

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

78 505

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12q, 32/01

Zgłoszono: 16.08.1971 (P. 150050)

Pierwszeństwo: 17.08.1970 dla zastrz. 3-4;
12.05.1971 dla zastrz. 1-2
Jugosławia

MKP C07c 91/12

Zgłoszenie ogłoszono: 15.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 01.12.1975

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego

Twórcy wynalazku: Ivan Butula, Gordana Karlovic

Uprawniony z patentu: Pliva Pharmaceutical and Chemical Works,
Zagrzeb (Jugosławia)

Sposób wytwarzania postaci optycznie czynnych lub racemicznych i mezo-form pochodnych N,N'-bis/ α -hydroksyalkilo/-etylenodwuaminy

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania postaci optycznie czynnych lub racemicznych i mezo-form pochodnych N,N'-bis/ α -hydroksyalkilo/-etylenodwuaminy o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 1-4 atomach węgla oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Podane wyżej związki wykazują silne działanie turberkuloostatyczne, przy czym związek z tej klasy, a mianowicie N,N'-bis/1-hydroksymetylo-propylo/-etylenodwuamina jest praktycznie stosowany w przypadkach leczenia schorzeń gruźliczych uodpornionych na streptomycynę.

Znanych jest kilka sposobów otrzymywania związków o wzorze 1. Według brytyjskiego opisu patentowego nr 961 317, związek ten otrzymuje się na drodze alkilowania 2-aminoalkoholi za pomocą dwuhalogenku etylenu. Wadą tej metody jest konieczność stosowania znacznego nadmiaru drogiego, optycznie czynnego 2-aminoalkoholu (przy czym unika się wielokrotnego alkilowania aminoalkoholu). W wspomnianym opisie patentowym podany jest także sposób wytwarzania z N,N'-bis-/hydroksyalkilo/-dwuamidu kwasu szczawowego za pomocą $LiAlH_4$, wiążący się z licznymi trudnościami.

Według japońskiego opisu patentowego nr 15 163 (1965) cytowanego w Chem. Abstr. 64, (1966) strona 594d, optycznie czynny izomer N,N'-bis-/hydroksymetylopropylo/-etylenodwuaminy otrzymuje się na drodze kondensacji racemicznego 2-aminobutanolu z poligliksolem i hydrogenolizy otrzymanej bis-oksazolidyny w obecności niklu — Raneya w podwyższonej temperaturze i pod podwyższonym ciśnieniem.

Stwierdzono, że d-N,N'-bis-/1-hydroksymetylopropylo/-etylenodwuaminę i dalsze związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się z dobrą wydajnością na drodze uwodornienia odpowiednich bis-oksazolin o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, zgodnie z reakcją przedstawioną jako schemat na rysunku.

Związki o wzorze 2, wytwarza się analogicznie do sposobu znanego, podanego przez R.C. Elderfielda w publikacji Heterocyclic Compounds, tom 5, strona 377-386, wydanie John Willey and Sons Verlag, 1957.

Sposób według wynalazku przeprowadza się w obecności katalizatora platynowego, ewentualnie osadzonego na nośniku, lub korzystnie katalizatora złożonego rod-platyna w łagodnych warunkach. Nieoczekiwana jest

przy tym okoliczność, że za pomocą katalizatora platynowego lub złożonego katalizatora platynowo-rodowego, zawierającego 3–4 części rod na 1 część platyny, zwanego katalizatorem Nishimura (Bull. Chem. Soc., Japan, 34 1544 (1961)), 2,2-bis-oksazolina ulega uwodornieniu, podczas gdy w tych samych warunkach nie zachodzi hydrogenoliza odpowiedniej bis-oksazolidyny (japoński opis patentowy nr 15 163). Zaznaczyć należy, że tego typu katalityczna redukcja pierścienia oksazolinowego nie została opisana w literaturze fachowej.

Z publikacji w Angew. Chem. 82, (1970), nr 12, strona 483 wiadomo, że w wyniku katalitycznej redukcji pochodnych oksazoliny na palladzie, a pochodnych oksazolu na platynie (porównaj Chem. Ber. 86, (1953), 384), otrzymuje się odpowiednio podstawione amidy, natomiast nie uzyskuje się aminoalkoholi, otrzymanych w sposóbie według wynalazku. Również nieoczekiwanym faktem jest to, że katalizatory palladowe i rodowe nie katalizują tego uwadarniania. Hydrogenoliza wspomnianych pochodnych oksazoliny zachodzi na katalizatorach platynowych, przy czym okazało się, że szczególnie korzystne wyniki uzyskuje się w obecności katalizatora złożonego, zawierającego rod i platynę w stosunku 4 : 1 oraz że ten ostatni katalizator kilkakrotnie przyspiesza uwodornianie.

