

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 103705

**Patent dodatkowy
do patentu _____**

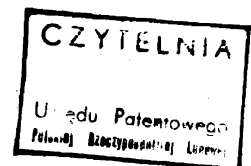
Zgłoszono: 03.03.77 (P. 196409)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 19.06.78

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1979

**Int. Cl.² C07C 103/88
//C07D 207/02**



Twórca wynalazku: Zdzisław Bruszewski

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk, Zakład Doświadczalny „Chemipan”,
Instytutu Chemii Fizycznej i Instytutu Chemii Organicznej,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania N-podstawionych pochodnych imidów kwasów arylobursztynowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-podstawionych pochodnych imidów kwasów arylobursztynowych o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkoksylową, hydroksylową, aminową, nitrową lub rodnik alkilowy, a R oznacza rodnik alkilowy, fenyłowy, toliłowy, naftyłowy, pirydylowy lub hydroksyalkilowy. Pochodne te mają własności antykonwulsyjne, w związku czym znajdują zastosowanie w leczeniu jako środki przeciwepileptyczne, szczególnie w przypadku padaczki „petit mal”.

Według znanego sposobu otrzymywania N-podstawionych pochodnych imidów kwasów arylobursztynowych wytwarza się najpierw sól kwasu arylobursztynowego i odpowiedniej aminy pierwszorzędowej, którą następnie poddaje się termicznemu rozkładowi. Ten dwuetapowy sposób obarczony jest jednak wieloma niedogodnościami technologicznymi, utrudniającymi stosowanie go w skali przemysłowej.

Proces otrzymywania soli kwasów arylobursztynowych i amin pierwszorzędowych prowadzi się bowiem w środowisku łatwopalnego i wybuchowego eteru etylowego, a termiczny rozkład soli wymaga stosowanie wysokich temperatur, powyżej 200°C. Otrzymany w tych warunkach produkt stanowi twardą, zbitą masę trudną do wydobycia z reaktora po reakcji, co w warunkach produkcji w dużej skali przemysłowej jest poważnym problemem technicznym. Ponadto otrzymywane znaną metodą imidy są silnie zanieczyszczone smolistymi produktami rozkładu termicznego substratów, co powoduje konieczność stosowania pracochłonnych i kosztownych metod oczyszczania i w rezultacie prowadzi do znacznego obniżenia wydajności. Wydajność w znanym procesie nie przekracza 40%.

Celem wynalazku było opracowanie jednoetapowej, łatwej technologicznie metody wytwarzania N-podstawionych pochodnych imidów kwasów arylobursztynowych, pozwalającej na otrzymywanie produktów o wysokiej czystości i z wysokimi wydajnościami.

Według wynalazku sposób wytwarzania N-podstawionych pochodnych imidów kwasów arylobursztynowych o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkoksylową, hydroksylową,

aminową, nitrową lub rodnik alkilowy, a R oznacza rodnik alkilowy, fenyłowy, toliłowy, naftyłowy, pirydyłowy lub hydroksyalkilowy polega na tym, że pochodne kwasu o wzorze ogólnym 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie ogrzewa się do wrzenia w środowisku kwasu octowego z aminą o ogólnym wzorze RNH_2 , w którym R ma wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci jej chlorowodoru z jednoczesnym usuwaniem powstającej w czasie reakcji wody.

Dzięki zastosowaniu środowiska kwasu octowego, obniża się znacznie temperaturę reakcji, co powoduje, że otrzymywane imidy są wolne od smolistych produktów rozkładu.

Według wynalazku produkt reakcji wyodrębnia się przez rozcieńczenie mieszaniny reakcyjnej wodą i pozostawienie do krystalizacji. Po odsączeniu osadu, przemyciu wodą i wysuszeniu otrzymuje się od razu produkty o wysokiej czystości i z wydajnościami rzędu 90% wydajności teoretycznej. Strukturę i stopień czystości wytwarzanych sposobem według wynalazku N-podstawionych pochodnych imidów kwasów arylobursztynowych potwierdzono za pomocą spektroskopii masowej.

Podstawową zaletą sposobu według wynalazku jest jej jednoetapowość. Ponadto unika się konieczności dodatkowego oczyszczania produktu, dzięki czemu proces technologiczny jest bardzo prosty.

Dodatkową zaletą sposobu jest znaczne zwiększenie wydajności reakcji, w porównaniu z metodą znaną.

