

OLSKA
ZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58444

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p, 5

Zgłoszono: 21.VI.1966 (P 115 222)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 d 5/06

Opublikowano: 30.X.1969

UKD

Współtwórcy wynalazku: Ludomir Tokarzewski, Ryszard Heropoli-
tański

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

**Sposób wytwarzania soli laktamu kwasu 1-sulfometyleno-
-4-aminometyleno-5,5-dwumetylo-1-cyklopentanokarboksylowego
i/lub soli laktonu kwasu 1-sulfometyleno-4-hydroksymetyleno-
5,5-dwumetylo-1-cyklopentanokarboksylowego**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania soli laktamu kwasu 1-sulfometyleno-4-aminometyleno-5,5-dwumetylo-1-cyklopentanokarboksylowego i/lub soli laktonu kwasu 1-sulfometyleno-4-hydroksymetyleno-5,5-dwumetylo-1-cyklopentanokarboksylowego. Są to związki nowe, nie opisane w literaturze, wykazujące właściwości farmakodynamiczne, przy czym sole drugiego związku wykazują ponadto właściwości redukcyjne i mogą mieć zastosowanie jako odczynnik.

Według wynalazku na oksym kamfory działa się stężonym kwasem siarkowym, korzystnie o stężeniu 85—100%, w temperaturze 70—100°C, korzystnie w temperaturze 80—85°C, w ciągu 5—10 godzin. Podczas tego procesu zachodzi zarówno przegrupowanie Beckmanna jak i sulfonowanie oksymu kamfory. Następnie po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zubożają się stężonym roztworem wody amoniakalnej, w wyniku czego wydzieli się brunatny osad, który stanowi surową sól amonową laktamu kwasu 1-sulfometyleno-4-aminometyleno-5,5-dwumetylo-1-cyklopentanokarboksylowego.

Sól tę można ewentualnie oczyścić przez przeprowadzenie wysuszonego związku w rozpuszczalnym chlorowodorku za pomocą zimnego stężonego kwasu solnego, odbarwienie otrzymanego roztworu za pomocą węgla aktywnego i rozcieńczenie go zimną wodą. Wytrąca się przy tym czysta sól amonowa laktamu kwasu 1-sulfometyleno-4-aminometyleno-5,5-dwumetylo-1-cyklopentanokarboksylowego.

2

Natomiast w roztworze po odsączeniu osadu znajduje się sól amonowa laktonu kwasu 1-sulfometyleno-4-hydroksymetyleno-5,5-dwumetylo-1-cyklopentanokarboksylowego, którą wyodrębnia się i oczyszcza przez kolejne odbarwienie roztworu za pomocą węgla aktywnego, odparowanie do sucha, ekstrakcję suchej pozostałości alkoholem metylo-
wym, odparowanie rozpuszczalnika, rozpuszczenie pozostałości w wodzie i wytrącenie reszty zanieczyszczeń acetonem, odsączenie zanieczyszczeń, gotowanie przesącza z węglem aktywnym, ponowne odsączenie i odparowanie do sucha.

Stwierdzono, że użycie kwasu siarkowego o innym stężeniu (np. oleum), prowadzenie procesu w wyższej lub niższej temperaturze, stosowanie dłuższego lub krótszego czasu reakcji niż podano, prowadzi do zmniejszenia wydajności soli laktonu.

W przypadku użycia oleum w wyższej temperaturze powstaje zwiększona ilość produktów ubocznych reakcji, zwłaszcza pochodnych laktonu o większej ilości grup sulfonowych.

Otrzymaną sól amonową laktamu kwasu 1-sulfometyleno-4-aminometyleno-5,5-dwumetylo-1-cyklopentanokarboksylowego można przeprowadzić w inną sól za pomocą węglanów metali alkalicznych, lub węglanów metali ziem alkalicznych, podobnie jak sól amonową laktonu kwasu 1-sulfometyleno-4-hydroksymetyleno-5,5-dwumetylo-1-cyklopentanokarboksylowego, przy czym w tym drugim przypadku korzystniejsze jest użycie wodorotlenku, bądź

tlenku metalu alkalicznego, albo metalu ziem alkalicznych.

Stwierdzono również, że nierozpuszczalna sól amonowa laktamu kwasu 1-sulfometyleno-4-aminometyleno -5,5- dwumetylo -1-cyklopentanokarboksylo-
5 węgłego podczas gotowania z wodą przechodzi z wydzieleniem amoniaku w rozpuszczalną sól amonową laktanu kwasu 1-sulfometyleno-4-hydroksymetyleno -5,5- dwumetylo -1- cyklopentanokarboksylo-
10 węgłego.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że mieszaninę reakcyjną po zsulfonowaniu i przegrupowaniu zobojętnia się za pomocą wodorotlenku bądź tlenku metalu alkalicznego, lub metalu ziem alkalicznych. W tym przypadku powstaje wyłącznie odpowiednia rozpuszczalna sól laktanu kwasu 1-sulfometyleno -4- hydroksymetyleno -5,5-
15 dwumetylo-1-cyklopentanokarboksyloвого, którą po ewentualnym odsączeniu osadu siarczanów nieorganicznych wyodrębnia się z roztworu w sposób wyżej opisany dla soli amonowej.

