyskuje się także za pomocą stosunku molowego nitryl:acetylomorfolina równego 1:2, jeśli stosuje się 6 moli POCl_3 na 1 mol nitrylu.

Podczas wzajemnego zmieszania składników reakcji jest korzystne nie przekraczanie temperatury 5°C. Także w dalszej reakcji jest korzystnym, jeśli maksymalną temperaturą będzie temperatura pokojowa, gdyż wtedy wydajność jest szczególnie wysoka. Możliwe jest też jednak prowadzenie reakcji w wyższych temperaturach reakcji, co zaleca się przede wszystkim wtedy, gdy wymagane są krótsze czasy trwania reakcji.

Fakt, że obok nitrylu o wzorze 2 otrzymuje się jeszcze produkty uboczne, ma wprowadzić wpływ na wydajność lecz dla powodzenia sposobu względnie dla stopnia czystości produktu końcowego o wzorze 1 nie ma znaczenia. Dzieje się tak dlatego, że nitryl o wzorze 2 z powodu swych właściwości rozpuszczania może być doskonale oczyszczony. Oznacza to, że także w przypadku przeprowadzania sposobu w warunkach, w których otrzymuje się więcej niż 5% produktów ubocznych, oczyszczanie nitrylu nie stwarza trudności, a stąd też stopień czystości produktu końcowego o wzorze 1 jest pomimo tego zadowalający.

Reakcję N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitrylu z N-acetylomorfoliną i POCl_3 przeprowadza się w nieaktywnym środowisku reakcyjnym, celowo w obojętnym rozpuszczalniku organicznym. Ponieważ nitryl, stosowany jako substrat, jest trudno rozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych, toteż postępowanie prowadzi się przeważnie w takich rozpuszczalnikach, w których wprowadzić kompleks, tworzący się z N-acetylomorfoliny i tlenochlorku fosforu, nie jest ale natomiast nitryl jest rozpuszczalny. Takimi rozpuszczalnikami są np. dioksan, czterowodorofuran, acetonitryl i chlorowane węglowodory, takie jak chloroform i chlorek metylenu.

Nieoczekiwanie pomimo prowadzenia postępowania w fazie heterogenicznej wydajność jest bardzo wysoka.

Rozpuszczalność kompleksu z acetylmorfoliny i POCl_3 poza tym wcale nie jest żadną przesłanką powodzenia sposobu według wynalazku. Reakcja ta zachodzi też gładko w takich rozpuszczalnikach organicznych, jak węglowodory aromatyczne, zwłaszcza toluen, w których kompleks z acetylmorfoliny i POCl_3 też nie jest rozpuszczalny, lecz w których sporządza się jego zawiesinę. Reakcję tę można też przeprowadzać w nadmiarze POCl_3 jako rozpuszczalniku.

Celowe jest oczyszczanie powstającego przez rozpróowanie produktu reakcyjnego w wodzie, kwaśnego roztworu dodatkiem węgla kostnego. Wytrącenie zasady o wzorze 2 zachodzi wówczas przez zalkalizowanie za pomocą każdej, w wodzie rozpuszczalnej zasady, która jest wystarczająco alkaliczna, by zapewnić osiągnięcie odczynu o wartości pH co najmniej 8. Korzystnie stosuje się amoniak. Jeśli obecnych jest więcej produktów ubocznych, to bez trudności i bez strat można przeprowadzić jeszcze jedno oczyszczanie, rozpuszczając nityryl o wzorze 2 ponownie w rozcieńczonym kwasie, ewentualnie traktując ponownie węglem aktywnym i wytrącając ponownie przez zalkalizowanie.

