



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45606

Kl. 12 q, 26

F. Hoffmann-La Roche & Co.*)
Aktiengesellschaft
Bazyleja, Szwajcaria

Sposób izomeryzacji związków trójcyklicznych

Patent trwa od dnia 9 czerwca 1960 r.

Pierwszeństwo: 19 czerwca 1959 r. (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu izomeryzacji trójcyklicznych związków podstawionych niesymetrycznie w pierścieniach aromatycznych przez grupy alkilową, trójfluorometylową, aralkilową, aryłową, alkoksylową, aralkoksylową, aryloksylową, alkilotio-, aralkilotio-, arylotio-, chlorowcem, acylową, aminową, hydroksylową i (lub) karboksylową, o ogólnym wzorze podanym na rysunku, w którym X oznacza tlen lub siarkę, a Y oznacza III-rzędową grupę aminową.

Przedstawione symbolem Y trzeciorzędowe grupy aminowe obejmują na przykład reszty dwualkiloaminowe i rodniki heterocykliczne, jak piperidylo-(1)-, morfolilo-(4)-, piperazylo-(1)-, lub rodniki 1-hydroksyetylopiperazylo-(4). Z pośród związków dwualkiloaminowych wyróżniają

się zwłaszcza odpowiednie związki dwumetyloaminowe.

Związki o wyżej podanym wzorze istnieją w dwóch postaciach stereoisomerycznych. Ponieważ oba te izomery pod względem biologicznym nie są równoważące, możliwość przeprowadzenia jednej postaci w drugą ma duże znaczenie techniczne. Na przykład izomer 2-chloro-9-(ω-dwumetyloaminopropylideno)-tioksantenu o wyższej temperaturze topnienia (temperatura topnienia 98–99°C; temperatura topnienia chlorowodoru 225°C — skorygowana), określany jako trans-izomer, jest substancją biologicznie czynną, która służy jako środek uspokajający i przeciwwymiotny podczas gdy izomer o niższej temperaturze topnienia (temperatura topnienia chlorowodoru 209°C), określany jako cis-izomer, posiada właściwości pobudzające, przy czym aktywność ta występuje tylko w nieznacznej mierze.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Reinhard Schläpfer i Hans Spiegelberg.

Stwierdzono, że izomeryzację tych związków można osiągnąć za pomocą silnie zasadowych środków, przy czym obojętne jest, czy się wychodzi z mieszaniny izomerów zawierających więcej cis-izomerów, czy też trans-izomerów, izomeryzacja prowadzi zawsze do produktu końcowego o mniej więcej równych częściach obu izomerów. Działanie silnych zasad na związki o wyżej podanym wzorze ogólnym daje jednakże w wyniku odszczepienie grupy aminowej i zżyczenie produktu reakcji. Stwierdzono jednak, że reakcje rozkładu nie zachodzą wcale albo tylko w małym stopniu, gdy izomeryzację przeprowadza się w obecności nadmiaru odpowiedniej zasady o trzeciorzędowej grupie aminowej i w obecności polarnego rozpuszczalnika, przy czym unika się odszczepienia grupy aminowej i powstawania nierozpuszczalnego w kwasach polimeru.

Sposób według wynalazku polega więc na traktowaniu związku o wzorze ogólnym podanym na rysunku w postaci czystych izomerów lub w postaci mieszaniny izomerycznej z jednym izomerem w nadmiarze, silnie zasadowym środkiem w obecności polarnego rozpuszczalnika i odpowiedniej zasady o trzeciorzędowej grupie aminowej. Izomeryzacja prowadzi do stanu równowagi jednakowych ilości izomerów. Po wydzieleniu jednego izomeru z mieszaniny pozostały izomer poddaje się ponownie izomeryzacji osiągając daleko idącą przemianę na żądany produkt.

