



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 05.03.70 (P. 177150)

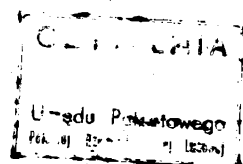
Pierwszeństwo: 16.05.69 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 20.04.73

Opis patentowy opublikowano: 3.12.1977

MKP C07C 121/70

Int. Cl.² C07C 121/70



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: The Wellcome Foundation Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania pochodnych nitrylu kwasu β -amino- α -benzyloakrylowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania stabilnych podstawionych przy azocie pochodnych nitrylu kwasu β -amino- α -benzyloakrylowego o ogólnym wzorze 1, w którym symbole R^1 , R^2 , R^3 i R^4 są jednakowe lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy lub alkoksylo-
5 wcy, przy czym gdy R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, wówczas R^3 i R^4 razem mogą oznaczać grupę dwuoksymetylową, a $-NR^5R^6$ oznacza alifatyczną, heterocykliczną lub aromatyczną grupę aminową, w której tylko jeden z symboli R^5 i R^6 może ozna-
czać atom wodoru.

Związki te mogą być przekształcone w benzylopirymidyny lub inne produkty pośrednie do wytwarzania benzylopirymidyn ewentualnie innych związków heterocyklicznych.

Sposoby wytwarzania niektórych pochodnych nitrylu kwasu β -amino- α -benzyloakrylowego zostały ujawnione przez Stenbucka i in. J.Org.Chem. 1963, 28, 1893 i w brytyjskim opisie patentowym nr 957797. Sposób podany w opisie patentowym nr 957797 dotyczył wytwarzania 2,4-dwuamino-5-benzylopirymidyn, w którym nitryle kwasu β -amino- α -benzyloakrylowego stanowiły produkty pośrednie otrzymy-
wano je na drodze reakcji, między aldehydem benzo-
20 zowym i nitrylem podstawionego kwasu propionowego, przedstawionej schematem 1, gdzie Ar oznacza grupę fenyłową ewentualnie podstawioną grupami alkoksyłowymi i/lub alkilowymi i/lub atomami chlorowców, Y oznacza grupę nukleofilową, a Z oznacza grupę Y albo grupę alkoksyłową pochodzą-
30

2

ca od alkoholu stanowiącego rozpuszczalnik. Przykładami grup nukleofilowych Y były grupy alkoksy-
lowe, alkiotio, dwualkiloaminowe lub atomy chlorowców. W wyniku tej reakcji otrzymywano mieszaninę izomerów benzylowych i benzalowych, którą w tej postaci poddawano reakcji z guanidyną
5 utrzymując 2,4-dwuamino-5-benzylopirymidynę. Wydajność tego procesu nie była duża. Obecność izomeru benzalowego, zwłaszcza w większej ilości, wpływała ujemnie na jakość otrzymanej benzylopirymidyny i wydajność procesu. Produkt zawierał barwne zanieczyszczenia polimeryczne, zwłaszcza gdy
10 pierścień fenyłowy w tych izomerach nie miał podstawnika w pozycji para. Oczyszczanie produktu od towarzyszących zanieczyszczeń, tak, aby nadawał się do celów farmaceutycznych, było bardzo kłopotliwe.

Wynalazek umożliwia wytwarzanie podstawionych przy azocie pochodnych nitrylu kwasu β -amino- α -benzyloakrylowego o wzorze ogólnym 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, z
20 uniknięciem wad znanych sposobów. Produkty otrzymane sposobem według wynalazku nie zawierają zanieczyszczeń izomerem benzalowym, są nieoczekiwanie trwałe i zachowują swoją budowę, a równocześnie są podatne do reakcji w różnych warunkach. Izomery benzyłowe tych związków nie mają
25 wcale, lub prawie wcale tendencji do przechodzenia w izomery benzalowe.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, wytwarza się na drodze reakcji β -hydroksy- β -fenyloetylmetylosulfonu lub sulfotlenku o

