

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69 510

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,2

Zgłoszono: 31.X.1968 (P 129 842)

Pierwszeństwo: 03.XI.1967 Szwajcaria

MKP C07d 27/40

Opublikowano: 05.04.1974

Właściciel patentu: Agripat S.A., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych nitryli kwasu 3-(3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-aminopropionowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych nitryli kwasu 3-(3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-aminopropionowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają rodniki alkilowe o 1—5 atomach węgla, rodniki benzytowe lub allilowe, albo też R_1 i R_2 razem z sąsiednim atomem azotu tworzą rodnik piroolidynowy, piperidynowy, morfolinowy lub N-metylopiperazynowy, R_3 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, benzytowy lub dwuetyloaminometyłowy, piperidynometyłowy lub acetyłowy, a R_4 , R_5 , R_6 i R_7 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowca, grupy nitrowe lub grupy metoksyłowe.

Sposobem według wynalazku, związki o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję pochodnej izatyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 , R_4 , R_5 , R_6 i R_7 mają wyżej podane znaczenie, z nitrylem kwasu mlekowego o wzorze $CH_3-CHOH-CN$ i z drugorzędową aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Reakcję tę prowadzi się przy użyciu zasadniczo równocząsteczkowych ilości reagentów, w temperaturze 0—50°C; korzystnie w temperaturze 10—30°C, ewentualnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika.

Podstawniki R_1 i R_2 w związkach o wzorze 3 dobiera się tak, aby drugorzędowa amina o wzorze 3 miała zasadowość, odpowiednią do reakcji z innymi składnikami reakcji.

W celu uniknięcia niepożądanych reakcji ubocznych, przy stosowaniu sposobu według wynalazku

2

korzystnie jest, aby poszczególne reagenty znajdowały się w mieszaninie reakcyjnej w ilościach zasadniczo równocząsteczkowych, to znaczy, że dopuszczalny jest tylko niewielki nadmiar jednego składnika. Reakcja przebiega niekiedy egzotermicznie, a w innych przypadkach przyspiesza się jej przebieg przez lekkie ogrzanie. Zależy to w dużej mierze od rodzaju użytej aminy drugorzędowej o wzorze 3. Tak na przykład przy użyciu niższych amin alifatycznych reakcja jest silnie egzotermiczna, natomiast w przypadku amin aralifatycznych lub aromatycznych konieczne jest lekkie ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej.

Jako rozpuszczalniki lub rozcieńczalniki korzystnie stosuje się takie, które nie reagują z poszczególnymi składnikami reakcji, na przykład węglowodory, chlorowcowane węglowodory, alifatyczne i aromatyczne, ketony alifatyczne o 4—8 atomach węgla, amidy, etery i związki z grupami eterowymi, alkohole, estry itp., jak również wodę lub mieszaniny wymienionych rozpuszczalników, ewentualnie mieszaniny z wodą. Ze względu na lepszą zdolność rozpuszczania związków wyjściowych, zwłaszcza izatyn o wzorze 2, korzystnie jest stosować rozpuszczalniki polarne.

Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie nowej klasy związków, będących nitrylami kwasu indolinylaminopropionowego, które mogą służyć jako produkty pośrednie do wytwarzania pochodnych 3-indoliloalaniny. Proces według wyna-

lazu prowadzi się w jednym naczyniu reakcyjnym, co też jest bardzo korzystne. Związki o wzorze 1 otrzymuje się z wydajnością, wynoszącą 50—95% wydajności teoretycznej, a czystość ich jest wysoka. W przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym jeden z symboli R_4 , R_5 , R_6 i R_7 oznacza grupę nitrową, a R_3 oznacza atom wodoru, wydajność jest nieco niższa, ale można ją podwyższyć, jeżeli najpierw acyluje się odpowiednią nitroizatynę znanymi metodami i następnie odszczepia resztę acylową. Związki o wzorze 1 są związkami krystalicznymi lub stają się nimi po przekrystalizowaniu. Są one trwałe i dobrze rozpuszczalne w organicznych rozpuszczalnikach.