Sposób według wynalazku prowadzi się tak, że bis-oksazolinę o ogólnym wzorze 2 rozpuszcza się w obojętnym rozpuszczalniku takim, jak metanol, etanol lub octan etylu, i po dodaniu katalizatora uwodarnia się wodorem w temperaturze co najwyżej 100°C i pod ciśnieniem 1–100 atm. Szczególnie korzystnie zachodzi uwodornianie w temperaturze pokojowej i pod podwyższonym ciśnieniem nie przekraczającym 50 atm. gdyż wówczas otrzymuje się pochodne hydroksyalkylenodwuaminy z prawie ilościową wydajnością. Podwyższona temperatura uwodorniania przyspiesza tę reakcję tylko w przypadku, gdy stosuje się środowisko absolutnych rozpuszczalników, eliminujące hydrolizę bis-oksazoliny.

Przykład I. 1,4 g (10 milimoli) 2,2-bis-oksazoliny w 30 ml etanolu uwodarnia się na katalizatorze platyna-rod w ciągu 4 godzin pod ciśnieniem 50 atm i w temperaturze 20°C. Po odsączeniu i zatężeniu przesącza otrzymuje się surowy produkt, który sublimuje pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,35 g (91% wydajności teoretycznej) N,N'-bis-/hydroksyetylo-/etylenodwuaminy o temperaturze topnienia 82°C.

Przykład II. 1,68 g (10 milimoli) 5,5'-dwumetylo-2,2-bis-oksazoliny uwadarnia się w ciągu 3 godzin w temperaturze 20°C i pod ciśnieniem 17 atm. analogicznie, jak w przykładzie I.

Po odsączeniu i zatężeniu przesącza otrzymane kryształy odsączają się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekształcają z etanolu. Otrzymuje się 1,5 g (85% wydajności teoretycznej) N,N'-bis-/2-hydroksypropylo-/etylenodwuaminy o temperaturze topnienia 118°C.

Przykład III. 1,96 g (10 milimoli) 4,4',4,4'-czterometylo-2,2'-bis-oksazoliny uwadarnia się analogicznie, jak w przykładzie I, pod ciśnieniem 85 atm i w temperaturze 20°C. Po obróbce przeprowadzonej analogicznie jak w przykładzie II otrzymuje się 1,84 g (90% wydajności teoretycznej) N,N'-bis-/1-hydroksy-2-dwumetylo-/etylenodwuaminy o temperaturze topnienia 192°C.

Przykład IV. Wytwarzanie N,N'-bis-/1-hydroksymetylopropylo-/etylenodwuaminy.

a) Hydrogenoliza 4,4'-dwumetylo-bis-oksazoliny w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 1 atm.

1,96 g (10 milimoli) d-4,4'-dwumetylo-bis-oksazoliny w 30 ml etanolu uwadarnia się na 0,3 g złożonego katalizatora platyna-rod, zawierającego 4 części rod na 1 część platyny, pod ciśnieniem 1 atm i w temperaturze pokojowej, aż do chwili ustania wchłaniania wodoru (w ciągu około 6 godzin). Następnie odsączają się katalizator, przesącz zatęży się do sucha, a pozostałość przekształca się z mieszaniny chloroform-eter naftowy, otrzymując z wydajnością równą 85% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 85–88°C.

b) Hydrogenoliza w podwyższonej temperaturze i podwyższonym ciśnieniu.

19,6 g (0,1 mola) 4,4'-dwumetylo-bis-oksazoliny w 180 ml metanolu uwadarnia się na 2 g złożonego katalizatora platyna-rod, zawierającego 4 części platyny na 1 część rod, pod ciśnieniem 60 atm i w temperaturze 80°C. Uwodornianie trwa w ciągu około 5 godzin. Po odsączeniu katalizatora i zatężeniu przesącza do objętości około 30 ml, otrzymany roztwór rozcieńcza się eterem i wprowadza się do niego chlorowódor. Otrzymane kryształy dwuchlorowodoru N,N'-bis-/1-hydroksymetylopropylo-/etylenodwuaminy odsączają się i przemycą eterem etylowym. Produkt o temperaturze topnienia 198–200°C otrzymuje się z wydajnością równą 78% wydajności teoretycznej.

