



Patent dodatkowy
do patentu

nr 53 278

Zgłoszono:

01.III.1965 (P 107 705)

Pierwszeństwo:

02.III.1964 Węgry

Opublikowano:

5.XII.1967

Kl. 12 p, 9

MKP C 07 d

UKD

85/52

Współtwórcy wynalazku: dr Kalman Harsanyi, Pal Kiss, Dezső Korbonitz,
Ilona Malyata, Kalman Takacs

Właściciel patentu: Chinoin Gyógyszer — es Vegyészeti Termékek
Gyára R T, Budapest (Węgry)

Sposób wytwarzania pochodnych oksadiazolu

1

W patencie głównym nr 53 278 opisano sposób wytwarzania pochodnych oksadiazolu o ogólnym wzorze 6, w którym R oznacza rodnik aryłowy podstawiony atomem chlorowca i /lub grupą alkoksylową lub grupą dwufenylometylową, ewentualnie podstawioną atomem chlorowca lub grupą alkoksylową, A oznacza rodnik alkilenowy lub pojedyncze wiązanie, a R¹ oznacza grupę -A¹-B, w której A¹ oznacza rodnik alkilenowy lub pojedyncze wiązanie, podczas gdy B oznacza grupę aminową, alkiloaminową, heterocykliczną grupę zawierającą azot lub rodnik aromatyczny podstawiony grupą aminową. W procesie tym odpowiedni amidooksym (np. beta, beta-dwufenyloamidooksym) wprowadza się w reakcję z kwasem o wzorze HO-CO-R² lub z jego reaktywną pochodną, przy czym R² oznacza grupę R¹ o wyżej podanym znaczeniu, lub grupę, którą można przeprowadzić w grupę R¹ i jeśli to jest pożądane uzyskany produkt reakcji poddaje się reakcji zamknięcia pierścienia oksadiazolowego.

Stwierdzono, że do wytwarzania pochodnych 1, 2,4-oksadiazolu zastosować można także kwas akrylowy, kwas beta-alkoksypionowy lub ich reaktywne pochodne. Kwas akrylowy, beta-alkoksypionowy i ich pochodne uzyskuje się taniej i łatwiej niż kwasy stosowane według patentu głównego.

Sposobem według wynalazku wytwarza się pochodne 1, 2, 4-oksadiazolu o ogólnym wzorze 1,

2

w którym R oznacza rodnik aryłowy, ewentualnie podstawiony atomem chlorowca lub grupą alkoksylową, albo grupę dwufenylometylową podstawioną ewentualnie atomem chlorowca lub grupą alkoksylową, A oznacza rodnik alkilenowy lub pojedyncze wiązanie, B i D, takie same lub różne, oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy, aryłowy lub aralkilowy, przy czym B i D wspólnie mogą tworzyć również pierścień, który może zawierać także inne heteroatomy, na drodze reakcji amidoksymów o wzorze 2, w którym R i A mają wyżej podane znaczenie z kwasem akrylowym, beta-alkoksypionowym lub ich reaktywnymi pochodnymi na przykład halogenkami kwasowymi lub estrami i następnie otrzymane w przypadku stosowania wolnych kwasów lub halogenków kwasowych, związki o wzorze 3, w którym R i A mają wyżej podane znaczenie a R¹ oznacza grupę winylową lub alkoksyetylową, wprowadza się bezpośrednio lub po zamknięciu pierścienia oksadiazolowego w reakcję z aminą o wzorze 5, w którym B i D mają wyżej podane znaczenia albo reakcji z aminą o wzorze 5 poddaje się otrzymane w przypadku stosowania estrów związki o wzorze 4, w którym R, A i R¹ mają wyżej podane znaczenie, przy czym aminowanie przebiega jednakowo bez względu na to, czy aminuje się przed zamknięciem lub po zamknięciu pierścienia oksadiazolowego.

Jako substancję wyjściową w sposobie według

wynalazku stosuje się beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksym p-chlorofenylo-acetamidoksym lub bis-3, 4-dwumetoksyfenylo-acetamidoksym.

Amidoksymy o wzorze 2 stosowane jako substancje wyjściowe uzyskuje się z odpowiednich nityli lub tioamidów przez reakcję z hydroksyloaminą.