Reakcje pochodnych izatyny o ogólnym wzorze 2, podobnie do reakcji, zachodzącej w procesie według wynalazku, nie są znane z literatury. W wyniku reakcji izatyny z aldehydem octowym, aminą pierwszorzędową, drugorzędową lub amoniakiem oraz z wodnym roztworem kwasu cyjanowodorowego otrzymuje się produkty kondensacji, które trudno jest zidentyfikować. Jest przeto faktem nieoczekiwanym, że wychodząc z laktonitrylu o wzorze $CH_3-CHOH-CN$ i drugorzędowej aminy, otrzymuje się zgodnie z wynalazkiem nitryle kwasu indolinyloaminopropionowego.

Pochodne izatyny o wzorze 2, stosowane w procesie według wynalazku jako materiały wyjściowe, są związkami znanymi lub można je wytwarzać znanymi sposobami, na przykład metodą E. Giovannini i in., *Helv. chim. acta*, **31**, 1381—1391 (1948). Nie są natomiast znane pochodne acyloksykarbamioizatyny i mono- lub dwupodstawione przy azocie karbamioizatyny. Pierwsze z nich wytwarza się przez acylowanie odpowiednich hydroksyizatyn podaną wyżej metodą E. Giovannini i in., zaś drugie wytwarza się z odpowiednich estrów przez reakcję z amoniakiem, pierwszorzędowymi lub drugorzędowymi aminami, lub przez częściowe zmydlenie odpowiedniej cyjanoizatyny (E. Giovannini i in., *Helv. chim. acta* **31**, 1392—1396 (1948)).

Nitryle kwasu indolinyloaminopropionowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 nie oznacza atomu wodoru, otrzymuje się również w ten sposób, że izatynę o wzorze 2, w którym R_3 oznacza atom wodoru, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z nitrylem kwasu mlekowego i drugorzędową aminą o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, po czym w otrzymanym produkcie wymienia się atom wodoru na odpowiedni podstawnik R_3 . W tym celu stosuje się na przykład środki alkilujące, takie, jak halogenki alkilowe, siarczany dwualkilowe, estry kwasu toluenosulfonowego itp. jak również środki acylujące, na przykład halogenki alifatycznych lub aromatycznych kwasów karbonowych.

Przykład I. 161 g 1-metyloizatyny miesza się z 1 litrem metanolu i otrzymaną zawiesinę traktuje 75 g 96% nitrylu kwasu mlekowego i 200 g dwubenzylaminy, mieszając w temperaturze 20—25°C w ciągu 48 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury 10°C odsąca się osad i przekrystalizowuje go z estru etylowego kwasu octowego. Otrzymany nitryl kwasu 3-(1'-metylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwubenzylaminopropionowego topnieje

w temperaturze 164—165°C. Wydajność wynosi 60% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 32,2 g 1-metyloizatyny miesza się 200 ml metanolu i otrzymaną zawiesinę traktuje 15 g 95% nitrylu kwasu mlekowego i 22 g dwupropylaminy, mieszając w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Odsączony osad suszy się i przekrystalizowuje z estru etylowego kwasu octowego. Otrzymany nitryl kwasu 3-(1'-metylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwu-n-propylaminopropionowego topnieje w temperaturze 104—105°C. Wydajność wynosi 84% wydajności teoretycznej.

Postępując w sposób opisany w przykładzie I i II, i stosując równocząsteczkowe ilości odpowiedniej pochodnej izatyny, nitrylu kwasu mlekowego i odpowiedniej aminy drugorzędowej otrzymuje się nitryle wymienione w poniższej tablicy, w której podano również temperaturę topnienia otrzymanych związków oraz wydajność procesu w stosunku do wydajności teoretycznej.

