



(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 02373

(22) A bejelentés napja: 1995. 08. 11.

(30) Elsőbbségi adatok:

94/16364 1994. 08. 12. GB

(40) A közzététel napja: 1996. 03. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1998. 01. 28.

(11) Lajstromszám:

214 221 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 211/00

(72) Feltalálók:

Heyes, Graham, Durham City, Cleveland (GB)

Holmes, David, Durham City, Cleveland (GB)

Jackson, Arthur, Washington, Tyne and Wear
(GB)

Morgan, Craig, Billingham, Cleveland (GB)

(73) Szabadalmaz:

Fine Organics Ltd., Middlesbrough, Cleveland
(GB)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Eljárás tioamidok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány eljárást ismertet alifás tioamidok előállítására, ahol egy $R_1R_2R_3C-CN$ általános képletű nitrilt – ahol

R_1 jelentése hidrogénatom, 1–5 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport,

R_2 és R_3 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport –

vízzel elegyedő poláris oldószerben hidrogén-szulfiddal reagáltatják oly módon, hogy a reakciót H_2NR_4 általános képletű alifás amin katalizátor jelenlétében hajtják végre – ahol

R_4 jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport.

HU 214 221 B

A találmány tárgya eljárás tioamidok, vagyis olyan amidok előállítására, melyekben az oxigénatomot kénatom helyettesíti.

A tioamidok, különösen az alifás tioamidok értékes intermedierek a legváltozatosabb célt szolgáló termékek előállításánál. Például tioamidok használatosak a gyógyszerként használt tiazolok előállítására. Ezért különböző eljárásokat javasoltak a tioamidok előállítására.

Erre a célra a legelterjedtebb eljárás az, amelyben a megfelelő amidot tio-reagenssel, például foszfor-pentaszulfiddal vagy annak valamely aromás származékával, például Lawesson-reagenssel reagáltatják. A foszfor-pentaszulfid azonban igen nehezen kezelhető reagens és a reakció során keletkező melléktermékek kezelése és megsemmisítése is költséges. A Lawesson-reagens is igen drága, és a reakció melléktermékeinek eltávolítása nehézséggel jár.

A felsorolt nehézségek elkerülésére dolgozták ki a 3 274 243 számú USA-beli leírásban ismertetett alternatív eljárást, melyben nitrilt reagáltatnak hidrogén-szulfiddal, vagyis a hidrogén-szulfid cianid-csoportra történő közvetlen addíciójával képzik a kívánt tioamidot. A reakció aminoszármazékok katalizálható. Míg azonban az addíciós reakció jó hozamot biztosít aromás nitrilek alkalmazásakor, az alifás nitrilek reakciója igen lassú és a hozam is gyenge, kivéve, ha a reakciót magasabb hőmérsékleten és nyomáson végezzük. A fenti szabadalmi leírásban az alifás tioamidok előállítására erősen bázikus szekunder aminokat kvaterner ammónium-hidroxidokat és tetraalkil-guanidint alkalmaznak.

A fentiekre tekintettel a találmány célja olyan eljárás kidolgozása alifás nitrilek tioamiddá történő átalakítására, melyben kielégítő a reakciósebesség és/vagy a hozam, és a kívánt termék még szobahőfokon is előállítható. Ezt a célt egy új katalizátorcsalád alkalmazásával sikerült elérni.

A találmány tárgya tehát eljárás alifás tioamidok előállítására, ahol egy $R_1R_2R_3C-CN$ képletű nitril, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, 1–5 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport, R_2 és R_3 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport,

vízzel elegyedő poláros oldószerben hidrogén-szulfiddal reagáltatjuk oly módon, hogy a reakciót H_2NR_4 általános képletű alifás amin katalizátor jelenlétében hajtjuk végre, ahol

R_4 jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárásban reakcióba vitt nitril egy $R_1R_2R_3C-CN$ általános képletű alifás nitril –, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti – melynek alkilcsoportjai lehetnek egyenes vagy elágazó láncúak. A reakcióban használt tipikus nitril lehet az acetonitril, propionitril, n- és izobutironitril valamint fenil-acetonitril, ill. – a fenti korlátokon belül – homológjaik. Az izobutironitril reakciójával kapott tioizobutiramid különösen értékes vegyület.

