



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

229 113

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 12 01 83
(21) PV 220-83

(51) Int. Cl.¹

C 07 D 233/32

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 01 02 86

(75)

Autor vynálezu

NOVÁK LUDVÍK RNDr. CSc., PRAHA,
MATYÁŠKOVÁ MARIE ing., OPAVA

(54)

Způsob přípravy N-chlorokarbonylimid-azolid-2-onu

Vynález se týká způsobu přípravy N-chlorokarbonylimid-azolid-2-onu, klíčového meziprojektu syntézy polosyntetického antibiotika azlocilinu, a to reakcí N,N'-bis-trimethylsilylethylenmočoviny s fosgenem, nejlépe v benzonovém roztoku, při teplotě 5 až 10 °C. Odštěpením chránicích skupin, například působením vody nebo alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, se získá žádaná látka v krystalické formě, ve vysokém výtěžku a v dostatečné čistotě pro další zpracování.

Vynález se týká způsobu přípravy N-chlorokarbonylimidazolid-2-onu, klíčového meziproduktu syntézy polosyntetického penicilinového antibiotika azlocilinu, ze skupiny tzv. ureido-penicilinů.

Z literatury jsou známy dva způsoby přípravy, které spočívají v reakci fosgenu s ethylenmočovinou. Podle prvního způsobu /NDR pat.spis č. 118 649/ se uvádí fosgen do reakce s ethylenmočovinou v prostředí bezvodého tetrahydrofuranu, přičemž konečný produkt je nutné ještě čistit krystalizací. Podle druhého způsobu /J.Org.Chem. 29, 2402, 1964/ se uvádí fosgen do reakce s močovinou v prostředí bezvodého dichlorethanu při zvýšené teplotě, blízké teplotě varu použitého rozpouštědla, přičemž obě reakční složky se přesně dávkuje. Nevýhoda prvního způsobu spočívá v použití bezvodého tetrahydrofuranu, o němž je známo, že sám reaguje s fosgenem, reakční směs se v krátkém čase barví, tvorba žádaného produktu je provázána vznikem nežádoucích vedlejších produktů.

Pokud se týká druhého způsobu, obě reakční složky, jak bylo uvedeno, se musí pečlivě dávkovat, a to i za vyšší teploty, zřejmě proto, že ethylenmočovina je při teplotě místnosti v dichlorethanu málo rozpustná. Tak například na 17 g ethylenmočoviny se používá 320 ml bezvodého dichlormethanu, a to ještě při teplotě varu. Tím se celý tento způsob stává málo vydatným a nepoužitelným pro přípravu většího množství titulní sloučeniny.

Bylo tedy velice žádoucí nalézt nový způsob přípravy N-chlorokarbonylimidazolid-2-onu, prostý uvedených nedostatků,

realizovatelný při teplotách blízkých teplotě místnosti, jenž by dosahoval vysokých výtěžků při dostatečných koncentracích obou reakčních složek, což by zvýšilo podstatně ekonomičnost celého procesu, dále, aby bylo možné používat i rozpouštědla typu aromatických uhlovodíků, se kterými fosgen nereaguje a je v nich navíc výborně rozpustný.

Uvedené požadavky splňuje způsob přípravy N-chlorokarbonylimidazolid-2-onu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se N,N'-bis-trimethylsilylethylenmočovina uvádí v reakci s fosgenem, v prostředí netečného organického rozpouštědla, zejména chlorovaného alkanu s 1 až 2 atomy uhlíku, například methylenchloridu a/nebo dichlorethanu, nebo aromatického uhlovodíku, například benzenu, při teplotě 0 až 25 °C, načež se po ukončené reakci odštěpí chránicí skupiny, například působením vody nebo alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku.