Zmydlanie tego, na tej drodze w czystej postaci uzyskanego nityrylu o wzorze 2 nieoczekiwanie zachodzi zupełnie łatwo. Można je prowadzić traktując stężonymi kwasami nieorganicznymi, takimi jak kwas solny lub kwas siarkowy. Jest ono możliwe też za pomocą środków alkalicznych, np. alkoholowo-wodnych ługów alkalicznych, takich jak NaOH lub KOH . Wreszcie można najpierw działając kwasami w środowisku alkoholowym, np. działając metanolowym roztworem kwasu solnego, wytwarzać odpowiedni imidoester, zaś ten rozszczepiać działając wodą. Z roztworu zmydlającego wolny związek o wzorze 1, wykazujący charakter amfoteryczny, wytrąca się najlepiej w punkcie izoelektrycznym, przy czym otrzymuje się prawie ilościową wydajność w czystej postaci.

Jako substrat niezbędny N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitryl jest z wydajnością powyżej 90% dostępny w łatwy sposób na drodze acylowania nityrylu kwasu β-aminoizomasłowego chlorkiem 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilu. Nityryl kwasu β-aminoizomasłowego również łatwo wytwarza się na drodze addycji amoniaku do nityrylu kwasu metakrylowego i łatwo otrzymuje się w czystej postaci drogą destylacji.

Przykład I. 183,6 g (1,2 mola) tlenochlorku fosforu w 500 ml chloroformu w temperaturze 0°C zadaje się 77,4 g (0,6 mola) N-acetylmorfoliny. Przy tym temperatura ta mimo dalszego chłodzenia wzrasta do około 8°C. Gdy temperatura znów spadnie do temperatury 0°C, dodaje się 116,2 g (0,2 mola) N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitrylu i następnie zawiesinę tę miesza się bez dalszego chłodzenia.

Po upływie 40 godzin zawiesinę chloroformową wlewa się do 800 ml wody i to w takiej mierze, aby chloroform oddestylowywał na bieżąco i by tworzyła się klarowna warstwa wodna. W celu

odpędzenia ostatnich pozostałości chloroformu roztwór wodny na krótko ogrzewa się do wrzenia. Następnie chłodzi się, sączy z węglem, a kwaśny roztwór najpierw za pomocą 40% wodnego ługu sodowego doprowadza się do odczynu o wartości $\text{pH} = 6$ i następnie alkalizuje stężonym wodnym roztworem amoniaku. Po części jako olej wytrącający się nityryl o wzorze 2 krzepnie po chwili podczas ogrzewania roztworu wodno-amoniakalnego do temperatury 85°C i energicznego mieszania, stając się zdatnym do sączenia. Odsączony produkt rozpuszcza się ponownie w 1,2 litra wody, zawierającej 0,4 mola kwasu solnego, traktuje węglem, alkalizuje jak wyżej podano amoniakiem i wytrąca.

Otrzymuje się 137 g (98,9% wydajności teoretycznej) N-/3-/1'-3"-oksapentametylenoamino-etylidenoamino-/2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitrylu o temperaturze topnienia 129–130°C.

137 g tak wytworzonego N-/3-/1'-3"-oksapentametylenoamino-etylidenoamino-/2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitrylu rozpuszcza się w 300 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa do temperatury 80°C. Po upływie 2 godzin hydroliza jest zakończona i wodny roztwór kwasu solnego odparowuje się pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w wodnym ługu sodowym, a składniki nierozpuszczalne odsąca się. Z przesączy wytrąca się kwas przez doprowadzenie odczynu do wartości $\text{pH} = 4,5$. Otrzymuje się 123 g (87,6% wydajności teoretycznej) kwasu N-/3-/1'-3"-oksapentametylenoamino-etylidenoamino-/2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionowego.

Przez zateżenie ługu macierzystego otrzymuje się jeszcze dalszą ilość 16,2 g kwasu (11,5%). Po przekształtowaniu połączonych produktów z metanolu otrzymuje się 124 g czystego krystalicznego kwasu o temperaturze topnienia 202–205°C, to jest 87,2% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitryl.

Jako substrat niezbędny N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitryl wytwarza się w sposób podany niżej.

