

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

137 012

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 82 05 27 /P. 236659/

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 84 02 13

Opis patentowy opublikowano: 1987 06 30

Int. Cl.³ C07D 233/86

Twórcy wynalazku: Grzegorz Błotny, Janusz Szafranek
Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk /Polska/

SPOSÓB WYTWARZANIA 3,5-PODSTAWIONYCH POCHODNYCH 2-TIOHYDANTOINY

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3,5-podstawionych pochodnych 2-tiohydantoiny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza łańcuch boczny aminokwasu a R_2 rodnik alkilowy lub aryłowy, na rynku związków stosowanych jako antykonwulsanty.

Znany jest sposób otrzymywania 3,5-podstawionych pochodnych 2-tiohydantoiny /Aechan O., Berichte 16 /1883/ 1544 oraz Edman P., Acta Chimica Scandinavica 4, /1950/ 277/, który polega na reakcji w środowisku zasadowym odpowiednich izotiocyanianów z wolnymi aminokwasami i następnie cyklizacji w środowisku kwaśnym utworzonych pochodnych do odpowiednich 3,5-podstawionych 2-tiohydantoin. Niedogodnością tego sposobu jest konieczność prowadzenia syntezy w dwóch etapach oraz trudność wyizolowania czystego produktu na skutek powstawania substancji ubocznych w II etapie procesu.

Inny sposób otrzymywania 3,5-podstawionych pochodnych 2-tiohydantoin /K.Nowak, patent PRL nr 101 757/ polega na reakcji izotiocyanianu z wolnym eestrem aminokwasu w rozpuszczalniku organicznym lub wodno-organicznym, przy czym substraty te reagują od razu z wytworzeniem odpowiednich pochodnych 2-tiohydantoin.

Według wynalazku sposób otrzymywania 3,5-podstawionych pochodnych 2-tiohydantoiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza łańcuch boczny aminokwasu a R_2 rodnik alkilowy albo aryłowy, z aminokwasów lub ich estrów alkilowych, charakteryzuje się tym, że aminokwasy albo estry aminokwasów lub ich chlorowodorki poddaje się reakcji z estrami kwasów ditiokarbaminowych o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie a R_3 oznacza metyl albo etyl, użytych w stechiometrycznej ilości, zaś reakcję prowadzi się w etanolu i w podwyższonej temperaturze.

Zaletą wynalazku jest to, iż przy zastosowaniu estrów kwasu ditiokarbaminowych zamiast izotiocyanianów synteza jest jednoetapowa. Ponadto w porównaniu z metodą według Aechan'a i Edman'a P. izolacja produktu jest łatwa ponieważ tiometanol lub

tioetanól powstający jako produkt uboczny, łatwo jest usunąć ze środowiska reakcji oraz uzyskuje się wysoką wydajność wahającą się w granicach 78-97 %.

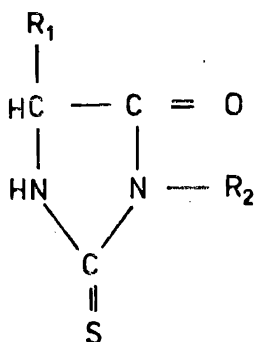
Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładach wykonania.

P r z y k ł a d I. Mieszaninę 1,83 g /10 m moli/ estru metylowego kwasu N-fenyloditiokarbaminowego, 1,65 g /10 m moli/ DL-fenylalaniny i 1,4 cm³ /10 m moli/ trójetyloaminy w 30 cm³ alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny. Wylot chłodnicy łączy się z płuczką zawierającą roztwór chlorku rtęci w celu wiązania wydzielającego się tiometanolu. Koniec reakcji poznaje się po zakończeniu wydzielania tioalkoholu. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje 30 cm³ octanu etylu i warstwę organiczną przemywa się 1 N HCl a następnie wodą do odczynu obojętnego. Po wysuszeniu warstwy octanowej bezwodnym siarczanem magnezu odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i produkt krystalizuje się z alkoholu; uzyskuje się 2,48 g /88 %/ 3-fenyl-5-benzyl-2-tiohydantoiny o temperaturze topnienia 187-189°C.

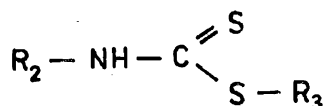
P r z y k ł a d II. Mieszaninę 1,39 g /10 m moli/ chlorowodorku estru etylowego glicyny, 1,4 cm³ /10 m moli/ trójetyloaminy oraz 1,83 g /10 m moli/ estru metylowego kwasu N-fenyloditiokarbaminowego w 30 cm³ etanolu, ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i postępuje jak to podano w przykładzie I. Uzyskuje się 1,50 g 3-fenyl-2-tiohydantoiny o temperaturze topnienia 242-244°C z wydajnością 73 %.

Z a e t r z e z e n i e p a t e n t o w e

Sposób otrzymywania 3,5-podstawionych pochodnych 2-tiohydantoiny o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza łańcuch boczny aminokwasu a R₂ oznacza alkil albo aryl, z aminokwasów lub ich estrów alkilowych, w środowisku alkalicznym, z n a m i e n n y t y m, że aminokwasy albo estry aminokwasów lub ich chlorowodorki poddaje się reakcji z estrami kwasów ditiokarbaminowych o ogólnym wzorze 2, gdzie R₂ ma wyżej podane znaczenie a R₃ oznacza metyl albo etyl w ilości stechiometrycznej, zaś reakcję prowadzi się w etanolu i w podwyższonej temperaturze.



Wzór 1



Wzór 2