

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67 947

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p,9

Zgłoszono: 23.X.1968 (P 129 679)

Pierwszeństwo: 23.X.1967 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C07d 85/50

Opublikowano: 5.VII.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Manfred Götz, Karl Zeile, Kurt Freter

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Nie-
miecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania podstawionych 3-amino-sydnonimin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania podstawionych 3-amino-sydnonimin. W opisie patentowym nr Pat. 67 944 podano sposób wytwarzania 3-amino-sydnonimin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 mają takie same lub różne znaczenie i oznaczają grupy alkilowe, alkenylowe, alkinyłowe, cykloalkilowe, aryłowe lub aryloalkilowe, ewentualnie podstawione atomami chlorowców, grupami CN, CF_3 , alkilowymi, dwualkiloaminowymi, dwualkiloaminoalkilowymi, hydroksylowymi, alkoksylowymi, acyloksylowymi, acylowymi, hydroksyalkilowymi lub rodnikiem hydroksyalkilowym lub oksydwumetylenowym lub metylenodwuoksylowym, lub oznaczają pierścień heterocykliczny związany przez łańcuch alkilenowy z atomem azotu grupy aminowej w pozycji 3 lub razem z atomem azotu tworzą układ heterocykliczny zawierający ewentualnie inne heteroatomy i ewentualnie podstawiony jedną lub kilkoma niższymi grupami alkilowymi, hydroksylowymi, alkoksylowymi, acylowymi, acyloksylowymi, hydroksyalkilowymi, alkoksyalkilowymi, chlorowcoalkilowymi lub atomami chlorowców, lub rodnikiem aryłowym lub aryloalkilowym, R_3 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub aryloalkilową, R_4 oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze COR_5 , w którym R_5 oznacza rodnik alkilowy lub alkoksylowy lub ewentualnie podstawiony rodnik aryłowy, aryloalkilowy, cykloalkilowy lub heterocykliczny, X oznacza resztę odpowiedniego kwasu, np. chlorowco-

2

wodorowego, siarkowego lub azotowego, polegający na tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie traktuje się znanymi środkami cyklizującymi. W ten sposób otrzymuje sydnoniminy nie podstawione przy atomie azotu w pozycji 6, które można następnie zacylować znanym sposobem.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że amino-sydnoniminy nie podstawione przy atomie azotu w pozycji 6 można wytworzyć łatwo z dobrą wydajnością przez reakcję związku o wzorze 3, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, OR_6 oznacza rodnik alkoholowy, X oznacza atom chlorowca, z odpowiednim środkiem nitrozującym do związku znitrozowanego przy drugorzędowym hydrazynowym atomie azotu, który następnie podaje się cyklizacji.

Grupa OR_6 stanowi rodnik alkoholu zwykle stosowanego przy wytwarzaniu iminoeterów, np. niższego alkoholu alifatycznego lub alkoholu benzyłowego. Mogą być stosowane do tego celu wszystkie alkohole ponownie łatwo odszczepiające się w podanych warunkach cyklizacji.

Nitrozowanie związku o wzorze ogólnym 3 prowadzi się w bezwodnym środowisku za pomocą odpowiedniego środka nitrozującego, np. chlorku nitrozyłu lub azotynu organicznego. Jak zwykle przy tego typu reakcjach nitrozowanie przeprowadza się w niskiej temperaturze. Otrzymany związek N-nitrozowy, przeważnie bez wydzielania,

cyklizuje się do sydnoniminy, przy czym można stosować znane środki kondensujące, np. mocne kwasy organiczne lub nieorganiczne, np. kwasy chlorowcowodorowe, bezwodniki kwasowe, kwasy Lewisa, np. chlorek cynku lub estry kwasu cyjanowego. Cyklizację prowadzi się w temperaturze umiarkowanej podwyższonej, w temperaturze pokojowej, na ogół w temperaturze od -5° do $+20^{\circ}$.