Nr	Związek	Temperatura topnienia	Wydajność
1	2	3	4
1	nitryl kwasu 3-(3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwuetyloaminopropionowego	124—125°C	95%
2	nitryl kwasu 3-(3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-piperidynopropionowego	166—167°C	95%
3	nitryl kwasu 3-(3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-pirolidynopropionowego	139—142°C	80%
4	nitryl kwasu 3-(5'-chloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwuetyloaminopropionowego	135°C	82%
5	nitryl kwasu 3-(5',7'-dwubromo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwuetyloaminopropionowego	145—146°C	88%
6	nitryl kwasu 3-(5'-chloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwubenzylaminopropionowego	166°C	50%
7	nitryl kwasu 3-(3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwubenzylaminopropionowego	150°C	50%
8	nitryl kwasu 3-(1'-piperidynometylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwuetyloaminopropionowego	94—96°C	81%

dalszy ciąg tablicy

1	2	3	4
9	nitryl kwasu 3-(5',7'-dwubromo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwubenzylaminopropionowego	157—158°C	55%
16	nitryl kwasu 3-(1'-dwuetyloaminometylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwuetyloaminopropionowego	88—90°C	80%
11	nitryl kwasu 3-(1'-metylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwuetyloaminopropionowego	101—105°C	65%
12	nitryl kwasu 3-(1'-metylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwubenzylaminopropionowego	164—165°C	55%
13	nitryl kwasu 3-(3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwumetyloaminopropionowego	120—122°C	90%
14	nitryl kwasu 3-(5',7'-dwubromo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-piperydynopropionowego	175—176°C	60%
15	nitryl kwasu 3-(3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-morfolinopropionowego	189—190°C	75%
16	nitryl kwasu 3-(5',7'-dwuchloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-piperydynopropionowego	180°C	58%
17	nitryl kwasu 3-(1'-metylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwualliloaminopropionowego	138—139°C	68%
18	nitryl kwasu 3-(3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwu-n-pentylaminopropionowego	111—112°C	85%
19	nitryl kwasu 3-(1'-metylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwu-n-pentylaminopropionowego	107—103°C	70%
20	nitryl kwasu 3-(1'-metylo-5'-nitro-3'-hydro-		

dalszy ciąg tablicy

1	2	3	4
5	ksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwumetyloaminopropionowego	154°C	60%
21	nitryl kwasu 3-(5'-bromo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-piperydynopropionowego	160—161°C	55%
22	nitryl kwasu 3-(1'-metylo-5'-nitro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-piperydynopropionowego	160°C	60%
23	nitryl kwasu 3-(3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-(4"-metylopiperazyno)-propionowego	180°C	75%
24	nitryl kwasu 3-(1'-metylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-(4"-metylopiperazyno)-propionowego	168°C	50%
25	nitryl kwasu 3-(3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-metylobenzylaminopropionowego	117—119°C	50%
26	nitryl kwasu 3-(1'-metylo-5'-metoksy-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwubenzylaminopropionowego	170—172°C	53%
27	nitryl kwasu 3-(1'-metylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-piperydynopropionowego	156—158°C	75%
28	nitryl kwasu 3-(1'-dwumetyloaminometylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwubenzylaminopropionowego	72—75°C	60%
29	nitryl kwasu 3-(1'-metylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-morfolinopropionowego	173—174°C	63%
30	nitryl kwasu 3-(1'-benzyl-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwuetyloaminopropionowego	114—115°C	50%
31	nitryl kwasu 3-(3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwu-n-pro-		