Jako laktam kwasu 1-sulfometyleno-4-aminometyleno -5,5- dwumetylo -1- cyklopentanokarboksylo-
20 węgłego rozumie się zarówno monomer tego związku, jak i jego niski polimer.

Przykład I. 30 g oksymu kamfory otrzymanego według K. H Bauer — Analiza Związków Organicznych — PWT 1957, wprowadzono małymi porcjami do 70 ml 97% kwasu siarkowego, po czym mieszaninę ogrzewano w ciągu 7 godzin w temperaturze około 83° C. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębiono i ostrożnie zobojętniono stężonym roztworem wody amoniakalnej w temperaturze 35° C. Po zobojętnieniu odsączono brunatny osad na szklanym filtrze spiekowym i przemyto go alkoholem metylowym. Złączone przesącze odbarwiono za pomocą węgla aktywnego, a następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość ekstrahowano alkoholem metylowym dla oddzielenia od siarczanu amonowego.

Osad na filtrze przemyto wielokrotnie wodą w celu odmycia siarczanu amonowego, po czym surową sól amonową laktamu kwasu 1-sulfometyleno-4- aminometyleno -5,5- dwumetylo -1- cyklopentanokarboksylowego o temperaturze topnienia 272 — 276° C (rozkład) przeniesiono do naczynia z wodą i ogrzano do wrzenia, co powodowało hydrolizę połączoną z wydzielaniem amoniaku. Ogrzewanie kontynuowano w ciągu kilkudziesięciu minut aż do całkowitego rozpuszczenia się osadu. Roztwór ten można połączyć z ekstraktem metanolem, lub korzystniej oczyszczać osobno, ze względu na jego większy stopień czystości.

Ekstrakt metanolem oraz roztwór po hydrolizie, zawierające sól amonową laktanu kwasu 1-sulfometyleno -4- hydroksymetyleno -5,5- dwumetylo -1-
55 -cyklopentanokarboksylowego, połączono razem i odparowano do sucha. Otrzymano surowy produkt z wydajnością 85% w postaci żółtawo-brunatnych, bardzo higroskopijnych kryształów o temperaturze topnienia 73 — 79° C. Substancję oczyszczono przez wytrącenie zanieczyszczeń acetonem. W tym celu sporządzono około 25% roztwór wodny surowego produktu i zadano czterokrotną objętością acetonu, co wywołało wytrącenie się brunatnych, smolistych
60

zanieczyszczeń, głównie pochodnej dwusulfonowej laktanu.

Po upływie około 2 godzin zlano lekko mętnawy roztwór z nad warstwy wydzielonych zanieczyszczeń, wygotowano go z węglem aktywnym, odsączono i przesącz odparowano do sucha. Tak oczyszczona sól amonowa laktanu kwasu 1-sulfometyleno -4- hydroksymetyleno -5,5- dwumetylo-1-
10 -cyklopentanokarboksylowego wykazywała temperaturę topnienia 87 — 91° C. Wydajność reakcji wynosiła około 60%. Po krystalizacji oczyszczonego związku z acetonitrylu jego temperatura topnienia wynosiła 122—124° C.

Oczyszczoną sól amonową laktanu rozpuszczono w możliwie niewielkiej ilości wody (około 25% roztwór) i zadano stężonym roztworem wodorotlenku sodowego w stosunku molowym 1 : 1,1, po czym ogrzano mieszaninę w temperaturze wrzenia do zaniku wydzielania się amoniaku. Po oziębieniu nadmiar wodorotlenku sodowego zobojętniono rozcieńczonym kwasem solnym i roztwór odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość ekstrahowano bezwodnym alkoholem i ekstrakt odparowano uzyskując sól sodową laktanu kwasu 1-sulfometyleno-4-hydroksymetyleno -5,5- dwumetylo -1-
20 cyklopentanokarboksylowego o temperaturze topnienia 294—296° C.

Przykład II. Po zsulfonowaniu i przegrupowaniu w sposób opisany jak w przykładzie I oziębioną mieszaninę po reakcyjną zobojętniono roztworem wodorotlenku sodowego do odczynu lekko alkalicznego, nadmiar wodorotlenku zobojętniono rozcieńczonym kwasem solnym i otrzymaną sól sodową laktanu kwasu 1-sulfometyleno-4-hydroksymetyleno -5,5- dwumetylo -1- cyklopentanokarboksylo-
30 węgłego wyodrębniono i oczyszczono w sposób opisany w przykładzie I dla soli amonowej.