Przykład V. 0,98 g (5 milimoli) optycznie nieczynnej 4,4'-dwumetylo-2,2'-bis-oksazolidyny w 30 ml etanolu uwadarnia się na 0,1 g katalizatora platyna-rod (4 : 1) pod ciśnieniem 1 atm wodoru i w temperaturze 20°C, aż do chwili ustania wchłaniania wodoru (w ciągu około 6 godzin). Następnie odsączają się katalizator, przesącz zatęży się do sucha i zaleje 50 ml eteru. Powstałe kryształy odsączają się i przekształcają z mieszaniny chloroform-eter naftowy. Otrzymuje się 0,68 g (67% wydajności teoretycznej) produktu w postaci mezo-N,N'-bis-/1-hydroksymetylopropylo-/etylenodwuaminy o temperaturze topnienia 120°C.

Otrzymany po odsączeniu kryształów przesącz eterowy zatęża się do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje się z alkoholu, otrzymując 0,3 g (29% wydajności teoretycznej) d,1-N'-bis-/1-hydroksymetylopropylo/-etylenodwuaminy o temperaturze topnienia 86°C.

Przykład VI. 1,96 g (10 milimoli) d-4,4'-dwuetylo-bis-oksazolin w 30 ml etanolu w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 50 atmosfer uwadarnia się na katalizatorze PtO₂ (znanym jako katalizator Adams'a /do ustania wchłaniania wodoru (w ciągu około 8 godzin). Następnie katalizator odsąca się, przesącz zatęża się do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny chloroform-eter naftowy, otrzymując z wydajnością równą 91% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 82–84°C.

Przykład VII. 1,96 g d-4,4'-dwuetylo-bis-oksazolin uwadarnia się na 1,5 g katalizatora platynowego osadzonego na nośniku węglowym (5% zawartość Pt) w ciągu 10 godzin analogicznie, jak w przykładzie VI. Otrzymuje się z wydajnością równą 87% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 82–85°C.

Przykład VIII. W takich samych warunkach, jak w przykładzie V, lecz stosując octan etylowy zamiast etanolu absorbuje się teoretycznie obliczoną ilość wodoru w mieszaninie reakcyjnej w ciągu 12 godzin. Produkt otrzymany z taką samą wydajnością wykazuje właściwości produktu otrzymanego według przykładu V.

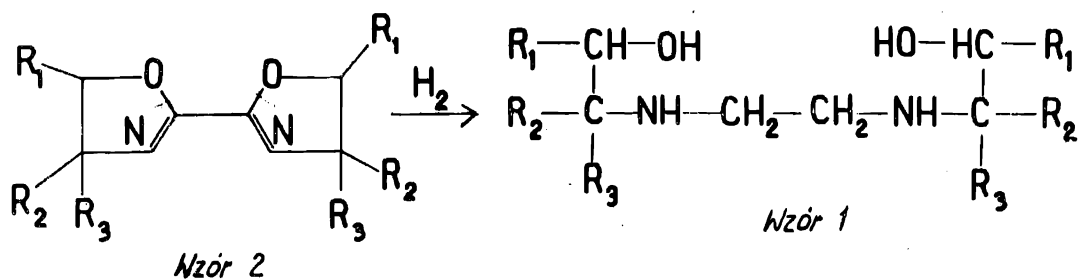
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania postaci optycznie czynnych lub racemicznych i mezo-form pochodnych N,N'-bis-/α-hydroksyetylo/-etylenodwuaminy o ogólnym wzorze 1, w którym R₁, R₂ i R₃ stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 1–4 atomach węgla, znamienny tym, że 2,2'-bis-oksazolinę o ogólnym wzorze 2, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, uwadarnia się w obojętnym rozpuszczalniku na katalizatorze platynowym ewentualnie osadzonym na nośniku lub na katalizatorze złożonym platyna-rod w temperaturze co najwyżej 100°C i pod ciśnieniem co najwyżej 100 atm, po czym otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako katalizator stosuje się złożony katalizator platyna-rod, zawierający 3–4 części rodu na 1 część platyny.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania d-N,N'-bis-/1-hydroksymetylopropylo/-etylenoaminy, d-4,4'-dwuetylo-2,2'-bis-oksazolinę otrzymaną z optycznie czynnego d-2-aminobutanolu, uwadarnia się w obojętnym rozpuszczalniku na katalizatorze złożonym platyna-rod w temperaturze 0–100°C oraz pod ciśnieniem 1–100 atm.

4. Sposób według zastrz. 1–3, znamienny tym, że jako rozpuszczalniki stosuje się niższe alkohole takie, jak metanol, etanol i propanol, lub estry takie, jak octan etylu, octan propylu i octan butylu.

*Schemat.*