

Warszawa, 10 października 1936 r.

URZĄD PATENTOWY



C07d 85/22

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ OPIS PATENTOWY

Nr 23617.

Kl. 12 p, 3.

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft
(Bazylea, Szwajcaria).

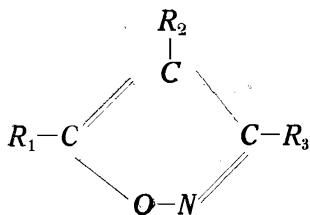
Sposób wytwarzania dwualkylo-podstawionych amidów kwasów izoksazolo-karbonowych.

Zgłoszono 12 lutego 1936 r.

Udzielono 30 lipca 1936 r.

Pierwszeństwo: 22 lutego 1935 r. (Niemcy).

Związki szeregu izoksazolowego, mogące mieć zastosowanie praktyczne, nie są dotąd jeszcze poznane (porówn. np. Meyer-Jacobson, Lehrbuch der organischen Chemie, tom II, cz. III, str. 507 ustęp ostatni). Obecnie znaleziono, że dwualkylo-podstawione amidy kwasów izoksazolo-karbonowych wykazują cenne właściwości lecznicze. W celu wytworzenia tych amidów przeprowadza się związki o wzorze:



w którym jedną z reszt, oznaczonych literami R_1 , R_2 i R_3 , stanowi grupa karboksylowa, a pozostałe zaś reszty stanowią reszty alkyłowe lub wodór, w zdolne do wymiany pochodne kwasowe, np. w nieznane dotąd jeszcze chlorki kwasowe, i podstawia je aminami drugorzędowymi.

Amidy dwualkyłowe kwasu izoksazolo-karbonowego, otrzymane w ten sposób, przedstawiają związki, rozpuszczające się w wodzie, alkoholu, eterze, chloroformie i benzenie; mają one znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze.

Przykład I. 140 części wagowych kwasu 3,5 - dwumetylo - izoksazolo - 4 - karbonowego (Annalen der Chemie 277 [1893] str. 174) gotuje się z 400 częściami

52/28
wagowymi chlorku tionylu w ciągu 1½ godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddział chlorku tionylu oddestylowuje się na łaźni wodnej a pozostałość — w próżni. Otrzymany chlorek kwasu dwumetylo-izoksazolo-karbonowego jest to olej bezbarwny, wrzący w temperaturze 90°C pod ciśnieniem 12 mm.

158 części wagowych chlorku kwasu 3,5-dwumetylo - izoksazolo - 4 - karbonowego rozcieńcza się 300 częściami wagowymi eteru, do pozostałego roztworu wprowadza stopniowo, mieszając i dobrze chłodząc, 75 części wagowych dwuetyloaminy. Otrzymany produkt reakcji, który wskutek wydzielania się chlorowodorku dwuetyloaminy przybiera postać papki, zadaje się stopniowo, dobrze mieszając i chłodząc 200 częściami wagowymi 20%-owego ługu sodowego, aż nastąpi całkowite podstawienie dwuetyloaminy zapomocą wymienionego chlorku kwasowego. Wreszcie dodaje się jeszcze taką samą objętość 20%-owego ługu sodowego i oddziela warstwę wodną.

Po wysuszeniu powstałego produktu nad stałym wodorotlenkiem potasu i oddestylowaniu eteru otrzymuje się amid dwuetylowy kwasu 3,5 - dwumetylo-izoksazolo - 4 - karbonowego. W celu oczyszczenia destyluje się go w próżni. Związek otrzymany jest jasną cieczą oleistą o punkcie wrzenia 155 — 156°C pod ciśnieniem 11 mm. Olej ten miesza się w każdym stosunku z wodą, alkoholem, eterem, chloroformem, benzenem, jednak trudno rozpuszcza się w eterze naftowym.

Przykład II. 158 części wagowych chlorku kwasu 3,5 - dwumetylo-izoksazolo-4-karbonowego ogrzewa się z 80 częściami wagowymi chlorowodorku dwumetyloaminy na łaźni olejowej w 130 — 140°C aż do chwili ukończenia wydzielania się kwasu solnego. Po ostygnięciu rozpuszcza się produkt reakcji w małej ilości wody i wydziela amid dwumetylowy kwasu 3,5-

dwumetylo-izoksazolo - 4 - karbonowego, dodając 30%-owego ługu potasowego. Wytworzony produkt wyciąga się eterem, suszy nad stałym wodorotlenkiem potasu i destyluje w próżni w celu oczyszczenia. Otrzymany związek tworzy bezbarwne graniastosłupy o punkcie topnienia 55°C, rozpuszczające się bardzo łatwo w wodzie, alkoholu, eterze, chloroformie oraz benzenie, trudno zaś — w eterze naftowym.