dalszy ciąg tablicy

1	2	3	4
	pyloaminopropionowego	125—126°C	85%
32	nitryl kwasu 3-(1'-benzylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-morfolinopropionowego	185—187°C	55%
33	nitryl kwasu 3-(5',7'-dwuchloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwuetyloaminopropionowego	206—208°C	70%
34	nitryl kwasu 3-(3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwubutyloaminopropionowego	115°C	61%
35	nitryl kwasu 3-(1'-metylo-5'-nitro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-morfolinopropionowego	185—186°C	58%
36	nitryl kwasu 3-(1'-metylo-2'-hydroksyindolinon-2'-ylo)-2-dwu-n-butyloaminopropionowego	145—146°C	86%
37	nitryl kwasu 3-(1'-metylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwumetyloaminopropionowego	140°C	91%
38	nitryl kwasu 3-(5'-bromo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwumetyloaminopropionowego	150°C	75%
39	nitryl kwasu 3-(5',7'-dwubromo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo)-2-dwumetyloaminopropionowego	168°C	50%
40	nitryl kwasu 3-(5'-bromo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwuetyloaminopropionowego	134—135°C	58%
41	nitryl kwasu 3-(1'-piperidynometylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-piperidynopropionowego	146—148°C	65%
42	nitryl kwasu 3-(5'-chloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-7')-2-piperidynopropionowego	165°C	82%

dalszy ciąg tablicy

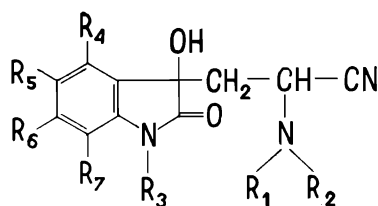
1	2	3	4
5	43 nitryl kwasu 3-(5'-chloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwumetyloaminopropionowego	156°C	65%
10	44 nitryl kwasu 3-(5'-chloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-morfolinopropionowego	178°C	65%
15	45 nitryl kwasu 3-(5'-chloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-(4"-metylopiperazyno)-propionowego	135°C	55%
20	46 nitryl kwasu 3-(1'-metylo-5',7'-dwuchloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwuetyloaminopropionowego	126—127°C	58%
25	47 nitryl kwasu 3-(1'-metylo-5',7'-dwuchloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-piperidynopropionowego	160°C	75%
30	48 nitryl kwasu 3-(1'-metylo-5',7'-dwuchloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwu-n-butyloaminopropionowego	150°C	90%
35	49 nitryl kwasu 3-(1'-metylo-5',7'-dwuchloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-morfolinopropionowego	170—172°C	68%
40	50 nitryl kwasu 3-(1'-metylo-5',7'-dwuchloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-(4"-metylopiperazyno)-propionowego	205°C	66%
45	51 nitryl kwasu 3-(5'-chloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwu-n-pentyloaminopropionowego	118—120°C	55%
50	52 nitryl kwasu 3-(5',7'-dwuchloro-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwumetyloaminopropionowego	185°C	55%
55	53 nitryl kwasu 3-(1'-acetylo-3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-dwu-n-propyloaminopropionowego	110—112°C	80%
60			
65			

Zastrzeżenia patentowe

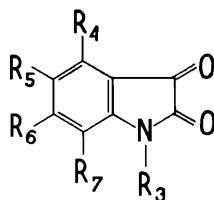
1. Sposób wytwarzania nowych nityli kwasu 3-(3'-hydroksyindolinon-2'-ylo-3')-2-aminopropionowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają rodniki alkilowe o 1—5 atomach węgla, rodniki benzylowe lub allylowe, albo też R_1 i R_2 razem z sąsiednim atomem azotu tworzą rodnik pirolidynowy, piperidynowy, morfolinowy lub N-metylopiperazynowy, R_3 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, benzylowy, dwuetyloaminometylowy, piperidynometylowy lub acetylowy, a R_4 , R_5 , R_6 i R_7 są jednakowe lub różne, i oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowca, grupy nitrowe

lub grupy metoksyłowe, **znamienny tym**, że izatynę o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 — R_7 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z nitylem kwasu mlekowego o wzorze $CH_3-CHOH-CN$ i z drugorzędową aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję tę prowadzi się w temperaturze 0—50°C, korzystnie w temperaturze 10—30°C, ewentualnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika.

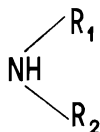
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że składniki reakcji stosuje się w ilościach zasadniczo równocząsteczkowych.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

ERRATA

łam 4, wiersz 11
jest: 104—105°C
winno być: 134—135°C

Cena 10 zł