



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

для служебного пользования ЭКЗ №

00016

(19) **SU** (11) **1704435**

A1

(51)5 C 07 D 403/12, 203/02

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

2

(21) 4750698/04
(22) 20.10.89
(71) Днепропетровский химико-технологический институт и Институт химической физики АН СССР
(72) А.В. Просяник, А.С. Москаленко, С.Е. Куценко, Г.В. Борщевская и Р.Г. Костяновский
(53) 547.71.07 (088.8)
(56) Патент ФРГ № 858846, кл. 12 Р, 5, 1952.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БИС(β-ЭТИЛЕНИМИНОЭТИЛ)ОКСАМИДА
(57) Изобретение касается замещенных этиленимина, в частности получения бис(β-этилениминоэтил)оксамида, ис-

пользуемого в производстве противовирусных препаратов. Цель - создание экологически чистого производства при повышении выхода и чистоты целевого продукта. Для этого ведут амидирование диапилоксалата с помощью N-(β-оксиэтил)этилендиамина с последующим дигидрохлорированием хлористым водородом. Замещение гидроксильной группы на хлор ведут с использованием хлористого тионила с последующей циклизацией в присутствии водных или спиртовых растворов щелочей. Эти условия обеспечивают выход целевого продукта с т.пл. 265°C до 91% [против 73%] при исключении использования высокотоксичного этиленимина.

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения бис(β-этилениминоэтил)оксамида, который является инактиватором РНК- и ДНК-содержащих вирусов.

Цель изобретения - повышение выхода и качества бис(β-этилениминоэтил)оксамида и создание экологически чистого производства.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. а) Бис[N-(β-оксиэтил)-β-аминоэтил]оксамид.

К раствору 67,4 г (0,6 моль) N-(β-оксиэтил)этилендиамина в 200 мл абсолютного этанола медленно, при перемешивании дозируют раствор 43,8 г (0,3 моль) диэтилоксалата в 100 мл абсолютного этанола.

1-92

Температура реакционной массы при этом повышается примерно до 40°C. После окончания дозировки реакционную массу перемешивают еще 1 ч и выдерживают в течение 16 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают 50 мл абсолютного этанола. Получают бесцветный кристаллический продукт с выходом 70,2 (90%), т.пл. 135°C (метанол).

Найдено, %: С 45,62; Н 8,41;
N 21,30.

$C_{10}H_{22}N_4O_4$.

M = 262,31.

Вычислено, %: С 45,78; Н 8,45;
N 21,35.

б) Дигидрохлорид бис[N-(β-оксиэтил)-β-аминоэтил]оксамида.

26,2 г (0,1 моль) бис[N-(β-окси-

№ **SU** (11) **1704435** **A1**

этил)-β-аминоэтил]оксамида растворяют при 60°C в 300 мл абсолютированного метанола и образовавшийся прозрачный раствор насыщают газообразным осушенным над серной кислотой хлористым водородом. Конец реакции определяют по приресту колбы в количестве 7,3 г (0,2 моль в расчете на HCl). При этом выпадает бесцветный осадок. Реакционную массу выдерживают в течение 16 ч и отфильтровывают продукт. Выход составляет 32,8 г (98%), т.пл. 237°C (метанол + вода).

Найдено, %: C 35,75; H 7,15;
N 16,52; Cl 21,28.

$C_{10}H_{22}N_4O_4Cl_2$
M = 335,24.

Вычислено, %: C 35,83; H 7,22;
N 16,71; Cl 21,15.

в) Дигидрохлорид бис[N-(β-хлорэтил)-β-аминоэтил]оксамида.

33,5 г (0,1 моль) сухого, тщательно измельченного дигидрохлорида бис[N-(β-оксиэтил)-β-аминоэтил]оксамида ссыпывают со 100 мл хлористого тионила и кипятят на водяной бане в течение 5 ч с обратным холодильником, снабженном хлоркальцевой трубкой на конце. Затем хлористый тионил отгоняют на водяной бане, добавляют к реакционной массе 20 мл хлороформа и отгоняют хлороформ с остатком хлористого тионила. Получают 37,2 г (100%) порошка, слегка окрашенного в кремовый цвет, т.пл. 265°C (разложение; метанол + вода).

Найдено, %: C 32,14; H 5,85;
N 14,92; Cl 37,96.

$C_{10}H_{22}N_4O_2Cl_2$

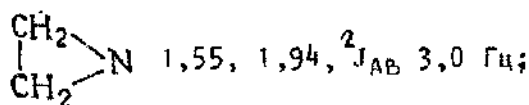
Вычислено, %: C 32,28; H 5,96;
N 15,06; Cl 38,11.

г) Бис(β-этилениминоэтил)оксамид.