3

wzorze ogólnym 2, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają powyższe znaczenie, a n jest równe 1 lub 2 z nitylem kwasu β -aminopropionowego o wzorze ogólnym 3, w którym grupa aminowa $-NR^5R^6$ jak podano powyżej dla wzoru 1 oznacza alifatyczną, heterocykliczną lub aromatyczną grupę aminową i tylko jeden z symboli R^5 i R^6 może oznaczać atom wodoru. Na ogół korzystnie jest, jeżeli wolna amina o wzorze HNR^5R^6 , od której wyprowadza się wspomnianą grupę $-NR^5R^6$, ma wartość pK_a nie mniejszą niż 0 i nie wyższą niż 6. Szczególnie korzystnie grupa $-NR^5R^6$ oznacza grupę anilinową, przy czym pierścień fenyłowy w tej grupie może zawierać jeden lub kilka podstawników, takich jak atomy chlorowca, rodniki alkilowe lub alkoksylowe, ale korzystniejsze właściwości mają te związki, w których pierścień ten nie jest podstawiony. Grupa $-NR^5R^6$ może też oznaczać grupę o-toluidynową, p-toluidynową, p-anizydynową, p-chloroanilinową, 2,5-dwuchloroanilinową i 3,4-dwuchloroanilinową. Grupa $-NR^5R^6$ może też oznaczać inną drugorzędową grupę aminową, na przykład monoalkiloaminową, benzyloaminową, lub naftyloaminową, korzystnie β -naftyloaminową, albo trzeciorzędową grupę aminową, taką jak grupa dwualkiloaminową, piroolidynową, piperidynową, N-metyloanilinową, lub piperazynową, a zwłaszcza morfolinową.

Rodniki alkilowe lub alkoksylowe mogą zawierać 1–4 atomy węgla i oznaczają na przykład rodniki metylowe, etylowe, propylowe lub butylowe, izobutylowe i t-butylowe i odpowiadające im grupy alkoksylowe. Podstawnikami chlorowcowymi są atomy chloru, bromu, fluoru lub jodu. Korzystnie jest, gdy grupa $-NR^5R^6$ zawiera nie więcej niż 12 atomów węgla, a szczególnie cenne są związki o wzorze 1, w których pozycja para w rodniku fenyłowym jest podstawiona grupą wodorotlenową, a zwłaszcza alkoksylową taką, jak metoksylowa, w której obie sąsiednie pozycje pierścienia fenyłowego są podstawione również podobną lub indentyczną grupą alkoksylową. Korzystne właściwości mają również te związki, w których grupa alkoksylowa, na przykład metoksylowa występuje w pozycji para, zaś w pozycji orto znajduje się rodnik alkilowy na przykład metylowy.

Reakcja między β -hydroksy- β -fenyloetylosulfonem lub sulfotlenkiem a nitylem kwasu β -aminopropionowego przedstawiona schematem 2 przebiega bardzo korzystnie w obecności zasady w środowisku polarnego, niewodnego rozpuszczalnika w temperaturze powyżej 30°C. Jako rozpuszczalnik stosuje się alkanol taki jak metanol, etanol lub izopropanol albo polarny rozpuszczalnik aprotyczny taki jak madi kwasu sześciometylofosforowego, amid kwasu N,N-dwumetylooctowego lub korzystnie sulfotlenek dwumetylu. Zasada powinna być dostatecznie mocna, aby odpowiednią ilość reagenta sulfonowego lub sulfotlenkowego przeprowadzić w postać anionową. Odpowiednimi do tego celu zasadami są na przykład takie jak wodorotlenki i alkohole metali alkalicznych, korzystnie metanolany lub i-butanolany. Sposób ten nadaje się zwłaszcza do wytwarzania związków o wzorze 1, w których grupa $-NR^5R^6$ oznacza grupę anilinową podstawioną w pozycji β , zwłaszcza gdy wytwarza się związki

4

o wzorze 1, w którym pierścień fenyłowy w grupie benzyłowej zawiera podstawniki alkoksylowe w pozycjach para i/lub meta, ponieważ tego typu związki wyjściowe są szczególnie łatwe do wytwarzania.

Stosowane w tym procesie jako produkty wyjściowe sulfony lub sulfotlenki wytwarza się korzystnie w sposób, polegający na tym, że podstawiony ester kwasu benzoowego poddaje się reakcji z sulfonem lub z sulfotlenkiem dwumetylu, korzystnie w obecności zasady i otrzymany metylosulfonoacetofenon lub metylosulfinyloacetofenon redukuje selektywnie na przykład za pomocą borowodorku lub izopropanolanu glinu.