Przykład III. 127 części wagowych kwasu 5 - metylo-izoksazolo - 3 - karbonowego (Berichte der Deutsch. Chem. Ges. 42, [1909] str. 60) miesza się z 207 częściami wagowymi pięciochlorku fosforu. Wytworzona mieszanina staje się wkrótce cieczą, z której następnie energicznie wydziela się kwas solny. Reakcja kończy się po półgodzinnej ogrzewaniu mieszaniny reakcyjnej na kąpieli wodnej pod chłodnicą zwrotną. Chlorek kwasu 5 - metylo-izoksazolo - 3 - karbonowego otrzymuje się w stanie czystym przez destylację frakcjonowaną w próżni. Jest to bezbarwna ciecz oleista, destylująca w temperaturze 82 — 84°C pod ciśnieniem 14 mm; przy oziębieniu do 0°C krzepnie w postaci zespołu igieł bezbarwnych, topniejących w 25°C.

144 części wagowe chlorku kwasu 5-metylo-izoksazolo - 3 - karbonowego poddaje się reakcji z 75 częściami wagowymi dwuetyloaminy, jak w przykładzie I. Otrzymany amid dwuetylowy kwasu 5-metylo-izoksazolo-3-karbonowego wrze w temperaturze 146 — 148°C pod ciśnieniem 13 mm i stanowi jasny olej, rozpuszczający się w temperaturze pokojowej w około 20-krotnej ilości wody. Związek ten łatwo rozpuszcza się w alkoholu, eterze, benzenie i chloroformie.

Przykład IV. 144 części wagowe chlorku kwasu 5 - metylo-izoksazolo - 3 - karbonowego poddaje się reakcji z 80 częściami wagowymi chlorowodorku dwumetyloaminy tak, jak opisano w przykładzie II. Otrzymany amid dwumetylowy kwasu 5-

metylo-izoksazolo-3-karbonowego jest jasnym olejem o punkcie wrzenia 142° — 143°C pod ciśnieniem 12 mm. Miesza się on w każdym stosunku z wodą, alkoholem, eterem, chloroformem i benzenem.

Przykład V. Nieznany dotąd kwas 3-względnie 5 - metylo-izoksazolo - 4 - karbonowy powstaje przez działanie estru etoksy-metylenowego kwasu acetylo-octowego na hydroksyloaminę. Początkowo otrzymany ester zmydla się przez gotowanie z rozcieńczonym kwasem mineralnym. Powstały kwas krystalizuje z wody w postaci bezbarwnych graniastosłupów o punkcie topnienia 143 — 144°C . Na podstawie wytworzenia się tego związku nie można z pewnością określić, czy z dwóch możliwych związków jest to kwas 3, — czy też 5 - metylo-izoksazolo - 4 - karbonowy.

127 części wagowych kwasu 3-względnie 5 - metylo-izoksazolo - 4 - karbonowego zamienia się na chlorek tego kwasu zapomocą 207 części wagowych pięciochloru fosforu, jak w przykładzie III. Powstały chlorek kwasu 3- względnie 5-metylo-izoksazolo-karbonowego tworzy olej bezbarwny, wrzący w temperaturze 83 — 84°C pod ciśnieniem 13 mm.

144 części wagowe wytworzonego chloru poddaje się reakcji z 85 częściami wagowymi aminy, odpowiednio do sposobu według przykładu I. Amid dwuetylowy kwasu metylo-izoksazolo - 4 - karbonowego jest jasnym olejem, wrzącym w temperaturze 146 — 148°C pod ciśnieniem 12 mm. Dość trudno rozpuszcza się on w wodzie, łatwo zaś — w eterze, chloroformie i benzenie.