W celu wytworzenia produktów końcowych acylowanych przy atomie azotu w pozycji 6 związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_4 oznacza atom wodoru, otrzymane wyżej podanym sposobem, acyluje się przy azocie iminowym znanym sposobem, np. przez traktowanie odpowiednim halogenkiem kwasowym lub bezwodnikiem kwasowym, np. bezwodnikiem kwasu octowego, chlorkiem benzoilu lub chlorkiem nikotynolu, lub przez reakcję z odpowiednim estrem kwasu chloromrówkowego, np. chloromrówczanem metylu lub etylu. Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności akceptora kwasu, np. zasady organicznej, jak pirydyna lub węglanu lub octanu metalu alkalicznego, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika. Ze względu na nietrwałość wolnych sydnonimin produkty końcowe wyodrębnia się korzystnie w postaci fizjologicznie dopuszczalnych soli. Do wytwarzania soli odpowiednim kwasem jest np. kwas nieorganiczny, jak kwas chlorowcowodorowy, kwas azotowy, siarkowy, fosforowy lub nadchlorowy, lub kwas organiczny, np. kwas mrówkowy, octowy, propionowy, szczawowy, bursztynowy, winowy, cytrynowy, maleinowy, askorbinowy, salicylowy, metanosulfonowy lub toluenosulfonowy. Związki o wzorze 3, stosowane jako substancje wyjściowe, otrzymuje się znanym sposobem, np. przez reakcję dwupodstawionej soli hydrazyny z kwasem cyjanowodorowym i aldehydem i następnie zeteryfikowanie otrzymanej zasady Mannicha alkoholem w obecności chlorowcowodoru.

Podane przykłady bliżej wyjaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do 12 g (0,2 mola) dwumetylohydrazyny dodano podczas chłodzenia 30 ml wody i 15 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę ochłodzono do temperatury 5°C w lodzie i w ciągu 30 minut dodawano roztwór 13 g (0,2 mola) cyjanku potasu w 26 ml wody. W ciągu następnej godziny do mieszaniny dodano w tej samej temperaturze 15 ml (0,2 mola) 40% roztworu formaldehydu, mieszano w ciągu godziny, doprowadzono do temperatury pokojowej i mieszano w ciągu dalszej godziny. Następnie roztwór zakwaszono (pH 3–4) w celu rozłożenia nieprzereagowanego cyjanku potasu. Po zalkalizowaniu nadmiarem roztworu wodorotlenku sodu zasadę Mannicha ekstrahowano chloroformem, roztwór chloroformowy osuszono nad siarczanem sodu i usunięto rozpuszczalnik w temperaturze około 60°C , a do pozostałej cieczy dodano 50 ml metanolu i zakwaszono przez wprowadzenie gazowego chlorowodoru. Po dodaniu eteru otrzymano chlorowoderek zasady Mannicha o temperaturze topnienia $129\text{--}132^{\circ}\text{C}$ z wydajnością wynoszącą 77% wydajności teoretycznej. 13,6 g (0,1 mola) chlorowodorku zasady Manni-

cha dodano do 30 ml chloroformu i 23 ml absolutnego etanolu, schłodzono do temperatury -5°C , wprowadzono podczas mieszania 3,6 g (0,1 mola) gazowego chlorowodoru i pozostawiono na noc w temperaturze 4°C . Następnie wytrącono chlorowoderek iminoeteru przez dodanie eteru. Wydajność: 21 g (96% wydajności teoretycznej).

10,9 g (0,05 mola) chlorowodorku iminoeteru zawieszono w 50 ml dwumetyloformamidu i mieszając dodano powoli do 8 ml 6,5 normalnego roztworu chlorku nitrozylu w bezwodniku kwasu octowego w temperaturze 5°C . Mieszaninę mieszano w ciągu godziny w temperaturze 10°C , po czym wprowadzono do 300 ml metanolowego roztworu kwasu solnego. Otrzymany roztwór zatężono w temperaturze 30°C pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania żywicy, którą chromatografowano na kwasie krzemowym. Pożądaný produkt końcowy otrzymano przez eluowanie 10–20% metanolem w benzenie. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru otrzymano chlorowoderek 3-dwumetyloamino-sydnoniminy o temperaturze topnienia $178\text{--}180^{\circ}\text{C}$ (rozkład) z wydajnością 4,5 g (55% wydajności teoretycznej).

Przykład II. Do roztworu 35 g (0,31 mola) 1,1-dwuallilohydrazyny w 100 ml wody dodano w temperaturze 10°C , 50 ml n-normalnego kwasu solnego. Mieszaninę ochłodzono w lodzie do temperatury 5°C i zadano w ciągu 30 minut roztworem 26 g (0,4 mola) cyjanku potasu w 50 ml wody. W tej samej temperaturze dodano w ciągu 40 minut 23,3 g (0,4 mola) aldehydu propionowego. Mieszaninę mieszano w ciągu godziny, doprowadzono do temperatury pokojowej i mieszano dalej w ciągu godziny. Następnie roztwór zakwaszono (pH 3–4) w celu rozłożenia nieprzereagowanego cyjanku potasu. Po zalkalizowaniu nadmiarem roztworu wodorotlenku sodu, zasadę Mannicha ekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformowy osuszono nad siarczanem sodu i usunięto rozpuszczalnik w temperaturze pokojowej. Otrzymaną zasadę Mannicha przedestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze $95\text{--}105^{\circ}\text{C}$ (1–2 mmHg). Wydajność: 53 g (94% wydajności teoretycznej).