Wynalazek można zilustrować poniższymi przykładami.

Przykład I. 565 g kwasu trójmetylogalowego zmieszano z 2300 ml metanolu i ogrzewano w temperaturze 55°C w ciągu 5 godzin, wprowadzając równocześnie do mieszaniny 46 g bezwodnego chlorowodoru. Następnie mieszaninę wylano do 8 litrów lodowatej wody, zawierającej 290 ml 10 n roztworu wodorotlenku sodowego stale mieszając. Odsączono powstałą zawiesinę, przemyto osad lodową wodą i osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C, otrzymując 523 g benzoetanu 3,4,5-trójmetoksymetylowego o temperaturze topnienia 87–88°C.

27 g (0,69 mola) amidku sodowego, 225 ml sulfotlenku dwumetylu i 56,5 g (0,6 mola) dwumetylosulfonu ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze 55°C, a następnie ochłodzono do temperatury 0°C dodano 65,4 g (0,29 mola) benzoetanu 3,4,5-trójmetoksymetylowego i ogrzewano w temperaturze 60°C w ciągu 1 godziny. Mieszaninę wylano następnie na 1100 g lodu, zakwaszono 150 ml rozcieńczonego (1 : 1) kwasu solnego i ochłodzono lodem. Odsączono powstały krystaliczny osad, przemyto go dwukrotnie 150 ml lodowatej wody i dwukrotnie 100 ml ochłodzonego lodem etanolu. Po wysuszeniu w powietrzu w ciągu około 12 godzin otrzymano 14 g sulfonu metylo- α -(3,4,5-trójmetoksyacetofenonu) o temperaturze topnienia 147–148°C.

38,1 g otrzymanego sulfonu, 100 ml odsolonej wody i 30 ml etanolu zmieszano i chłodzono do temperatury 15°C, po czym dodano stopniowo ochłodzony roztwór 2 g borowodorku sodowego w 40 ml odsolonej wody. Następnie usunięto kąpiel chłodzącą i mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 1 godziny. Otrzymaną zawiesinę ochłodzono do temperatury 2°C, odsączono i przemyto lodową wodą i osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C. Otrzymano 34,2 g β -hydroksy- β -3,4,5-trójmetoksyfenyloetylosulfonu o temperaturze topnienia 153–154°C.

A. 29 g otrzymanego sulfonu, 16,5 g nitylu kwasu β -anilinopropionowego i 40 ml sulfotlenku dwumetylu ogrzewano do temperatury 40°C i dodano powoli 13,6% roztworu i-butanolanu potasowego w i-butanolu, po czym utrzymywano mieszaninę w temperaturze 45°C przez 1 godzinę. Następnie oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem alkohol i pozostałość wylano do 200 ml lodowatej wody. Krystaliczny surowy produkt odsączono i przekrystalizowano z etanolu, przemywając etanolem i heksa-

nem. Otrzymano 26 g nitrylu kwasu β -anilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego.

W analogiczny sposób, przez kondensację nitrylu kwasu β -anilinopropionowego i podanych niżej sulfonów otrzymano niżej wymienione nitryle:

B. z β -hydroksy- β -(3,4-dwuchlorofeniloetylo)-metylosulfonu otrzymano nitryl kwasu β -anilino- α -3,4-dwuchlorobenzyloakrylowego.

C. z β -hydroksy- β -(2-jodofeniloetylo)-metylosulfonu otrzymano nitryl kwasu β -anilino- α -2-jodobenzyloakrylowego,

D. z β -hydroksy- β -(3-jodofeniloetylo)-metylosulfonu otrzymano nitryl kwasu β -anilino- α -3-jodobenzyloakrylowego,

E. z β -hydroksy- β -(4-jodofeniloetylo)-metylosulfonu otrzymano nitryl kwasu β -anilino- α -4-jodobenzyloakrylowego i

F. z β -hydroksy- β -(2-bromofeniloetylo)-metylosulfonu otrzymano nitryl kwasu β -anilino- α -2-bromobenzyloakrylowego.

Przykład II. Postępując w sposób opisany w przykładzie I lecz stosując zamiast sulfotlenku dwumetylu 40 ml amidu kwasu sześciometylofosforowego, otrzymano 26 g nitrylu kwasu β -anilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego o temperaturze topnienia 126—128°C.