Метод А. К раствору 0,02 г (0,5 ммоль) едкого натра в 1 мл воды приливают при 20°C раствор 0,465 г (0,125 ммоль) дигидрохлорида бис[N-(β-хлорэтил)-β-аминоэтил]оксамида в 1 мл воды. Через 10 мин после смешения реагентов к реакционной массе добавляют 10 мл воды и выдерживают 3 сут при комнатной температуре. Выход бис(β-этилениминоэтил)оксамида определяют спектроскопическим методом по интегральной интенсивности сигналов спектра ПМР. В данном случае выход составляет 91,0%.

Выделенное из раствора соединение имеет т.пл. 163-164°C.

Строение соединения доказано с помощью спектра ПМР (спектрометр Bruker WP-400, частота 400 МГц, внутренний стандарт ТМС, растворитель D_2O), м.д.:



N-CH₂ 2,64; NH-NC₂ 3,67, {}^3J 6,1 Гц.

Метод А'. К раствору 4 г (0,1 моль) едкого натра в 200 мл воды при 20°C приливают раствор 9,3 г (0,025 моль) дигидрохлорида бис[N-(β-хлорэтил)-β-аминоэтил]оксамида в 200 мл воды. Через 10 мин после смешения реагентов к реакционной массе добавляют 8000 мл воды и выдерживают 3 сут. Затем реакционную массу упаривают досуха в вакууме при температуре не выше 20°C. К остатку прибавляют 500 мл хлороформа и размешивают в течение 1 ч, фильтруют, хлороформ упаривают без нагревания. Остаток промывают эфиром, сушат, перекристаллизовывают из смеси метиленхлорид: эфир (10:1). Выход 4,74 г (84%), т.пл. 163-164°C.

Метод Б. К раствору 0,022 г (0,4 ммоль) едкого кали в 1,5 мл метанола при 20°C прибавляют 0,037 г (0,1 ммоль) дигидрохлорида бис[N-(β-хлорэтил)-β-аминоэтил]оксамида, перемешивают до его полного растворения и выдерживают в течение 48 ч. Выход целевого продукта, как и в методе А, определяют интегрированием интенсивности сигналов спектра ПМР.

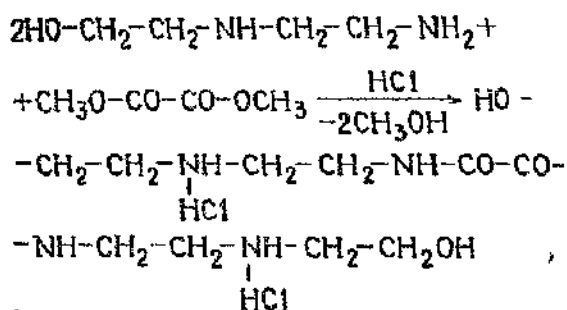
В этом методе выход составляет 81,0%. Метод В. К раствору 0,0848 г (0,8 ммоль) карбоната натрия в 0,9 мл воды при 20°C прибавляют 0,0744 г (0,2 ммоль) дигидрохлорида бис[N-(β-хлорэтил)-β-аминоэтил]оксамида, перемешивают до полного растворения и оставляют на 12 ч. Выход, как и в методах А и Б, определяют по интегральным интенсивностям сигналов в спектре ПМР. Выход 50,0%.

Пример 2. Бис[N-(β-оксиэтил)-β-аминоэтил]оксамид.

К раствору 20,8 г (0,2 моль) N-(β-оксиэтил)этилендиамина в 50 мл абсолютированного метанола дозируют при перемешивании подогретый до 25°C раствор 11,8 г (0,1 моль) диметилоса-
лата в 40 мл абсолютированного мета-

нола так, чтобы температура реакционной массы не превышала 35°C, после чего перемешивание продолжают еще в течение 0,5 ч. При этом реакционная масса самопроизвольно охлаждается до комнатной температуры. Затем реакционную массу выдерживают в течение 15 ч, после чего сушат до постоянной массы при 60°C. Получают 18,2 г бесцветных кристаллов с т.пл. 130-132°C. Отгонкой метанола из фильтрата получают дополнительно 6,1 г продукта в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 129-132°C. Общий выход составляет 24,3 г (92,7%), т.пл. продукта 135°C (метанол); т.пл. смешанной пробы с продуктом, полученным из диэтилоксалата (см. пример 1, стадия А), депрессии не показывает, следовательно, продукты идентичны.

Пример 3 (стадии А и Б). Дигидрохлорид бис[N-(β-оксиэтил)-β-аминоэтил оксамида].