Przykład VI. 158 części wagowych chloru kwasu 3,5 - dwumetylo-izoksazolo - 4 - karbonowego poddaje się reakcji, jak w sposobie według przykładu I, z 90 częściami wagowymi piperydyny. Piperydyd kwasu 3,5 - dwumetylo-izoksazolo - 4 - karbonowego, pozostały po odparowaniu eteru, wrze w próżni pod ciśnieniem 12 mm w

temperaturze 173 — 175°C i tworzy jasny, gęsty olej ciagliwy, rozpuszczający się w wodzie w temperaturze pokojowej w ilości 4 — 5%.

Przykład VII. 158 części wagowych chloru kwasu 3,5 - dwumetylo-izoksazolo - 4 - karbonowego rozcieńcza się taką samą ilością eteru i dodaje kroplami, mieszając i chłodząc, do roztworu 97 części wagowych dwualyloaminy w 100 częściach wagowych eteru. Po dodaniu całej ilości chloru kwasowego dodaje się, mieszając i chłodząc, 200 części wagowych 20%-owego ługu sodowego, przyczem pojawiający się początkowo chlorowodorek dwualyloaminy przechodzi do roztworu i całkowicie wchodzi do reakcji. Następnie oddziela się powstałą warstwę eterową i suszy ją nad bezwodnym węglanem potasu. Po oddestylowaniu eteru pozostaje amid dwualylowy kwasu 3,5 - dwumetylo-izoksazolo - 4 - karbonowego, który oczyszcza się przez destylację próżniową. Związek ten jest jasno-żółtym olejem i wrze w temperaturze 166 — 167°C pod ciśnieniem 13 mm. Rozpuszcza się w alkoholu, eterze, benzenie i chloroformie, nie rozpuszcza się zaś w eterze naftowym. W wodzie rozpuszcza się dość słabo w temperaturze pokojowej.

Przykład VIII. 156 części wagowych aminy dwuetyloamino-etylo-alyłowej rozpuszcza się w 200 częściach wagowych benzenu i zadaje 500 częściami wagowymi 10%-owego roztworu węglanu sodu. Energicznie mieszając i chłodząc do mieszaniny tej wkrapla się 158 części wagowych chloru kwasu 3,5 - dwumetylo-izoksazolo - 4 - karbonowego. Powstałą warstwę benzenową suszy się nad węglanem potasu, benzen odparowuje się i pozostałość destyluje w próżni. Wytworzony amid dwuetylo-amino-etylo-alyłowy kwasu 3,5 - dwumetylo-izoksazolo - 4 - karbonowego wrze pod ciśnieniem 13 mm w temperaturze 200 — 202°C . Rozpuszcza się on dobrze w rozpuszczalnikach organicznych z wyjątkiem eteru naf-

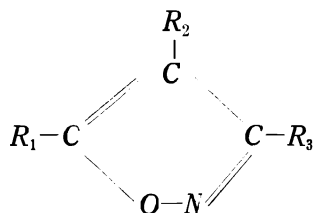
owego. W wodzie w temperaturze pokojowej rozpuszcza się w ilości około 8%.

W podobny sposób dają się otrzymać: amid dwu - *n* - propylowy kwasu 3,5 - dwumetylo-izoksazolo-4-karbonowego jako jasnożółty, dość trudno w wodzie rozpuszczający się olej o punkcie wrzenia 168 — 170°C pod ciśnieniem 13 mm; amid dwu - *n* - butylowy kwasu 3,5 - dwumetylo-izoksazolo - 4 - karbonowego, jako trudno rozpuszczający się w wodzie olej żółty o punkcie wrzenia 182 — 184°C pod ciśnieniem 13 mm, i amid dwu-izoamylowy kwasu 3,5 - dwumetylo-izoksazolo - 4 - karbonowego, również trudno rozpuszczający się w wodzie olej żółty o punkcie wrzenia 191 — 193°C pod ciśnieniem 13 mm.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania dwualkylu-podstawionych amidów kwasów izoksazolo-kar-

bonowych, znamienny tem, że związki, o wzorze:



w którym jedną z reszt, oznaczonych literami R_1 , R_2 , R_3 , stanowi grupa karboksylowa, a pozostałe zaś reszty stanowią reszty alkylowe lub wodór, przeprowadza się w zdolne do wymiany pochodne kwasowe, które podstawia się aminami drugorzędowymi.

F. Hoffmann —
La Roche & Co.
Aktiengesellschaft.
Zastępca: Inż. Cz. Raczyński,
rzecznik patentowy.