Przykład III. 5 g β -hydroksy- α -3,4,5-trójetoksyfeniloetylometylosulfonu, 3 g nitrylu kwasu β -anilinopropionowego, 20 ml sulfotlenku dwumetylu i 2 ml 20% roztworu wodorotlenku potasu w metanolu poddano reakcji w temperaturze 90—95°C w ciągu 20 minut. Po dalszej obróbce i po przekrystalizowaniu produktu z etanolu otrzymano 3 g nitrylu kwasu β -anilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego o temperaturze topnienia 126—129°C.

Przykład IV. Postępując w sposób opisany w przykładzie III, lecz stosując zamiast sulfotlenku dwumetylu, 20 ml amidu kwasu sześciometylofosforowego, otrzymano 2 g nitrylu kwasu β -anilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego. Po przekrystalizowaniu z etanolu produkt posiadał temperaturę topnienia 125—127°C.

Przykład V. Postępując w sposób opisany w przykładzie III, lecz stosując zamiast wodorotlenku potasowego w metanolu, 0,5 g metanolanu sodowego, otrzymano 3 g nitrylu kwasu β -anilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego o temperaturze topnienia 128—130°C.

Przykład VI. 10 g β -hydroksy- α -3,4,5-trójetoksyfeniloetylometylosulfonu, 5,1 g nitrylu kwasu β -anilinopropionowego, 20 ml amidu kwasu sześciometylofosforowego i 1 g metanolanu sodowego poddano reakcji w temperaturze 60°C w ciągu 30 minut. Po dalszej obróbce otrzymano 6 g nitrylu kwasu β -anilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego o temperaturze topnienia 127—129°C.

Przykład VII. Postępując w sposób opisany w przykładzie V, lecz stosując zamiast sulfotlenku

dwumetylu 25 ml N,N-dwumetyloacetamidu, po przerobieniu otrzymano 2,5 g nitrylu kwasu β -anilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego o temperaturze topnienia 125—128°C.

5

Przykład VIII. 5,4 g metanolanu sodowego rozpuszczono w 50 ml gorącego sulfotlenku dwumetylu, ochłodzono do temperatury pokojowej, dodano 18 g aldehydu 3,4,5-trójetoksybenzoowego i mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Następnie dodano 100 ml wody i roztwór ekstrahowano chloroformem, wyciąg chloroformowy płukano wodą, osuszono nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowano do sucha. Pozostały żółty olej krystalizowano po dodaniu octanu etylu. Otrzymane kryształy odsączono i przemyto pentanem, otrzymując 14,8 g sulfotlenku β -hydroksy- β -3,4,5-trójetoksyfeniloetylometylu, który po przekrystalizowaniu z octanu etylu topniał w temperaturze 160—162°C.

5,4 g otrzymanego sulfotlenku, 3 g nitrylu kwasu β -anilinopropionowego, 25 ml sulfotlenku dwumetylu i 0,5 g metanolanu sodowego poddano reakcji w temperaturze 90—95°C w ciągu 1 godziny, po czym mieszaninę wlewo do lodowatej wody, odsączono osad i przekrystalizowano go ze skażonego etanolu, otrzymując 2 g nitrylu kwasu β -anilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego o temperaturze topnienia 125—127°C.

Przykład IX. Postępując w sposób opisany w przykładzie VIII, lecz stosując zamiast metanolanu sodowego roztwór 2 g wodorotlenku potasowego w 5 ml metanolu, otrzymano 2 g nitrylu kwasu β -anilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego o temperaturze topnienia 125—128°C.

Przykład X. Postępując w sposób podany w przykładzie VIII lecz stosując 2 g metanolanu sodowego i amid kwasu sześciometylofosforowego zamiast sulfotlenku dwumetylu, otrzymano 2 g nitrylu kwasu β -anilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego o temperaturze topnienia 125—129°C.

Przykład XI. Postępując w sposób opisany w przykładzie VIII, lecz stosując zamiast metanolanu sodowego 15 ml 13,6% roztworu IIIr.-butanolanu potasowego w IIIr.-butanolu, otrzymano 1 g nitrylu kwasu β -anilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego o temperaturze topnienia 128—130°C.