N,N'-bis-trimethylsilylethylenmočovina, sloužící jako výchozí sloučenina při způsobu podle vynálezu, je snadno přístupná z ethylenmočoviny silylací vhodným silylačním činidlem, například hexamethyldisilazanem. Získaný chráněný derivát ethylenmočoviny má fyzikální vlastnosti zcela odlišné od výchozí ethylenmočoviny. Je výborně rozpustný, a to i při teplotě místnosti nejen v chlorovaných alkanech, nýbrž i v aromatických uhlovodících, například v benzenu, toluenu nebo xylenu nebo v jejich směsi, které představují optimální netečná rozpouštědla pro fosgen. Fosgenace probíhá hladce při teplotě místnosti nebo i při teplotě nižší /5 až 10 °C/, s koncentrovanými roztoky reakčních složek. Po ukončené reakci se chránicí silylové skupiny velmi snadno odštěpí působením vody, nebo alkanolu, přidaných v teoretickém množství. Kromě vody jsou k tomuto účelu použitelná i jiná činidla, poskytující OH- nebo NH-skupiny, například alkanoly s vodou mísitelné, vodné roztoky kyselin, organických bází apod.

V závislosti na použitém rozpouštědle lze N-chlorokarbonylimidazolid-2-on získat způsobem podle vynálezu ve výtěžku 73 až 98 % teorie. Množství vedlejšího nežádoucího produktu,

tj. hydrochloridu 1-chlorimidazolinu, nepřevyšuje 2 % teorie.

Provedení způsobu podle vynálezu je velice jednoduché: obzvláště výhodná alternativa spočívá v tom, že se fosgen v plynné formě nebo ve formě roztoku ve vhodném rozpouštědle uvádí do reakce s koncentrovaným roztokem N,N'-bis-trimethylsilylmočoviny buď v témže nebo v odlišném rozpouštědle, a to při teplotě blízké teplotě místnosti. Reakce je okamžitá, přidáním vypočteného množství vody nebo alkoholu se odštěpí ochránící silylové skupiny za současného vyloučení krystalického N-chlorokarbonylimidazolid-2-onu ve výtěžcích přesahujících 90 % teorie. Asi 2 až 3 % teorie dalšího produktu lze získat zpracováním matečných louhů.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu jsou patrný z příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

9,2 g N,N'-bis-trimethylsilylethylenmočoviny se rozpustí ve 30 ml bezvodého methylenchloridu za míchání a ochladí se na 6 °C. Potom se za míchání přidá 14 ml dichlorethanového roztoku obsahujícího 4,2 g fosgenu. Asi po 2 min se reakční směs zbaví probubláváním dusíkem těkavých kyselých podílů. Za prudkého míchání a chlazení na teplotu kolem 6 °C se přidá 0,7 ml vody. Okamžitě se vyloučí krystalický produkt, který se po 10 min míchání odsaje, promyje acetonem a vysuší ve vakuu. Se zpracováním matečných louhů se získá celkem 4,2 g N-chlorokarbonylimidazolid-2-onu s t.t. 140 až 151 °C, který vyhovuje pro další použití.

Příklad 2

9,2 g N,N'-bis-trimethylsilylethylenmočoviny se rozpustí ve 30 ml benzenu a k roztoku se za míchání při teplotě asi 10 °C přidá 19 ml benz^enového roztoku obsahujícího 4,2 g fosgenu. Potom se k čirému roztoku přidá za dalšího míchání a

chlazení na stejnou teplotu 0,7 ml vody, čímž se vyloučí krystalický produkt. Ten se odsaje, promyje acetonem a petrol-etherem. Po dosušení ve vakuu bez zahřívání se získá 5,6 g krystalického produktu s t.t. 140 až 151 °C; zpracováním benzenových matečných louhů se získá ještě 0,2 g, celkový výtěžek je tedy 5,8 g žádané látky s obsahem 90 % hmot. a s 2 % hmot. hydrochloridu 1-chlorimidazolinu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

229 113

Způsob přípravy N-chlorokarbonylimidazolid-2-onu, vyznačující se tím, že se bis-trimethylsilylethylenmočovina uvádí v reakci s fosgenem, v prostředí netečného organického rozpouštědla, zejména chlorovaného alkanu s 1 až 2 atomy uhlíku, například methylenchloridu a/nebo dichlorethanu, nebo aromatického uhlovodíku, například benzenu, při teplotě 0 až 25 °C, načež se po ukončené reakci odštěpí chránicí skupiny, například působením vody nebo alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku.