



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 900802

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 11.05.79 (21) 2765150/23-04

(23) Приоритет - (32) 12.05.78

(31) 5237/78 (33) Швейцария

Опубликовано 23.01.82. Бюллетень №3

Дата опубликования описания 23.01.82

(51) М. Кл.³

С 07 С 121/46
С 07 С 120/00

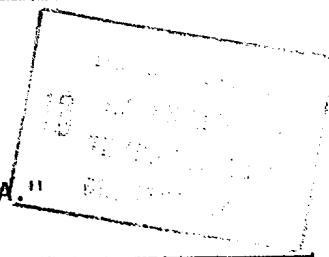
(53) УДК 547.239.
.07(088.8)

(72) Автор
изобретения

Иностранец
Франьо Кайфез
(СФРЮ)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"КРК Компания ди Ричерка Кимика С.А."
(Швейцария)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭТИЛЕНИМИНО-ЦИАНО- -АЗОМЕТИНОВ

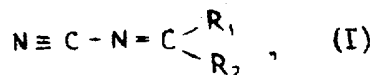
1

Изобретение относится к способу получения этиленимино-циано-азометиннов, которые могут найти применение в качестве полупродуктов в синтезе фармакологически активных соединений, в частности противогистаминных средств, блокирующих H_2 -рецепторы.

Известна реакция взаимодействия простых тиоэфиров с аминами при нагревании с получением соответствующих иминов [1].

Цель изобретения - разработка способа получения новых азометиннов, содержащих в фрагменте молекулы циано-, этилениминогруппу.

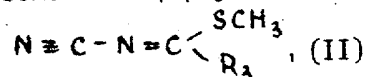
Поставленная цель достигается способом получения этиленимино-циано-азометиннов общей формулы



где R_1 - этилениминогруппа;
 R_2 - алкиламино-, диалкиламино-
группа,

2

причем алкил содержит 1-4 атомов углерода, путем взаимодействия этиленимина с азометином формулы



где R_3 - тиометил или низшая алкил-аминогруппа, в присутствии $AgNO_3$ при температуре от -10 до $25^\circ C$.

Предпочтительно процесс вести в присутствии основания, а также при добавлении этиленимина к суспензии азометина в ацетонитриле.

Исходные и целевые продукты данного процесса чувствительны к температуре, поэтому температуру поддерживают в пределах от -10 до $25^\circ C$.

При более низкой температуре процесс идет медленно, при более высокой образуются нежелательные побочные продукты, которые снижают выход и затрудняют очистку целевого продукта.

Лучше результаты получают, если процесс ведут в инертной атмосфере,

25

например в атмосфере непрерывного тока азота.

Соединения общей формулы I являются полезными для синтеза фармакологически активных соединений, в частности противогистаминных средств, блокирующих H_2 -рецепторы.

Пример 1. N-Циано-метилтио-2¹-тиометилэтиламино-азометин.

20 г (0,136 ммоль) N-циано-бис-тио-метил-азометина растворяют в 250 мл 99,8%-ного этанола и в течение 15 мин при перемешивании и охлаждении льдом прибавляют по каплям 7,1 мл (5,85 г 0,136 ммоль) этиленимиона. После 1 ч перемешивания отфильтровывают на нутч-фильтре осадок и промывают небольшим количеством этанола. После частичного выпаривания маточного раствора получают еще некоторое количество продукта. Общий выход: 14,8 г (57,6% теоретического). Т. пл. 127-129°C.

После перекристаллизации из горячего этанола получают аналитически чистую пробу.

Т. пл. 129-130°C, ИК (KBr): 3245 (NH), 2160 (CN), 1540 (C=N); ЯМР (CDCl₃) δ, ч/мл: 2,15 (s, 3H-SCH₃ на этиленовом радикале), 2,58 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 3,63 (g, 2H), 7,0-7,5 (s, 1H-NH).

Вычислено, %: C 38,06 H 5,86 N 22,20.

$C_6H_{11}N_3S_2$ (189,30)

Найдено, %: C 38,33 H 5,93 N 22,00

Пример 2. N-Циано-метиламино-этиленимино-азометин.

1,29 г (10 ммоль) N-циано-метиламино-метилтио-азометина прибавляют к 100 мл ацетонитрила и охлаждают полученную суспензию до -10°C. После этого вводят последовательно сначала по каплям 5,0 мл NaOH (10,0 ммоль), а затем 5,0 мл этиленимиона. Образуется прозрачный раствор, к которому в течение 5-10 мин при интенсивном перемешивании добавляют по каплям раствор из 1,699 г (10,0 ммоль) AgNO₃ и 15 мл ацетонитрила. Вскоре начинается выделяться желтый осадок метилмеркаптида серебра. В течение 2 ч раствор перемешивают при постепенном повышении температуры до 0°C и затем еще 2 ч при комнатной температуре. После этого осевшую соль серебра отфильтровывают, фильтрат концентрируют до небольшого объема и охлаждают.

Продукт кристаллизуется в виде бесцветных призмочек. Т.пл. 123-124°C, Pf = 0,5 в смеси из ледяной уксусной кислоты-ацетона (5:2); ИК (KBr): 3250, 2160, 1595, 1545, 1410, 1380, 1372, 1275, 1190, 1155, 1060, 925 см⁻¹; ЯМР (DMSO-d₆) δ, ч/мл: 2,32 (s, 4H), 2,68 (s3H), 7,8-8,2 (широкий s, 1H). Вычислено, %: C 48,37 H 6,49 N 45,14.

$C_5H_8N_4$ (124,15).

Найдено, %: C 49,00 H 6,52 N 45,22.

Пример 3. N-Циано-бис-этиленимино-азометин.

Работают по примеру 2, однако исходят из N-циано-бис-метилтио-азометина и удвоенного молярного количества этиленимиона, AgNO₃ и 6N NaOH. Получают чистый продукт с т.пл. 92-94°C после хроматографии на силикагеле с ледяной уксусной кислотой в качестве элюэнта.

ИК (KBr): 2165 (CN), 1588 (C=N); ЯМР (DMSO-d₆) δ, ч/мл 2,29 (s, 8H).

Вычислено, %: C 52,92 H 5,92 N 41,15.

$C_6H_8N_4$ (136,16).

Найдено, %: C 53,09 H 5,66 N 41,27.

Пример 4. N-Циано-метиламино-этиленимино-азометин.

В раствор N-циано-диметиламино-тиометил-азометина (2,50 г, 17,5 ммоль), этиленимиона (0,90 г, 21 ммоль), NaOH (0,7 г, 17,5 ммоль) в воде (50 мл) добавляют по каплям раствор AgNO₃ (3,40 г, 20 ммоль в 10 мл воды). Сразу образуется осадок желтого цвета, полученный шлам перемешивают в течение 72 ч при температуре окружающей среды. Затем осадок фильтруют, фильтрат выпаривают и остаток разделяют хроматографическим образом на силикагеле этиленацетатом-ацетоном (8:2) в качестве элюирующей смеси. Получают 0,72 г (30%) чистого соединения с т.пл. 45-46°C.

ИК (KBr) 2150, 1570, 1180, 960 см⁻¹; ЯМР (MeOH-d₄) δ ч/мл: 2,55 (s, 6H2-CH₃), 2,9-3,2 (широкий s, 4H 2-CH₂).

Вычислено, %: C 52,15 H 7,29 N 40,55.

$C_6H_{10}N_4$

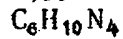
Найдено, %: C 52,10 H 7,23 N 40,83.

Пример 5. N-Циано-этиламино-этиленимино-азометин.

В раствор N-циано-этиламино-тиометил-азометина (3,58 г, 25 ммоль), этиленимины (1,12 г, 26 ммоль) и NaOH (1,0 г, 25 ммоль) в воде (100 мл) добавляют раствор AgNO₃ (4,41 г, 26 ммоль) в воде (10 мл) при комнатной температуре в течение часа. По истечении 10 ч с перемешиванием при 25°C осадок желтого цвета AgSCH₃ отфильтровывают и водный раствор выпаривают досуха. Остаток растворяют в этилацетате (70 мл), промывают водой (2x30 мл) и высушивают (Na₂SO₄), а затем выпаривают до начала кристаллизации. Получают чистое соединение азометина с выходом 81%. Т. пл. 95-96°C.

ИК (KBr): 3270, 2160, 1600, 1550, 1100 см⁻¹; ЯМР (DMSO-d₆) δ ч/мил: 2,14 (широкий S, 4H), 1,44 (t, 3H), 2,75 (m, 2H), 7,5-7,9 (широкий S, 1H).

Вычислено, %: C 52,15 H 7,23 N 40,55.



Найдено, %: C 52,10 H 7,33 N 40,51

Пример 6. N-Циано-изопропиламино-этиленимино-азометин.

В раствор N-циано-изопропиламино-тиометил-азометина (3,14 г, 20 ммоль), этиленимины (0,90 г, 21 ммоль) и триэтиламина (2,02 г, 20 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляют по каплям раствор AgNO₃ (3,40 г, 20 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при комнатной температуре в течение часа. Реакцию проводят при 25°C в течение 10 ч с перемешиванием. Во время этого периода качественно выделяют AgSCH₃, собирают его в фильтре и органический раствор выпаривают досуха. Ос-

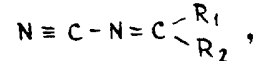
таток растворяют в этилацетате (50 мл), промывают водой, высушивают на Na₂SO₄ и выпаривают с получением выхода 75% (2,28 г) маслянистого соединения азометина. Т. пл. 153°C. ИК (пленка): 3220, 2160, 1597, 1425, 1380, 1225, 1040, 950 см⁻¹.

Вычислено, %: C 55,23 H 7,94 N 36,81.

Найдено, %: C 55,31 H 7,94 N 36,77.

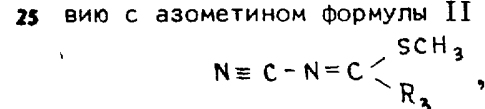
Формула изобретения

15 1. Способ получения этиленимино-циано-азометинов общей формулы I



где R₁ - этилениминогруппа;

20 R₂ - алкиламино-, диалкиламино-группа, причем алкил содержит 1-4 атомов углерода, отличающийся тем, что, этиленимин подвергают взаимодействию с азометином формулы II



30 где R₃ - тиометил или низшая алкиламиногруппа, в присутствии AgNO₃ при температуре от -10 до +25°C.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что этиленимин добавляют к суспензии азометина в ацетонитриле.

35 3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что процесс ведут в присутствии основания.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

40 1. Бюлер Н. и Пирсон Д. "Органические синтезы": М., "Мир", 1973, ч. 1, с. 515-516.

Составитель М. Меркулова

Редактор В. Иванова

Техред А. Бабинец

Корректор С. Шекмар

Заказ 12217/76

Тираж 447

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4