Przykład III. Osad surowej soli amonowej laktamu kwasu 1-sulfometyleno -4- aminometyleno-5,5-dwumetylo -1- cyklopentanokarboksylowego otrzymany w sposób opisany jak w przykładzie I po przemyciu metanolem i wodą oraz po wysuszeniu rozpuszczono w zimnym stężonym kwasie solnym w temperaturze 0° C. Następnie roztwór oczyszczono węglem aktywnym i rozłożono otrzymany chlorowodorek przez rozcieńczenie roztworu zimną wodą z lodem, przy czym wytrąciła się sól amonowa laktamu kwasu 1-sulfometyleno -4- aminometyleno-5,5- dwumetylo -1- cyklopentanokarboksylowego o czystości około 100% o temperaturze topnienia 302—304° C (rozkład). Po odsączeniu i przemyciu do odczynu obojętnego produkt gotowano z wodą, a otrzymaną sól amonową laktanu kwasu 1-sulfometyleno -4- hydroksymetyleno -5,5- dwumetylo -1-
55 -cyklopentanokarboksylowego wydzielono przez odparowanie wody pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany produkt zawierał około 100% czystego związku.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania soli laktamu kwasu 1-sulfometyleno -4- aminometyleno -5,5- dwumetylo -1-
65 -cyklopentanokarboksylowego i/lub soli laktanu

kwasu 1-sulfometyleno -4- hydroksymetyleno -5,5-
 -dwumetylo -1- cyklopentanokarboksylowego, **znamienny tym**, że oksym kamfory poddaje się działaniu stężonego kwasu siarkowego, korzystnie o stężeniu 85—100%, w temperaturze 70—100° C korzystnie w temperaturze 80—85° C, mieszaninę reakcyjną zobojętnia się wodą amoniakalną, odsącza i przemywa nierozpuszczalną sól amonową laktamu kwasu 1-sulfometyleno -4- aminometyleno -5,5-
 -dwumetylo -1- cyklopentanokarboksylowego, którą ewentualnie bez oczyszczenia lub po oczyszczeniu przeprowadza się w inną sól za pomocą węglanów metali alkalicznych lub węglanów metali ziem alkalicznych, albo hydrolizuje się do soli amonowej laktonu kwasu 1-sulfometyleno -4- hydroksymetyleno -5,5- dwumetylo -1- cyklopentanokarboksylowego, przesącz odbarwia się za pomocą węgla aktywnego, odsącza i odparowuje do sucha, pozostałość ekstrahuje się bezwodnym alkoholem, rozpuszczalnik odparowuje, pozostałość rozpuszcza w wodzie i zadaje acetonem, po czym oddziela się wytrącone zanieczyszczenia, roztwór gotuje z węglem odbarwiającym, odsącza i odparowuje do sucha, a otrzymaną sól amonową laktonu kwasu 1-sulfometyleno -4- hydroksymetyleno -5,5- dwumetylo -1- cyklopentanokarboksylowego ewentualnie przeprowadza się za pomocą węglanu, tlenku, bądź wodorotlenku metalu w odpowiednią sól metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że surową sól amonową laktamu kwasu 1-sulfometyleno -4- aminometyleno -5,5- dwumetylo-1-cyklopentanokarboksylowego oczyszcza się przez przeprowadzenie wysuszonego związku w rozpuszczalny chlorowodorek za pomocą zimnego stężonego kwasu solnego, odbarwienie roztworu węglem aktywnym i rozcieńczenie go zimną wodą, przy czym wytrąca się czysta sól amonowa laktamu kwasu 1-sulfometyleno -4- aminometyleno -5,5- dwumetylo -1- cyklopentanokarboksylowego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę soli amonowej laktamu kwasu 1-sulfometyleno -4- aminometyleno -5,5- dwumetylo -1- cyklopentanokarboksylowego do soli amonowej laktonu kwasu 1-sulfometyleno -4-hydroksymetyleno-5,5- dwumetylo -1- cyklopentanokarboksylowego przeprowadza się przez gotowanie z wodą.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że mieszaninę poreakcyjną zobojętnia się wodorotlenkiem bądź tlenkiem metalu alkalicznego, lub metalu ziem alkalicznych, a następnie odsącza się osad siarczanów, po czym z przesączu wydziela się odpowiednią sól metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych laktonu kwasu 1-sulfometyleno -4- hydroksymetyleno -5,5- dwumetylo -1- cyklopentanokarboksylowego.