17,9 (0,1 mola) zasady Mannicha rozpuszczono w 30 ml chloroformu i 23 ml etanolu. W temperaturze -5°C , mieszając, wprowadzono 7,3 g (0,3 mola) gazowego chlorowodoru, po czym mieszaninę pozostawiono w spokoju na noc w temperaturze -10°C . Następnie usunięto rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a oleisty chlorowoderek iminoeteru rozpuszczono w 100 ml dwumetyloformamidu. Do tego roztworu wkroplono powoli w temperaturze 5°C , 6,55 g (0,1 mola) chlorku nitrozylu rozpuszczonego w 14 ml bezwodnika kwasu octowego. Mieszaninę mieszano w ciągu godziny w temperaturze 10°C , następnie wprowadzono do 300 ml metanolowego kwasu solnego. Otrzymany roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30°C , a otrzymaną żywicę chromatografowano na kwasie krzemowym. Po eluowaniu 10–20% metanolem w benzenie otrzymano chlorowoderek 3-dwualliloamino-4-etylo-sydnoniminy o temperaturze topnienia $94\text{--}96^{\circ}\text{C}$ (rozkład) z wy-

dajnością wynoszącą 15,7 g (64% wydajności teoretycznej).

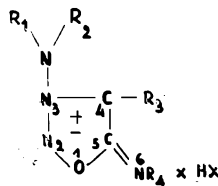
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania podstawionych 3-amino-sydnonimin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają grupy alkilowe, alkenylowe, alkinyłowe, cykloalkilowe, aryłowe lub aryloalkilowe, ewentualnie podstawione atomami chlorowców grupami CN, CF_3 , alkilowymi, dwualkiloaminowymi, dwualkiloaminoalkilowymi, hydroksylowymi, acyloksylowymi, acylowymi lub hydroksyalkilowymi lub rodnikiem oksydumetylenowym lub metylenodwuoksyłowym, lub oznaczają pierścień heterocykliczny związany przez łańcuch alkilenowy z atomem azotu grupy 3-aminowej, lub razem z atomem azotu tworzą heterocykliczny układ pierścieniowy, ewentualnie zawierający inne heteroatomy i ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma atomami chlorowców, grupami hydroksylowymi, niższymi rodnikami alkilowymi, alkoksylowymi, acylowymi, acyloksylowymi, hydroksyalkilowymi, alkoksyalkilowymi lub

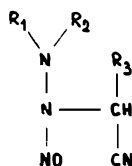
chlorowcoalkilowymi lub grupę aryłową lub aryloalkilową, R_3 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub aryloalkilową, R_4 oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze COR_5 , w którym R_5 oznacza rodnik alkilowy lub alkoksylowy lub ewentualnie podstawiony rodnik aryłowy, aryloalkilowy, cykloalkilowy lub heterocykliczny, X oznacza resztę kwasową mocnego kwasu, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, OR_5 oznacza rodnik alkoholowy, X oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji ze środkiem nitrozującym i otrzymany związek nitrozowy, korzystnie bez uprzedniego wyodrębniania, przeprowadza za pomocą środka cyklizującego w odpowiednio podstawioną sydnoniminę, którą ewentualnie w znany sposób przeprowadza się w sól addacyjną z kwasem i ewentualnie acyluje przy atomie azotu w pozycji 6.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek nitrozujący stosuje się chlorek nitrozylu.

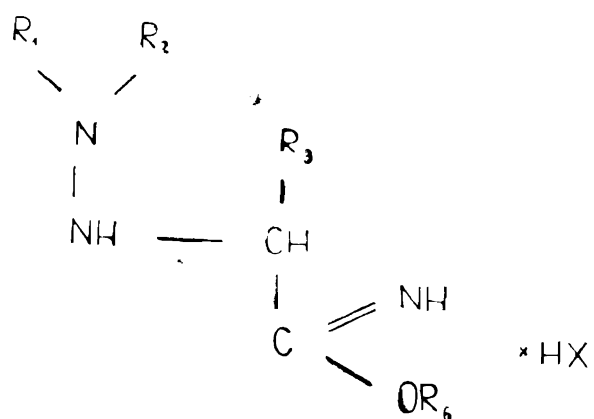
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek cyklizujący stosuje się kwas chlorowcowodorowy lub bezwodnik kwasowy.



wzór 1



wzór 2



WZÓR 3