Jako silnie zasadowy środek stosuje się korzystnie wodorotlenki i alkoholany metali alkalicznych w polarnym rozpuszczalniku, korzystnie w niższych alkoholach przede wszystkim w metanolu. Odpowiednia jest również mieszanina amidku metalu alkalicznego i dwumetyloformamidu. Prócz tego okazało się, że korzystnie jest prowadzić proces w podwyższonej temperaturze, na przykład w 50—200°C, szczególnie w temperaturze 60—180°C. W niższych temperaturach reakcja przebiega zbyt powoli, w temperaturach wyższych występuje silne zabarwienie roztworu reakcyjnego. Niezbędną dla powstrzymania rozkładu zasadę korzystnie jest stosować w 5-10-ciokrotnym nadmiarze molowym.

Przykład I. 3 g cis-2-chloro-9-(ω -dwumetyloaminopropylideno)-tioksantenu (temperatura topnienia chlorowodoru 209°C) ogrzewa się w ciągu 12 godzin w zamkniętym naczyniu, w temperaturze 60°C z roztworem 0,5 g sodu w 20 ml metanolu w obecności 5 ml dwumetyloaminy. Rozpuszczalnik odparowuje się, pozosta-

łość roztwarza się w 30—40 ml eteru, wymywa eter wodą wolną od alkaliów i odparowuje do suchości nad małą ilością siarczanu sodowego. Syropowata pozostałość zawiera 1,4 do 1,5 g trans-2-chloro-9-(ω -dwumetyloaminopropylideno)-tioksantenu obok 1,5 g cis-izomeru. W celu wyosobnienia towarzyszącego krystalizacji trans-izomeru rozcieńcza się 4,5 ml eteru nadtowego o zakresie temperatur wrzenia 80—110°C i pozostawia w lodówce na przeciąg 3—4 dni do krystalizacji. Po przekrystalizowaniu surowego produktu krystalicznego w 1,5 ml metanolu otrzymuje się 0,75 trans-2-chloro-9-(ω -dwumetyloaminopropylideno)-tioksantenu o temperaturze topnienia 98°C.

Przykład II. 4 g izomerycznej mieszaniny cis i trans 2-chloro-(ω -dwumetyloaminopropylideno)-tioksantenu o zawartości 20% trans- związku ogrzewa się w ciągu 5 godzin w rurze ciśnieniowej w temperaturze 110°C w obecności 0,15 g wodorotlenku sodowego, 6 ml dwumetyloaminy i 25 metanolu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się syropowatą pozostałość, zawierającą 42% trans-izomeru (analiza w podczerwieni). W celu wyosobnienia krystalizującego trans-2-chloro-9-(ω -dwumetyloaminopropylideno)-tioksantenu postępuje się jak opisano w przykładzie I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób izomeryzacji związków trójcyklicznych, znamienny tym, że związek podstawiony w pierścieniach aromatycznych niesymetrycznie przez grupy alkilową, trójfluorometylową, aralkilową, arylową, alkoksylową, aralkoksylową, aryloksylową, alkilotio-, aralkilotio-, arylotio-, chlorowiec, grupę acylową, aminową, hydroksylową i (lub) karboksylową o ogólnym wzorze podanym na rysunku, w którym X oznacza wodór lub siarkę, a Y przedstawia grupę aminową w postaci czystych izomerów lub postaci mieszaniny izomerycznej o jednym izomerze w nadmiarze traktuje się silnie zasadowym środkiem w obecności polarnego rozpuszczalnika i trzeciorzędowej grupy aminowej odpowiedniej zasady.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako związek wyjściowy stosuje się 2-chloro-9-(ω -dwumetyloaminopropylideno)-tioksanten.
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, znamienny tym, że jako silnie zasadowy środek stosuje

- się wodorotlenek lub alkohol metalu alkalicznego.
4. Sposób według zastrz. 1, 2 lub 3, znamienny tym, że jako polarny rozpuszczalnik stosuje się alkohol.
5. Sposób według zastrz. 4, znamienny tym, że stosuje się metanol.
6. Sposób według zastrz. 1—5, znamienny tym, że izomeryzację prowadzi się w temperaturze 60—180°C.

F. Hoffmann-La Roche & Co
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy

