

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 09.11.1972 (P. 158761)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.09.1973

Opis patentowy opublikowano: 10.06.1975

79056

Kl. 12p, 1/01

MKP C07d 31/42

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Jerzy Wrotek, Andrzej Rutkiewicz

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 2-pirydyloamidów kwasów β -aminokrotonowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-pirydyloamidów kwasów β -aminokrotonowych o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym, R oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę aryłową, grupę cykloalkilową lub grupę aryloalkilową.

Pochodne kwasu β -aminokrotonowego są cennymi produktami pośrednimi mającymi szerokie zastosowanie w syntezie organicznej. Między innymi mogą one służyć do otrzymywania indoli, w grupie których jest wiele środków leczniczych o działaniu przeciwzapalnym i psychotropowym.

Śród związków będących przedmiotem wynalazku znany jest tylko 2-pirydyloamid kwasu β -aminokrotonowego. Według sposobu opisanego w literaturze [I.T. Barnisch, CH.R. Hauser, J.F. Wolf, J.Org. Chem., **33** (5), 2116 (1968)] związek ten otrzymuje się z niską wydajnością, poddając reakcji cyjanek metylu ze związkiem metaloorganicznym wytworzonym w wyniku metalizowania butylkiem litowym 2-acetamidopirydyny. Powyższa metoda jest kosztowna i mało wydajna, a ponadto nie nadaje się do otrzymywania 2-pirydyloamidów-N-podstawionych kwasów β -aminokrotonowych.

Sposobem według wynalazku 2-pirydyloamid kwasu acetylooctowego poddaje się reakcji z amoniakiem lub z pierwszorzędową aminą, o wzorze ogólnym $R-NH_2$, w której R ma podane wyżej znaczenie. Korzystne jest przy tym stosowanie około dwukrotnego nadmiaru aminy i prowadzenia reakcji w środowisku rozpuszczalnika organicznego, np. w etanolu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się przez kilka godzin w temperaturze bliskiej $0^\circ C$, i następnie wytrącony produkt wyodrębnia się, przy czym otrzymuje się surowy produkt o wysokim stopniu czystości. Produkt ten może być ewentualnie dodatkowo oczyszczony, np. przez krystalizację z etanolu.

Przykład I. Mieszaninę 17,8 g (0,1m) 2-pirydyloamidu kwasu acetylooctowego i 100 ml absolutnego etanolu ogrzano do wrzenia. Następnie dodano 30 g (0,17 m) 10% etanolowego roztworu amoniaku. Mieszaninę reakcyjną mieszano do rozpuszczenia osadu i następnie ochłodzono do temperatury $0^\circ C$ i utrzymywano w tej temperaturze w ciągu 12 godzin. Odsączono powstały ponownie osad i przemyto go etanolem. Otrzymano 14,8 g 2-pirydyloamidu kwasu β -aminokrotonowego. Po krystalizacji z etanolu związek wykazuje temperaturę topnienia $189-191^\circ C$.

Analiza dla wzoru $C_9H_{11}N_3O$ (177,21)

Obliczono: 61,00% C; 6,26% H; 23,72% N;
otrzymano: 61,15% C; 5,87% H; 23,85% N.

Przykład II. Do gorącego roztworu 17,8 g (0,1 mola) 2-pirydyloamidu kwasu acetylooctowego w 120 ml absolutnego etanolu dodano 18,6 g (0,2 mola) 33% etanolowego roztworu metyloaminy. Mieszaninę reakcyjną mieszano do rozpuszczenia osadu, następnie ochłodzono do temperatury 0°C i utrzymywano w tej temperaturze przez 10 godzin, po czym odsączono powstały osad i przemyto go etanolem. Otrzymano 15 g 2-pirydyloamidu kwasu β -metyloaminokrotonowego. Po krystalizacji z etanolu związek wykazuje temperaturę topnienia $150-152^{\circ}\text{C}$.

Analiza dla wzoru $C_{10}H_{13}N_3O$ (191,24)

Obliczono: 62,80% C; 6,85% H; 21,98% N;
otrzymano: 62,71% C; 7,04% H; 22,09% N.

W analogiczny sposób otrzymano szereg innych związków, których temperatury topnienia oraz dane analityczne zebrano w poniższej tablicy.

Lp.	R	Temperatura topnienia w $^{\circ}\text{C}$	Obliczono w %			Otrzymano w %		
			C	H	N	C	H	N
1.	Etyl	123–124	64,36	7,37	20,47	64,29	7,61	20,21
2.	Fenyl	106–107	70,56	6,71	16,46	70,84	6,55	15,99
3.	Cykloheksyl	110,5– 112	69,46	8,16	16,21	69,50	8,56	16,34
4.	Benzyl	138,5–140	71,88	6,41	15,72	71,56	6,78	15,57

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 2-pirydyloamidów kwasów β -aminokrotonowych o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę cykloalkilową, grupę aryłową lub grupę aryloalkilową, znamienny tym, że 2-pirydyloamid kwasu acetylooctowego poddaje się reakcji z amoniakiem lub z pierwszorzędową aminą o wzorze ogólnym $R-NH_2$, w którym R ma podane wyżej znaczenie, korzystnie w środowisku rozpuszczalnika organicznego, po czym produkt wyodrębnia się i ewentualnie oczyszcza.



Wzór