A reakció katalizálható az H_2NR_4 általános képletű aminokkal – ahol R_4 jelentése a fenti. Ilyen katalizátor lehet a metil-amin, etil-amin, n- vagy izopropil-amin. Különösen előnyös az izopropil-amin használata. Az

alkalmazott katalizátor mennyisége nem döntő, de a nitril mennyiségéhez viszonyítva általában 10 és 100 mólszázalék, előnyösen 20 és 40 mólszázalék között van.

A reakciót vízzel elegyedő, poláros, előnyösen aprotikus oldószerben végezzük. Az oldószerek fontosak a kielégítő reakciósebesség elérése szempontjából. Ilyen alkalmas oldószer a dimetil-acetamid, szulfolán, N-metil-pirrolidinon, 1,3-dimetil-imidazolidinon és dimetil-szulfoxid. Különösen alkalmas oldószer a dimetil-formamid. Az oldószer mennyisége előnyösen 100–500 g/mol nitril, legelőnyösebben 120–300 g/mol nitril.

A hidrogén-szulfidot a nitrilhez képest előnyösen morális feleslegben alkalmazzuk, legelőnyösebben 110–300 mólszázalékban, tipikusan 160–250 mólszázalékban a nitril mennyiségére számolva.

Szobahőfokon és atmoszferikus nyomáson végezve a találmány szerinti eljárás jó hozamot biztosít a kívánt tioamid előállításához. Azonban, amennyiben kívánatos, a reakció meggyorsítható és a hozam megnövelhető, ha a reakciókeverék hőfokát kissé a szobahőfok fölé emeljük, így 30 °C és 50 °C, előnyösen 30 °C és 40 °C közé.

A találmány szerinti eljárással előállított tioamidot vízreöntéssel, majd oldószeres extrakcióval, például diklór-metánnal használva, izolálhatjuk a reakciókeverékből.

A találmányt nem korlátozó jelleggel a következő példák segítségével illusztráljuk.

1. példa

Egy kevert, lúgos gázmosóhoz kapcsolódó hűtővel felszerelt lombikba 100 g izobutironitrilt, 30 g izopropil-amin és 400 ml dimetil-formamidot adagoltunk, majd 24 órán keresztül hidrogén-szulfid gázt vezettünk a lombikba. A keverést addig folytattuk, míg a nitril fogyása nagyon lelassult.

A reakciókeveréket 900 ml vízre öntöttük, majd 3×250 ml diklór-metánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítottuk és forgó bepárlón bepároltuk. A visszamaradó olaj – a maradék oldószertől eltekintve – lényegében tiszta tioizobutiramid volt. Hozam: 127 g, 85%. Op.: 40–42 °C (hexánból átkristályosítva).

2. példa

Egy kevert, hűtővel felszerelt lombikba 80 g izobutironitril és 27 g izopropil-amin 125 ml dimetil-szulfoxidban készült oldatát 0–5 °C-ra hűtöttük, majd összekapcsoltuk egy lúgos gázmosóval. Hat órán keresztül 85 g hidrogén-szulfid gázt vezettünk a rendszerbe, mindaddig, míg a reakció nagyon le nem lassult. Ekkor 500 ml vízbe öntöttük az elegyet, 3×250 ml diklór-metánnal extraháltuk, kevés vízzel mostuk és bepároltuk. A visszamaradó olaj – a maradék oldószertől eltekintve – lényegében tiszta tioizobutiramid volt. Hozam: 85 g, 71%. Op.: 40–42 °C (hexánból átkristályosítva).