Amidoksymy można poddawać reakcji z kwasowymi pochodnymi kwasu akrylowego. Gdy stosuje się chlorek kwasu akrylowego, uzyskuje się związki o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę winylową. Reakcję prowadzi się w środowisku organicznego rozpuszczalnika, korzystnie acetonu, chloroformu lub benzenu. Temperatura reakcji nie powinna przekraczać 50°C , korzystnie $10-20^{\circ}\text{C}$. W celu związania powstającego w czasie reakcji kwasu solnego, do mieszaniny reakcyjnej dodaje się środek wiążący kwas. Jako środek wiążący kwas stosuje się wodorowęglany metali alkalicznych, węglany metali alkalicznych, trzeciorzędowe aminy lub nadmiar amidoksymu. Wyodrębnienie powstającej pochodnej O-acylowej następuje przez wlanie mieszaniny reakcyjnej do wody i przesączenie.

Według wynalazku można także amidoksym o ogólnym wzorze 2 poddawać reakcji z estrem alkilowym kwasu akrylowego. W tym przypadku otrzymuje się związki o wzorze 4, w którym R^1 oznacza grupę alkoksyetylową. Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze $50-120^{\circ}\text{C}$, w obecności alkoholu. Korzystnie stosuje się w tej reakcji 0,1 — 2 moli zwłaszcza 1 mol alkoholanu metalu alkalicznego (obliczone w stosunku do amidoksymu), lub odpowiednią ilość alkoholanu metalu ziem alkalicznych.

Ester kwasu akrylowego korzystnie stosuje się w nadmiarze 0,1—1,5 mola. Reakcję korzystnie prowadzi się w roztworze alkoholowym, który w czasie reakcji podgrzewa się do wrzenia. Po reakcji rozpuszczalnik odpędza się, pozostałość rozpuszcza w wodzie i ekstrahuje organicznym rozpuszczalnikiem. Otrzymany w ten sposób związek o ogólnym wzorze 4 można stosować do kolejnej reakcji bez dalszego oczyszczania.

Jeżeli amidoksym o wzorze 2 poddaje się reakcji ze zdolną do acylowania pochodną kwasu beta-alkoksypropionowego otrzymuje się związki o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę alkoksyetylową. Acylowanie można prowadzić np. za pomocą chlorku kwasu beta-alkoksypropionowego, przy czym postępuje się podobnie jak w przypadku stosowania chlorku kwasu akrylowego.

Według wynalazku związki o wzorze 3 można przeprowadzić w związki o wzorze 4 przez zamknięcie pierścienia, które prowadzi się w stopie, przy czym związek o wzorze 3 ogrzewa się do temperatury topnienia w próżni. Związek ten można także ogrzewać w obecności bezwodnika octowego.

W drugim stadium procesu według wynalazku związki o wzorze 3 lub 4 poddaje się reakcji z aminami o wzorze 5. Jako komponenty aminowe korzystnie stosuje się piperydynę, morfolinę, pirolidynę lub dwualkiloaminę, można stosować także inne aminy. Reakcję prowadzi się w temperaturze poniżej 170°C , korzystnie $110-120^{\circ}\text{C}$.

Korzystnie stosuje się także 5—100% nadmiar aminy w stosunku do ilości wyliczonej teoretycznie. Reakcję można prowadzić w obecności niepolarnego rozpuszczalnika, korzystnie w toluenie.

Jeżeli komponent aminowy jest lotny w temperaturze reakcji, proces prowadzi się w zamkniętym naczyniu. Po zakończeniu reakcji odpędza się rozpuszczalnik i nadmiar aminy oddestylowuje się w próżni. Produkt oczyszcza się ewentualnie przez przeprowadzenie w sól lub destylację w próżni.

Korzystnie amidoksym o wzorze 2 poddaje się jednocześnie reakcji z estrem kwasu akrylowego i aminą o wzorze 5, a więc w jednym stadium bez wyodrębniania produktu pośredniego.

Dalsze szczegóły sposobu wyjaśniają poniższe przykłady, przy czym w dwóch pierwszych podaje się przykłady wytwarzania związku o wzorze 3.

Przykład I. 24,0 g beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksymu rozpuszczono w 180 ml bezwodnego acetonu i roztwór dodano do 10,6 g bezwodnego węglanu sodowego. 9,1 g świeżo przedestylowanego chlorku kwasu akrylowego rozpuszczono w 10 ml acetonu i wkroplono mieszając do oziębionego roztworu amidoksymu. Po dwunastogodzinnym odstaniu mieszaninę reakcyjną wiano do 500 ml wody. Otrzymano 27,70 g O-akryloilo-beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksymu o temperaturze topnienia 127°C . Produkt daje się krystalizować z mieszaniny benzyny z benzenem. Dla produktu wyliczono 9,52% azotu, znaleziono 9,17%.

Przykład II. 18,46 g p-chlorofenylo-acetamidoksymu rozpuszczono w 100 ml bezwodnego acetonu. Następnie dodano 10,6 g bezwodnego węglanu sodowego i mieszaninę acylowano 9,1 g chlorku kwasu akrylowego jak w przykładzie I. Po wytrąceniu wodą otrzymano 20,90 g O-akryloilo-(p-chlorofenylo)-acetamidoksymu o temperaturze topnienia 130°C . Produkt krystalizuje się z benzenem. Dla produktu wyliczono 11,71% N, znaleziono 11,58%.

Przykład III. 5,89 g O-akryloilo-beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksymu dodano do 4 ml piperydyny, przy czym zaobserwowano silne ogrzanie się mieszaniny reakcyjnej. Następnie mieszaninę ogrzewano na łaźni olejowej w ciągu 5 godzin w temperaturze $120-140^{\circ}\text{C}$ i odpędzono w próżni nadmiar piperydyny. Do pozostałości dodano absolutnego alkoholu nasyconego chlorowodorem i oddzielono chlorowodorek 3-(beta, beta-dwufenylo)-5-(beta-piperydinoetylo)-1, 2, 4-oksadiazolu. Produkt krystalizuje z absolutnego alkoholu etylowego i posiada temperaturę topnienia $192-193^{\circ}\text{C}$.

Przykład IV. 18,46 g p-chlorofenyloacetamidoksymu i 20 g akrylanu etylu rozpuszczono w absolutnym etanolu i roztwór ten dodano do roztworu 2,3 g sodu w 50 ml bezwodnego etanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia w ciągu 8 godzin na łaźni wodnej, a następnie stężono w próżni. Do pozostałości dodano roztwór 4 g wodorotlenku sodowego w 200 ml wody. Po ekstrakcji benzenem i odpędzeniu rozpuszczalnika otrzymano jako pozostałość 20,32 g surowego 3-(4-chlorobenzyl)-5-(beta-etoksyetylo)-1, 2, 4-ok-

sadiazolu. Produkt bez dalszego oczyszczania ogrzewa się z 16 ml piperydyny w ciągu 5 godzin na łaźni olejowej, w temperaturze 120–130°C. Nadmiar piperydyny odpędza się i z pozostałości po dodaniu alkoholowego roztworu chlorowodoru otrzymuje się 6,13 g chlorowodoru 3-(4-chloro-benzylo)-5-(beta-piperydinoetylo)-1, 2, 4-oksadiazolu o temperaturze topnienia 183°C.

Przykład V. Do roztworu 12 g beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksydu, 10 g akrylanu etylu i 5,5 ml piperydyny w 75 ml absolutnego alkoholu dodano roztwór 1,15 g sodu w 25 ml absolutnego alkoholu, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia w ciągu 8 godzin. Następnie odpędzono rozpuszczalnik i pozostałość zmieszano z 2 g wodorotlenku sodowego rozpuszczonego w 100 ml wody i wytrząsano z benzenem. Po odpędzeniu benzenu do 11,80 g pozostałości dodano alkoholowego roztworu chlorowodoru. Produkt jest chlorowodorokiem 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(beta-piperydinoetylo)-1, 2, 4-oksadiazolu.

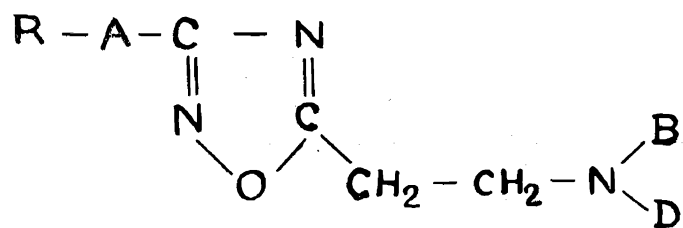
Przykład VI. 12,0 g beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksydu i 10 g akrylanu etylu rozpuszczono w 75 ml absolutnego alkoholu i dodano roztwór 1,15 g sodu w 25 ml absolutnego alkoholu. Postępując jak w przykładzie IV, uzyskano 12,60 g 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(beta-etoksyetylo)-1, 2, 4-oksadiazolu, który oczyszczono przez destylację w próżni. Główna frakcja destylowała w temperaturze 173°C /0,65 mm Hg. Produkt zestalał się po oziębieniu do temperatury poniżej 0°C. Dla produktu wyliczono: C = 74,50%; H = 6,88%; N = 8,69%; znaleziono C = 74,20%; H = 6,75%; N = 8,66%.