Przykład I. Do energicznie mieszanego roztworu 273 g (1 mol) kwasu m-bromofenylobursztynowego i 67,5 g (1 mol) chlorowodoru metyloaminy w 500 ml lodowatego kwasu octowego dodaje się porcjami 53 g (0,5 mola) bezwodnego węgla sodowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 6 godzin z jednoczesnym oddestylowywaniem powstającej w czasie reakcji wody. Następnie utrzymując wrzenie wkrapla się 1000 ml wody i po wyłączeniu ogrzewania pozostawia się do krystalizacji. Wykryształowany produkt odsącza się, przemycia wodą i suszy. Otrzymuje się N-metyloimid kwasu m-bromofenylobursztynowego o temperaturze topnienia $87-88^{\circ}C$ z wydajnością 93%.

Przykład II. Postępując w sposób analogiczny jak w przykładzie I przez działanie na kwas p-bromofenylobursztynowy chlorowodorkiem metyloaminy, otrzymuje się N-metyloimid kwasu p-bromofenylobursztynowego o temperaturze topnienia $109-111^{\circ}C$ z wydajnością 89%.

Przykład III. Postępując w sposób analogiczny jak w przykładzie I przez działanie chlorowodorkiem metaloaminy na kwas p-fluorofenylobursztynowy otrzymuje się N-metyloimid kwasu p-fluorofenylobursztynowego o temperaturze topnienia $110-112^{\circ}C$ z wydajnością 88%.

Przykład IV. Postępując w sposób analogiczny jak w przykładzie I przez działanie na kwas o-hydroksyfenylobursztynowy chlorowodorkiem metyloaminy otrzymuje się N-metyloimid kwasu o-hydroksyfenylobursztynowego o temperaturze topnienia $136-9^{\circ}C$ z wydajnością 87%.

Przykład V. Postępując w sposób analogiczny jak w przykładzie I przez działanie chlorowodorkiem metyloaminy na kwas p-tolilobursztynowy otrzymuje się N-metyloimid kwasu p-tolilobursztynowego o temperaturze topnienia $103-105^{\circ}C$ z wydajnością 90%.

Przykład VI. Postępując analogicznie jak w przykładzie I przez działanie chlorowodorkiem metyloaminy na kwas p-etoksyfenylobursztynowy otrzymano N-metyloimid kwasu p-etoksyfenylobursztynowego o temperaturze topnienia $138-140^{\circ}C$ z wydajnością 92%.

Przykład VII. Postępując analogicznie jak w przykładzie I przez działanie chlorowodorkiem metyloaminy na kwas fenylobursztynowy otrzymano N-metyloimid kwasu fenylobursztynowego o temperaturze topnienia $70-73^{\circ}C$ z wydajnością 84%.

Przykład VIII. Do chłodzonego roztworu 194 g (1 mol) kwasu fenylobursztynowego w 200 ml lodowatego kwasu octowego wkrapla się przy mieszaniu 45 g (1 mol) oziębionej poniżej $10^{\circ}C$ etyloaminy. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej w czasie wkraplania utrzymuje się w pobliżu $0^{\circ}C$. Po zakończeniu wkraplania roztwór ogrzewa się do wrzenia w ciągu 4 godzin z jednoczesnym oddestylowywaniem tworzącej się podczas reakcji wody. Mieszaninę reakcyjną po ochłodzeniu do temperatury pokojowej rozcieńcza się 750 ml wody. Wydzielony w postaci oleistej cieczy N-etyloimid kwasu fenylobursztynowego destyluje się zbierając frakcję wrzącą w temperaturze $140-145^{\circ}C$, przy 1,5 mm Hg. Wydajność produktu 77%.

Przykład IX. Postępując analogicznie jak w przykładzie VIII przez działanie etyloaminą na kwas m-bromofenylobursztynowy otrzymuje się N-etyloimid kwasu m-bromofenylobursztynowego z wydajnością 84%. Temperatura wrzenia $153-158^{\circ}C$ przy 0,1 mm Hg.

Przykład X. Postępując w sposób analogiczny jak w przykładzie VIII przez działanie na kwas p-chlorofenylobursztynowy alliloaminą otrzymuje się z wydajnością 60% N-alliloimid kwasu p-chlorofenylobursztynowego. Ciekły początkowo produkt krystalizuje po kilku dniach. Temperatura topnienia $61-65^{\circ}C$.

Przykład XI. Postępując analogicznie jak w przykładzie VIII przez działanie etanoloaminą na kwas fenylobursztynowy otrzymuje się N-2-hydroksyetyloimid kwasu fenylobursztynowego z wydajnością 58%. Temperatura wrzenia $178-183^{\circ}C$ przy 0,2 mm Hg.