3. példa

Egy kevert, lúgos gázmosóhoz kapcsolódó hűtővel felszerelt lombikba 54 g izopropil-amin, 128 g propionitrilt és 300 ml dimetil-formamidot adagoltunk. A ke-

veréket 0–5 °C-ra hűtöttük, majd 24 órán keresztül hidrogén-szulfid gázt vezettünk a rendszerbe. A reakció alatt hagytuk, hogy az elegy lassan szobahőfokra melegedjen fel. 12 órai állás után a reakcióelegyet vákuumban eredeti térfogatának 75%-ára pároltuk be, 1600 ml vízre öntöttük, majd 3×250 ml diklór-metánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítottuk és forgó bepárlón bepároltuk. A visszamaradó olaj – a maradék oldószertől eltekintve – lényegében

tiszta tiopropionamid volt. Hozam: 145 g, 70%. Op.: 36–38 °C (toluolból átkristályosítva).

4–9. példa

- 5 Az 1–3. példában ismertetett eljárást és elválasztási módszert alkalmazva a következő táblázatban felsorolt nitrileket hidrogén-szulfid gázzal reagáltattuk a megjelölt katalizátor jelenlétében és az ott leírt oldószerekben. A tioamid hozamokat szintén a táblázatban soroltuk fel.

I. táblázat

Példa	Nitril	Oldószer	Katalizátor	Hozam	Op. (°C)
4.	Izobutironitril	Szulfolán	Izopropil-amin	70%	40–42 (hexánból átkristályosítva)
5.	Izobutironitril	Dimetil-acetamid	Izopropil-amin	90%	40–42 (hexánból átkristályosítva)
6.	Izobutironitril	N-metil-pirolidinon	Izopropil-amin	70%	40–42 (hexánból átkristályosítva)
7.	Izobutironitril	1,3-Dimetil-imidazoli-dinon	Izopropil-amin	72%	40–42 (hexánból átkristályosítva)
8.	Fenil-acetonitril	Dimetil-formamid	Izopropil-amin	70%	94–95 (toluolból átkristályosítva)
9.	Trimetil-acetonitril	Dimetil-formamid	Izopropil-amin	78%	117–118 (hexánból átkristályosítva)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás alifás tioamidok előállítására, ahol egy $R_1R_2R_3C-CN$ általános képletű nitril – ahol R_1 jelentése hidrogénatom, 1–5 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport, R_2 és R_3 jelentése külön-külön hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport – vízzel elegyedő poláris oldószerekben hidrogén-szulfiddal reagáltatjuk, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót H_2NR_4 általános képletű alifás amin katalizátor jelenlétében hajtjuk végre – ahol R_4 jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy nitrilvegyületeként acetonnitrilt, propionitrilt, n- vagy izobutironitril vagy fenil-acetonitrilt alkalmazunk.
- Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy alifás aminként metil-amint, etil-amint, n- vagy izopropil-amint alkalmazunk.
- Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy vízzel elegyedő, poláris oldószerekben

ként dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot, szulfolánt, N-metil-pirolidinont, 1,3-dimetil-imidazolidinont vagy dimetil-szulfoxidot alkalmazunk.

- 25 5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a tioizobutiramid előállítására az izobutironitrilt dimetil-formamidos oldatban, izopropil-amin jelenlétében reagáltatjuk a hidrogén-szulfiddal.

- 30 6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az alifás amint a nitrilvegyület mennyiségéhez viszonyítva 10 és 100 molszázalék közötti mennyiségben alkalmazzuk.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidrogén-szulfidot a nitrilvegyület mennyiségéhez viszonyítva 110 és 300 molszázalék közötti mennyiségben alkalmazzuk.

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az oldószert 100–500 g/mol nitrilmennyiségben alkalmazzuk.

- 40 9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót a 30 °C és 50 °C közé eső hőmérséklet-tartományban hajtjuk végre.