Zastrzeżenia patentowe

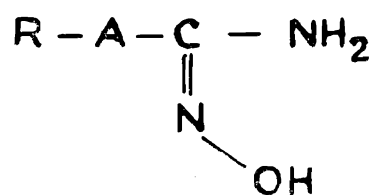
1. Sposób wytwarzania pochodnych oksadiazolu o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik aryłowy ewentualnie podstawiony atomem chlorowca lub grupą alkoksylową, albo grupą dwufenylo-metylową, podstawioną ewentualnie atomem chlorowca lub grupą alkoksylową, A oznacza rodnik alkilenowy lub pojedyncze wiązanie, B i D są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy, aryłowy lub aralkilowy, przy czym B i D wspólnie mogą tworzyć również pierścień, który może zawierać także inne heteroatomy, przez reakcję amidoksydów z kwasami lub ich pochodnymi zdolnymi do acylowania, zamknięcie pierścienia oksadiazolowego i wprowadzenie grupy aminowej według patentu nr 53278, **znamienny tym**, że amidoksydy o wzorze 2, w którym R i A mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem akrylowym, z kwasem beta-alkoksypionowym lub pochodnymi tych kwasów zdolnymi do acylowania na przykład halogenkami kwasowymi lub estrami, po czym otrzymane w przypadku

stosowania wolnych kwasów lub halogenków kwasowych związku o wzorze 3, w którym R i A mają wyżej podane znaczenie, a R¹ oznacza grupę winylową lub alkoksyetylową, albo bezpośrednio, albo po zamknięciu pierścienia oksadiazolowego poddaje się reakcji z aminą o wzorze 5, w którym B i D mają wyżej podane znaczenie, albo reakcji z aminą o wzorze 5 poddaje się otrzymane w przypadku stosowania estrów związku o wzorze 4, w którym R, A i R¹ mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymane produkty przeprowadza się w ich sole addycyjne z kwasami.

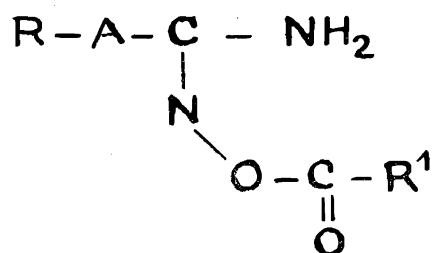
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z amidoksydem o wzorze 2 poddaje się chlorek kwasu akrylowego, przy czym otrzymuje się związki o wzorze 3, w którym R¹ oznacza grupę winylową.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze poniżej 50°C w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak wodorowęglan lub węglan sodowy, trzeciorzędowe aminy lub nadmiar amidoksydu.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji ze związkiem o wzorze 2 poddaje się ester alkilowy kwasu akrylowego, przy czym otrzymuje się związki o wzorze 4, w którym R¹ oznacza grupę alkoksyetylową.
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności 0,1–2 moli, korzystnie 1 mola alkoholu metalu alkalicznego w przeliczeniu na amidoksyd.
6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że ester kwasu akrylowego stosuje się w nadmiarze 0,1–1,5 mola w przeliczeniu na amidoksyd.
7. Sposób według zastrz. 4–6 **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności alkoholu, korzystnie w temperaturze 50–120°C.
8. Sposób według zastrz. 1–7, **znamienny tym**, że związki o wzorze 3 lub 4 poddaje się reakcji z aminą o wzorze 5 w środowisku organicznego, niepolarnego rozpuszczalnika, korzystnie toluenu w temperaturze poniżej 170°C.
9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że aminę stosuje się w nadmiarze 5–100% w stosunku do ilości wyliczonej teoretycznie.
10. Sposób według zastrz. 8–9, **znamienny tym**, że reakcji ze związkiem o wzorze 3 lub 4 poddaje się piperydynę.
11. Sposób według zastrz. 1–10, **znamienny tym**, że reakcji z kwasami lub ich pochodnymi poddaje się beta, beta-dwufenylo-propionyloamidoksyd lub p-chlorofenyloacetamidoksyd.
12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związki o wzorze 2 poddaje się reakcji w jednym stadium z estrem kwasu akrylowego i aminą o wzorze 5 bez wyodrębniania produktu pośredniego.



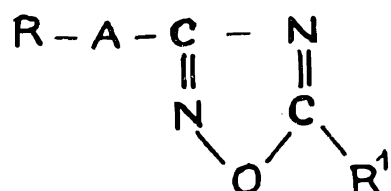
WZÓR 1



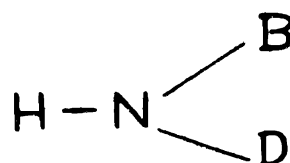
WZÓR 2



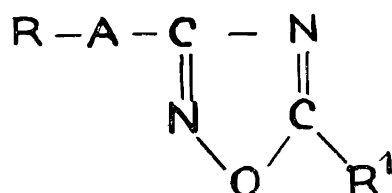
WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6