Przykład XII. Roztwór 212 g (1 mol) kwasu p-fluorofenylobursztynowego i 101 g (1 mol) n-heksyloaminy w 300 ml lodowatego kwasu octowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 6 godzin z jednoczesnym oddestylowywaniem tworzącej się w czasie reakcji wody. Po zakończeniu ogrzewania oddestylowuje się pod próżnią nadmiar kwasu octowego. Do pozostałości dodaje się 100 ml chlorku metylenu, miesza i po oziębieniu w lodzie, odsącza się krystaliczny produkt. Otrzymuje się N-n-heksyloimid kwasu p-fluorofenylobursztynowego z wydajnością 85%. Temperatura topnienia 26–29°C.

Przykład XIII. Postępując w sposób analogiczny jak w przykładzie XII przez działanie na kwas p-bromofenylobursztynowy n-amyoaminą, otrzymuje się N-n-amyoimid kwasu p-bromofenylobursztynowego o temperaturze topnienia 54–56°C z wydajnością 80%.

Przykład XIV. Do roztworu 273 g (1 mol) kwasu m-bromofenylobursztynowego i 94 g (1 mol) 2-aminopirydyny w 500 ml lodowatego kwasu octowego, dodaje się 50 ml toluenu i ogrzewa do wrzenia w ciągu 6 godzin, z jednoczesnym azeotropowaniem wydzielającej się w czasie reakcji wody. Po zakończeniu azeotropowania mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się wodą i oddestylowuje toluen. Z pozostałości po ochłodzeniu wykrystalizowuje N-2-pirydyloimid kwasu m-bromofenylobursztynowego, który po odsączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu ma temperaturę topnienia 154–157°C. Wydajność 86%.

Przykład XV. Postępując analogicznie jak w przykładzie XIV przez działanie 2-naftyloaminą na kwas m-bromofenylobursztynowy, otrzymuje się N-2-naftyloimid kwasu m-bromofenylobursztynowego o temperaturze topnienia 179–181°C z wydajnością 73%.

Przykład XVI. Postępując w sposób analogiczny jak w przykładzie XIV, przez działanie p-bromoaniliną na kwas m-bromofenylobursztynowy, otrzymuje się N-p-bromofenyloimid kwasu m-bromofenylobursztynowego o temperaturze topnienia 151–154°C z wydajnością 87%.

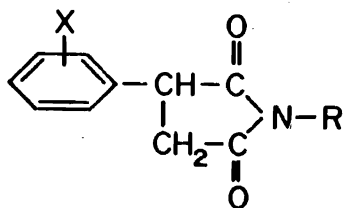
Przykład XVII. Postępując analogicznie jak w przykładzie XIV przez działanie p-nitroaniliną na kwas m-bromofenylobursztynowy otrzymano N-p-nitrofenyloimid kwasu m-bromofenylobursztynowego o temperaturze topnienia 177–179°C z wydajnością 87%.

Przykład XVIII. Postępując analogicznie jak w przykładzie XIV przez działanie p-toluidyną na kwas m-bromofenylobursztynowy otrzymuje się N-p-toliloimid kwasu m-bromofenylobursztynowego o temperaturze topnienia 147–149°C z wydajnością 90%.

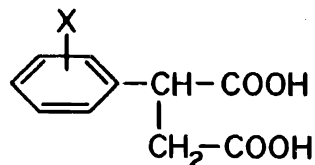
Przykład XIX. Postępując analogicznie jak w przykładzie XIV przez działanie aniliną na kwas p-aminofenylobursztynowy otrzymano N-fenyloimid kwasu p-aminofenylobursztynowego o temperaturze topnienia 93–95°C z wydajnością 82%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania N-podstawionych pochodnych imidów kwasów arylobursztynowych o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkoksylową, hydroksylową, aminową, nitrową lub rodnik alkilowy, a R oznacza rodnik alkilowy, fenyłowy, toliłowy, naftyłowy, pirydyłowy lub hydroksyalkilowy, z n a m i e n n y t y m, że pochodne kwasu o wzorze ogólnym 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie ogrzewa się do wrzenia w środowisku kwasu octowego z aminą o wzorze ogólnym RNH_2 , w którym R ma wyżej podane znaczenie ewentualnie w postaci jej chlorowodoru z jednoczesnym usuwaniem wody, po czym wyodrębnia się produkt reakcji przez rozcieńczenie mieszaniny reakcyjnej wodą.



Wzór 1



Wzór 2