

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48 343

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono 05. III. 1962 (P 98 418)

Pierwszeństwo 01. VI. 1961 Francja

Opublikowano 3. VIII. 1964

Kl 12 o 16

MKP C 07 d 3134

UKD

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: Rhône — Poulenc S.A. Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania tioamidu kwasu S-oksy-izonikotynowego i jego pochodnych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania tioamidu kwasu S-oksy-izonikotynowego i jego pochodnych, a zwłaszcza produktów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, posiadający najwyżej 5 atomów węgla.

Wytwarzanie S-oksy-tioamidów jest już znane, zwłaszcza z prac Kitamura [J. Pharm. Soc. Japan 58, 246, 809 (1938)], Waltera i Curts'a [Berichte 93, 1511, (1960)]. We wszystkich tych przypadkach autorzy wytwarzali S-oksy związki przez utlenienie odpowiedniego tioamidu działaniem wody utlenionej. Sposób ten dotychczas stosowany był do wytwarzania tioamidu kwasu S-oksy-izonikotynowego (Walter i Curts, jak wyżej i angielski opis patentowy nr 843.756).

Obecnie stwierdzono, że tioamid kwasu S-oksy-izonikotynowego i w ogóle tioamidy wszystkich pochodnych kwasu S-oksy-izonikotynowego można wytwarzać przez utlenienie odpowiednich tioamidów za pomocą nieorganicznej soli nadtlenowej, na przykład nadboranu lub nadwęglanu metalu alkalicznego, w temperaturze w granicach 10°—40°C, w środowisku organicznym lub wodno-organicznym, na przykład w mieszaninach pirydyny i etanolu lub etanolu i wody.

Sposób według wynalazku jest zwłaszcza odpowiedni do wytwarzania związków o wzorze 1, stosując jako substancje wyjściowe, produkty o wzo-

2

rze 2, w których R ma znaczenie podane poprzednio.

Tym nowym sposobem otrzymuje się od razu produkty o wiele czystsze niż przy zastosowaniu wody utlenionej, jako środka utleniającego.

Pochodne tioamidów kwasu S-oksy-izonikotynowego, zwłaszcza te o wzorze 1, wykazują ciekawe działanie przeciwgruźlicze w połączeniu z dobrą tolerancją.

Przytoczone przykłady nie ograniczają wynalazku, pokazują jak można go stosować w praktyce.

Przykład I. Do zawiesiny składającej się z 13,8 g tioamidu kwasu izonikotynowego, 23 g nadboranu sodowego, 150 cm³ etanolu i 15 cm³ wody dodaje się w trakcie mieszania, utrzymując temperaturę 25°C, mieszaninę 12,5 cm³ 12 n HCl i 50 cm³ etanolu. Dodawanie odbywa się w ciągu 30 minut, po czym mieszanie kontynuuje się jeszcze w ciągu 4 godzin, przy czym następuje zrównanie temperatury mieszaniny reakcyjnej z temperaturą otoczenia. Odsąca się pierwszy rzut kryształów żółto-żółcistych, które przemywa się 100 cm³ wody destylowanej, w celu usunięcia soli mineralnych. Po zagęszczeniu przesącza pod próżnią do małej objętości (5 — 7 cm³) otrzymuje się drugi rzut. Mieszaninę kryształów z 1-go i 2-go rzutu rozciera się następnie z 100 cm³ nasyconego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego. Substancję nierozpuszczalną odsąca się, przemy-

wa wodą, a następnie suszy. Otrzymuje się 7 g tioamidu kwasu S-oksy-izonikotynowego, w postaci żółtych kryształów, o temperaturze topnienia 228–230°C.

Przykład II. Do zawiesiny składającej się z 33,2 g tioamidu kwasu 2-etyloizonikotynowego, 46 g nadboranu sodowego, 100 cm³ pirydyny, 150 cm³ etanolu, o temperaturze 30°C wprowadza się w ciągu 40 minut przy nie przekraczaniu temperatury 35°C, 23,4 cm³ 12 n HCl. Po zakończeniu dodawania miesza się nadal w ciągu jednej godziny, przy czym następuje zrównanie temperatury mieszaniny z temperaturą otoczenia. Następnie wprowadza się małymi porcjami, mieszając 20,6 g sproszkowanego węgla potasowego i kontynuuje mieszanie w ciągu 12 godzin. Wytrącone sole mineralne odsąca się i przemycwa 80 cm³ etanolu. Przesąc i połączone roztwory z przemycia zagęszcza się w próżni do małej objętości (20 cm³). Oleistą pozostałość rozciera się z 150 cm³ octanu etylowego, pozostawia w lodówce na okres 2 godzin, po czym odsąca. Otrzymany żółty produkt przekryształowuje się w 160 cm³ metyloetyloketonu, odsąca, przemycwa 40 cm³ octanu etylowego, po czym suszy. Otrzymuje się 14,5 g tioamidu kwasu S-oksy-2-etyloizonikotynowego, jasnożółtego (temperatura topnienia 142°C).