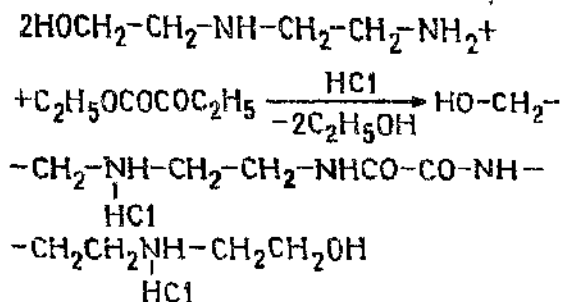


К раствору 10,4 г (0,1 моль) N-(β-оксиэтил)этилендиамина в 30 мл абсолютного метанола медленно, при перемешивании при 20-25°C приливают раствор 5,9 г (0,005 моль) диметиллоксалатов в 20 мл абсолютного метанола. При этом выпадает белый осадок. Перемешивание продолжают в течение 0,5 ч, добавляют 50 мл абсолютного метанола, нагревают на водяной бане до полного растворения осадка и пропускают через образовавшийся раствор сухой хлористый водород до тех пор, пока привес реакционной колбы не достигнет 3,7 г (0,1 моль HCl). Пропускание хлористого водорода сопровождается самопроизвольным повышением температуры реакционной массы до 50°C.

Полученную реакционную массу выдерживают при комнатной температуре в течение 18 ч, затем осадок отфильт-

ровывают, промывают 20 мл абсолютного метанола и сушат в сушильном шкафу при 60°C до постоянной массы. Получают 13,4 г (80,2%) продукта с т.пл. 236-238°C. С продуктом, полученным в примере 1 (стадия Б), смешанная проба депрессии не показывает, следовательно, продукты идентичны.

Пример 4 (стадии А и Б). Диглохлорид бис[N-(β-оксиэтил)-β-аминоэтил]оксамида.



К раствору 10,4 г (0,1 моль) N-(β-оксиэтил)этилендиамина в 30 мл абсолютного этанола медленно, при перемешивании дозируют раствор 7,3 г (0,05 моль) диэтилоксалата в 20 мл абсолютного этанола так, чтобы температура реакционной массы не превышала 40°C, перемешивают 0,5 ч, нагревают на водяной бане до полного растворения выпавшего бесцветного осадка, пропускают через реакционную массу с помощью барботера сухой хлористый водород до увеличения веса колбы на 3,7 г (0,1 моль HCl) и выдерживают в течение 18 ч. Выпавший бесцветный осадок отфильтровывают, промывают 20 мл абсолютного этанола и сушат до постоянной массы при 60°C.

Получают 13,5 (84,4%) продукта, т.пл. 236-237°C (метанол + вода). Проба смешения с продуктом, полученным в примере 1 (стадия Б), депрессии не показывает, следовательно, они идентичны.

Пример 6 (стадия А и Б). Дигидрохлорид бис N-(β-оксиэтил)-β-аминоэтил]оксамида.

К раствору 31,2 г (0,3 моль) N-(β-оксиэтил)этилендиамина в 50 мл абсолютного этанола медленно, при перемешивании дозируют раствор 21,9 г (0,15 моль) диэтилоксалата в 50 мл абсолютного этанола так, чтобы температура реакционной массы не превышала 30-40°C, и перемешивают 1 ч. При этом выпадает бес-

цветный осадок. Нагреванием на водяной бане до 50-55°C (в реакционной массе) при перемешивании осадок растворяют, дозируют при этой температуре 23,8 г (0,2 моль) хлористого тионила и перемешивают в течение 2 ч при произвольном охлаждении. Выпавший бесцветный осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 30 мл абсолютного этанола и сушат при комнатной температуре. Выход 38,0 г (75,6%), т.пл. 236-237°C (метанол+вода), с продуктом стадии Б примера 1 температура плавления смешанной пробы депрессии не показывает, следовательно они идентичны.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет повысить качество и выход целевого продукта с 73 до 91%,

а также исключить применение высокотоксичного этиленмина.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения бис(β-этиленминоэтил)оксамида из диалкилоксалата, отличающийся тем, что, с целью создания экологически чистого производства, повышения выхода и качества целевого продукта, диалкилоксалат амидируют N-(β-оксиэтил)этилендиаминном с последующим дигидрохлорированием хлористым водородом и замещением гидроксильной группы на хлор реакцией с хлористым тионилем с образованием устойчивого при хранении дигидрохлорида бис[N-(β-хлорэтил)-β-аминоэтил]оксамида циклизующегося в конечный продукт при взаимодействии с водным или спиртовым раствором щелочей.

Составитель И. Бочарова

Редактор Е. Хорина

Техред Л.Олейник

Корректор Л. Пилипенко

Заказ 80/ДСП

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 475

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул.Гагарина, 101