

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68242

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 23.VII.1970 (P. 142 231)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 8.X.1973

Kl. 12o,16

MKP C07c 103/30

CZYTELNIA

UKD Urząd Patentowy
1000 1000

Współtwórcy wynalazku: Witold Hahn, Tadeusz Zieliński, Jan Epsztajn
Właściciel patentu: Uniwersytet Łódzki, Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania N-podstawionych imidów kwasu cis-3,6-endometyleno-1, 2, 3, 6-czterowodoroftalowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-podstawionych imidów kwasu cis-3,6-endometyleno-1,2,3,6-czterowodoroftalowego o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza dowolny rodnik alkilowy jak na przykład metylowy, etylowy, lub rodnik aryłowy jak na przykład benzyłowy, fenylowy, o-chlorofenylowy, p-nitrofenylowy, p-tolilowy, p-metoksyfenylowy, p-karboksyfenylowy, p-hydroksyfenylowy, p-etoksyfenylowy, 2-pirydyłowy lub rodnik cykloheksylowy albo 2-tiazolilowy. Związki te wykazują działanie farmakologiczne i mogą znaleźć zastosowanie w lecznictwie jako leki psychotropowe i układu krążenia.

Dotychczas w literaturze znane są trzy sposoby wytwarzania omawianych związków. Według jednego z nich N-podstawione imidy kwasu cis-3,6-endometyleno-1,2,3,6-czterowodoroftalowego otrzymuje się na drodze cyklizacji mono- i dwuamidów odpowiedniego kwasu przez ogrzewanie ich w temperaturze 200—300°C w ciągu kilku godzin. Wadą tego sposobu jest rozkład w wysokiej temperaturze tworzącego się imidu, co w konsekwencji powoduje zanieczyszczenia i niską wydajność procesu. Według drugiego sposobu bezwodnik kwasu cis-3,6-endometyleno-1,2,3,6-czterowodoroftalowego ogrzewa się z dowolną pierwszorzędową alkilo- lub aryloaminą w środowisku wysokowrzących obojętnych rozpuszczalników, takich jak np. dioksan lub dwumetyloformamid, w ciągu kilku godzin. Jednakże proces w tych warunkach jest uciążliwy i wymaga stosowa-

2

nia kosztownych rozpuszczalników. Wreszcie według trzeciego sposobu sól metalu alkalicznego imidu kwasu cis-3,6-endometyleno-1,2,3,6-czterowodoroftalowego poddaje się reakcji z halogenkiem dowolnego alkilu lub aryłu w środowisku bezwodnych polarnych rozpuszczalników takich jak np. etanol lub aceton. Dużo kłopotów w tym sposobie sprawia otrzymywanie soli metali alkalicznych imidu kwasowego, które są nietrwałe i często higroskopijne, a poza tym konieczność stosowania bezwodnych rozpuszczalników polarnych. Niezależnie od tego alkaliczne środowisko reakcji często powoduje hydrolizę chlorowcowych pochodnych, a tym samym zanieczyszczanie produktu i zmniejszoną wydajność procesu.

Stwierdzono, że w przeciwieństwie do tych znanych sposobów można otrzymywać znacznie prościej i z wysoką wydajnością N-alkilo- lub N-aryloimidy kwasu cis-3,6-endometyleno-1,2,3,6-czterowodoroftalowego, jeżeli bezwodnik kwasu cis-3,6-endometyleno-1,2,3,6-czterowodoroftalowego poddaje się reakcji z dowolną pierwszorzędową alkilo- lub aryloaminą w środowisku lodowatego kwasu octowego. W tym celu do lodowatego kwasu octowego w nadmiarze wprowadza się pierwszorzędową alkilo- lub aryloaminę i oddestylowuje znajdującą się ewentualnie wodę w postaci mieszaniny z kwasem octowym do całkowitego usunięcia wody, a następnie do bezwodnego środowiska wprowadza się bezwodnik kwasu cis-3,6-endometyleno-1,2,3,6-cztero-

wodoroftalowego i masę reakcyjną ogrzewa w ciągu kilku godzin w temperaturze wrzenia środowiska reakcji. Następnie z masy poreakcyjnej oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem kwas octowy, a pozostałość oczyszcza na drodze krystalizacji lub chromatografii i krystalizacji. Zaletą sposobu według wynalazku jest stosowanie do procesu wodnych roztworów alkilo- lub aryloamin i łatwo dostępnego lodowatego kwasu octowego a także wysoka wydajność procesu.

Poniższy przykład wyjaśnia bliżej istotę wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Do 250 cm³ lodowatego kwasu octowego wprowadza się 17,7 g (0,11 mola) 20-procentowego roztworu etyloaminy i z powstałego roztworu oddestylowuje się mieszaninę wody i kwasu octowego aż do całkowitego usunięcia wody. Następnie do pozostałości wprowadza się 16,4 g (0,1 mola) bezwodnika kwasu cis-3,6-endometyleno-1,2,3,6-czterowodoroftalowego i masę reakcyjną ogrzewa do wrzenia w ciągu dwóch godzin. Po tym czasie z masy poreakcyjnej oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem kwas octowy a oleistą pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu z wodą w stosunku objętościowym 3:1, z dodatkiem węgla aktywnego. Uzyskuje się biały, krystaliczny N-etyloimid kwasu cis-3,6-endometyleno-1,2,3,6-czterowodoroftalowego o temperaturze topnienia 75—76°C z wydajnością 92 procent.

W taki sam sposób otrzymuje się inne alkilo- lub aryloimidy kwasu cis-3,6-endometyleno-1,2,3,6-czterowodoroftalowego. W przypadku stosowania do procesu amin bezwodnych nie jest wymagane osuszenie środowiska reakcji.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N-podstawionych imidów kwasu cis-3,6-endometyleno-1,2,3,6-czterowodoroftalowego o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza dowolny rodnik alkilowy, jak na przykład metylowy, etylowy lub rodnik arylowy jak na przykład benzyłowy, fenyłowy, o-chlorofenyłowy, p-nitrofenyłowy, p-tolilowy, p-metoksyfenyłowy, p-karboksyfenyłowy, p-hydroksyfenyłowy, p-etoksyfenyłowy, 2-pirydyłowy lub rodnik cykloheksyłowy albo 2-tiazolilowy przez reakcję odpowiedniej pierwszorzędowej alkilo- lub aryloaminy w środowisku rozpuszczalnika organicznego, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku kwasu octowego lodowatego w temperaturze wrzenia masy reakcyjnej w ciągu 1—3 godzin, po czym oddestylowuje się kwas octowy, a pozostałość oczyszcza przez krystalizację lub na drodze chromatografii i krystalizacji.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku stosowania wodnego roztworu aminy, do aminy wprowadza się kwas octowy lodowaty i oddestylowuje mieszaninę wody i kwasu octowego aż do całkowitego usunięcia wody, po czym do pozostałości wprowadza się bezwodnik kwasu cis-3,6-endometyleno-1,2,3,6-czterowodoroftalowego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na 1 mol bezwodnika kwasu cis-3,6-endometyleno-1,2,3,6-czterowodoroftalowego stosuje się około 1,1 mola dowolnej pierwszorzędowej alkilo- lub aryloaminy.