Przykład XII. Postępując w sposób opisany w przykładzie IX, lecz stosując zamiast sulfotlenku dwumetylu 25 ml amidu kwasu sześciometylofosforowego, otrzymano 1 g nitrylu kwasu β -anilino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego o temperaturze topnienia 123—126°C.

Przykład XIII. 3,0 g nitrylu kwasu morfolino-propionowego, 2,9 g β -hydroksy- β -3,4,5-trójetoksyfenylometylosulfonu, 0,3 g metanolanu sodowego i 6 ml amidu kwasu sześciometylofosforowego poddano reakcji w temperaturze 60—65°C w ciągu 40 minut, a następnie wlewo do 50 ml lodowatej wody. Powstały surowy produkt oddzielono przez dekantację

cję i przekrystalizowano z 10 ml etanolu, otrzymując 2 g nitrilu kwasu β -morfolino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego.

Przykład XIV. Postępując w sposób opisany w przykładzie XII, lecz stosując zamiast metanolu sodowego wodorotlenek benzylotrójetoksyamoniowy, otrzymano nitril kwasu β -morfolino- α -3,4,5-trójetoksybenzyloakrylowego z wydajnością 50% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nitrilu kwasu β -amino- α -benzyloakrylowego o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, chlorowca, grupę alkilową, alkoksylo-
wą, przy czym gdy R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, R^3 i R^4 mogą wspólnie oznaczać grupę dwuoksy-
etylenową, a grupa $-NR^5R^6$ oznacza alifatyczną, hete-
rocycliczną lub aromatyczną grupę aminową, w któ-
rej tylko jeden z podstawników R^5 lub R^6 może
oznaczać atom wodoru, **znamienny tym**, że sulfon

lub sulfotlenek β -hydroksy- β -fenyloetylometylowy o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają
wyżej podane znaczenie a n oznacza liczbę 1 lub 2
poddaje się reakcji z odpowiednim nitrilem kwasu
 β -aminopropionowego o wzorze ogólnym 3, w któ-
rym grupa $-NR^5R^6$ ma wyżej podane znaczenie, w
polarnym niewodnym rozpuszczalniku rozpuszczają-
cym oba reagenty.

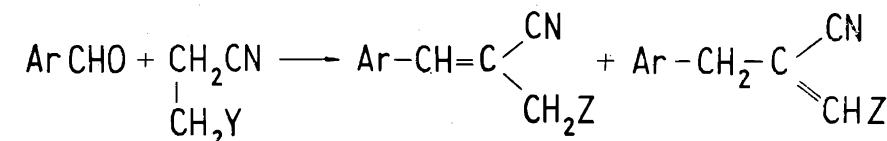
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
reakcję prowadzi się w obecności zasady.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że
jako zasadę stosuje się niższy alkohol.

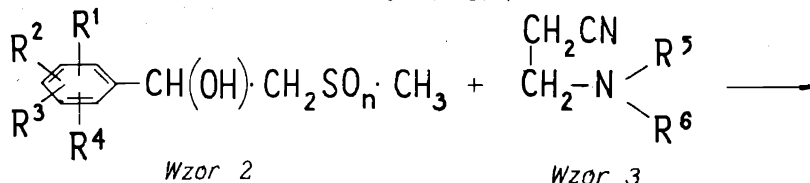
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
jako polarny, niewodny rozpuszczalnik stosuje się
sulfotlenek dwumetylu.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
jako nitril kwasu β -aminopropionowego stosuje się
nitril kwasu β -anilinopropionowego ewentualnie
podstawiony w pierścieniu fenylowym.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
stosuje się sulfon lub sulfotlenek β -hydroksyfenylo-
etylometylowy podstawiony grupą metoksylo-
wą w pozycji 3 i 4 lub pozycji 3, 4 i 5 pierścienia fenylo-
wego.

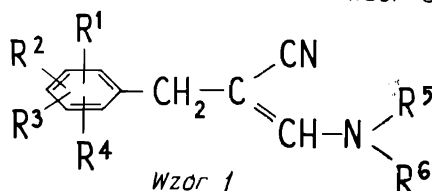


Schemat 1



Wzór 2

Wzór 3



Wzór 1

Schemat 2

Cena zł 10,—