106,6 g (0,2 mola) chlorku kwasu 3-amino-2,4,6-trójjodoaminobenzoowego w 500 ml chloroformu ogrzewa się z 17,6 g nityrylu kwasu β-aminoizomasłowego i 21,2 g trójetyloaminy w ciągu kilku godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Już podczas ogrzewania rozpoczyna wykrystalizowywać N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitryl. W celu zakończenia krystalizacji z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się 200 ml chloroformu, po czym mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej. Po sączeniu otrzymuje się 108,4 g (93,3%) nityrylu. Z ługu macierzystego po przemywaniu chloroformu wodą i następnym zateżeniu do objętości 40 ml otrzymuje się dalsze 6,3 g (5,4%). Temperatura topnienia 187°C.

Przykład II. 183,6 g (1,2 mola) tlenochlorku fosforu i 77,4 g (0,6 mola) N-acetylmorfoliny wprowadza się w temperaturze 0°C do 500 ml dioksanu i następnie do całości dodaje się roztwór 116,2 g (0,2 mola) N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitrylu w 500 ml dioksanu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu N-[3-/1'-3''-oksa-pentametylenoamino-etylidenoamino/-2,4,6-trójjodobenzoilo]-β-amino-α-metylopropionowego o wzorze 1, na drodze reakcji pochodnej kwasu N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionowego z N-acetylmorfoliną w obecności tlenochlorku fosforu i rozpuszczalnika, **znamienny tym**, że jako pochodną kwasu N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionowego wprowadza się N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitryl, składniki reakcji miesza się w temperaturze 0—10°C, reakcję przeprowadza się w temperaturze od 10°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej, otrzymaną mieszaninę reakcyjną podczas lub po odparowaniu rozpuszczalnika rozprowadza się w wodzie, ewentualnie obecne składniki nierozpuszczalne oddziela się od otrzymanego wynikowo roztworu kwaśnego i przez zalkalizowanie do odczynu o wartości pH co najmniej 8 wytrąca się nitryl o wzorze 2, wyodrębnia i ewentualnie oczyszcza, po czym nitryl ten przez

zmydlanie za pomocą odczynników alkalicznych lub kwasowych przeprowadza się w wolny kwas.

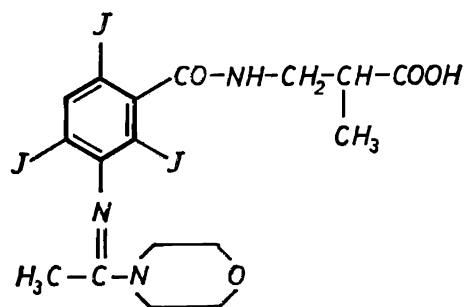
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że N-acetylmorfolinę wprowadza się w ilości 1,5—3 moli na 1 mol N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitrylu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że tlenochlorek fosforu wprowadza się w ilości 2—6 moli na 1 mol N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitrylu.

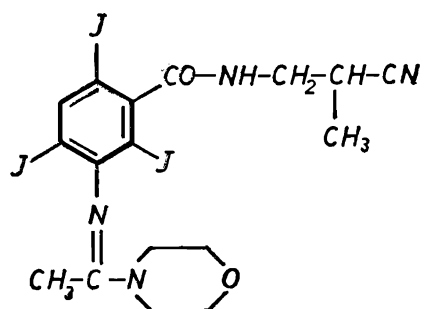
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na 1 mol N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitrylu stosuje się 3 mole N-acetylmorfoliny i 2—6 moli tlenochlorku fosforu.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na 1 mol N-/3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionitrylu stosuje się 2 mole N-acetylmorfoliny i 6 moli tlenochlorku fosforu.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że składniki reakcji miesza się w temperaturze 0—5°C i poddaje reakcji w temperaturze co najwyżej równej temperaturze pokojowej.



Wzór 1



Wzór 2