Przykład III. Do zawiesiny składającej się z 19,4 g tioamidu kwasu 2-n-butyloizonikotynowego, 23 g nadboranu sodowego, 50 cm³ pirydyny, 100 cm³ etanolu, o temperaturze 30°C, wprowadza się w ciągu 30 minut utrzymując temperaturę 30–35°C, mieszaninę 11,7 cm³ 12 n HCl i 40 cm³ etanolu. Po zakończeniu dodawania pozwala się na obniżenie temperatury do normalnej, mieszając w ciągu jednej godziny, po czym dodaje w ciągu 5 minut 14 cm³ 10 n NaOH. Po tym dodaniu kontynuuje się mieszanie w ciągu 15 minut, po czym przesącza i przemycwa 15 cm³ etanolu. Przesąc i połączone roztwory z przemycia zagęszcza się pod próżnią do około 15 cm³. Pozostałość oleistą, żółto-pomarańczową rozтворя się w 250 cm³ chlorku metylenu. Otrzymany roztwór przemycwa się przez dekantację 100 cm³ wody i następnie odparowuje do sucha na łaźni wodnej. Pozostałość rozтворя się w 40 cm³ octanu etylu i pozostawia w ciągu 4 godzin w lodówce. Jasnożółty krystaliczny osad odsąca się, przemycwa 40 cm³ eteru i następnie

suszy. Otrzymuje się 9 g tioamidu kwasu S-oksy-n-butyloizonikotynowego w postaci jasnożółtych kryształków. Produkt ten stanowi masę ciastowatą o temperaturze topnienia 82–84°C, po czym po ponownym zestaleniu, następna temperatura topnienia wynosi 92–93°C.

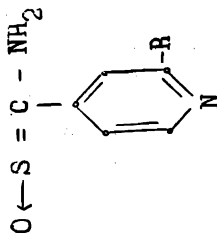
Przykład IV. Miesza się 33,2 g tioamidu kwasu 2-etyloizonikotynowego, 30 g nadwęglanu sodowego, 100 cm³ pirydyny i 50 cm³ etanolu, po czym mieszając mechanicznie w ciągu 1 godziny, nie przekraczając temperatury 26–27°C dodaje 44 g kwasu solnego (d = 1,19). Po zakończeniu dodawania kontynuuje się mieszanie w ciągu 30 minut w temperaturze otoczenia, przesącza i przemycwa nierozpuszczalne w tym ośrodku sole mineralne, 2 razy po 10 cm³ etanolu.

Przesąc i połączone roztwory z przemycania odparowuje się do sucha pod próżnią (0,2 mm Hg) ogrzewając na łaźni wodnej, o temperaturze 25–28°C. Pozostałość krystaliczną ekstrahuje się 100 cm³ chloroformu. Otrzymany roztwór chloroformowy wytrząsa się 2 razy z 30 cm³ wody destylowanej, po czym suszy za pomocą 15 g bezwodnego siarczanu sodowego. Po przesączeniu dodaje się 300 cm³ octanu etylu. Zapoczątkowuje się krystalizację i umieszcza na okres 1 godziny w lodówce. Tworzy się krystaliczny żółty osad, który odsąca się, przemycwa 2 razy po 25 cm³ octanu etylu i suszy w temperaturze 20°C w próżni (0,2 mm Hg).

Otrzymuje się tym sposobem 18 g S-oksytioamidu kwasu 2-etyloizonikotynowego, o temperaturze topnienia 141°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania S-oksytioamidu kwasu izonikotynowego i jego pochodnych o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy posiadający najwyżej 5 atomów węgla, znamienny tym, że utlenia się tioamid kwasu izonikotynowego lub jego pochodnych o wzorze 2, w którym R ma znaczenie podane poprzednio, działaniem nieorganicznej soli nadtlenuwej, w temperaturze 10–40°C w środowisku organicznym lub wodno-organicznym.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako sól nadtlenuwą stosuje się nadtlenuwęglan lub nadtlenuboran metalu alkalicznego.



WZÓR 1

