

15 lutego 1928 r.

COŹC 129/12

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIŚ PATENTOWY

Nr 8186.

Kl. 12 o 17.

Chemische Fabrik auf Actien
(vorm. E. Schering)
(Berlin, Niemcy).

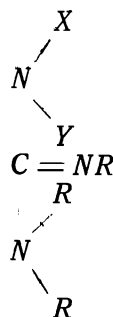
Sposób otrzymywania pochodnych guanidyny.

Zgłoszono 10 listopada 1926 r.

Udzielono 20 grudnia 1927 r.

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania nowych pochodnych guanidyny. Polega on na tem, że działa się S-eterami izotio-mocznika, lub ich pochodnemi na reagujące zasadowo aminy, lub też ich pochodne. Aminy te mogą być w zwykłej temperaturze ciekłe lub stałe, przytem działanie może być przeprowadzone zarówno przy użyciu środków rozpuszczających, jak też i w ich nieobecności. Reakcja zachodzi przy jednoczesnem wydzielaniu się merkaptanu; powstaje przytem odpowiedni związek guanidyny. Metoda nie wymaga stosowania dużego nadmiaru odnośnej aminy. Wystarczy w zupełności 1 do najwyżej 1, 2 cząsteczki aminy dla ilościowego przebiegu reakcji.

Nowe połączenia wyrażają się następującym wzorem.



gdzie R mogą oznaczać atom wodoru lub dowolny jednowartościowy kompleks jednakowego, lub rozmaitego rodzaju, X — kompleks zawierający grupę hydroksylo-

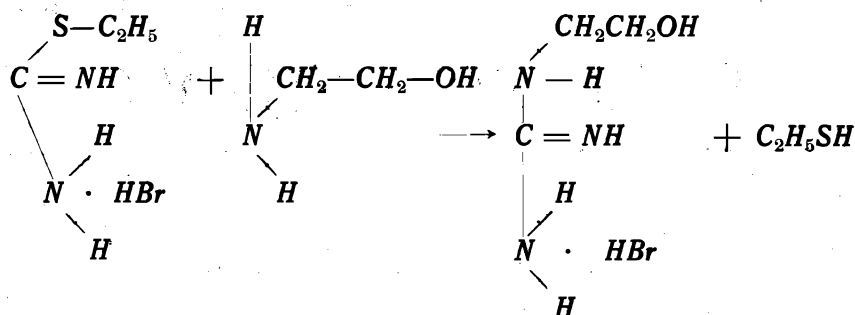
wą, acetalową lub heterocykliczną, i wreszcie XY razem oznacza układ cykliczny.

Związki otrzymane znajdują zastosowanie dla celów terapeutycznych.

Przykład I. 185 g (1 cząsteczka) bromowodorku S-etylo-izo-tio-mocznika, w stanie dobrze sproszkowanym miesza się z 52,5 g (trochę więcej niż 1 cząsteczka) etanolo-aminy przy jednoczesnem dodaniu około 40 cm³ wody. Po lekkim ogrzaniu przechodzi pochodna mocznika do roztwo-

ru. Ciecz przytem zaraz mętnieje wskutek wydzielania się uwalniającego się merkaptanu. Ten ostatni oddestylowuje się pod koniec w próżni. Pozostałość krzepnie czasem na rozpluwającą się masę, krystalizującą z odcieniem stalowym; masa ta jest łatwo rozpuszczalna w wodzie i alkoholu. Przesącz pozostaje długo olejowaty i jako taki łatwo rozpuszcza się w wodzie.

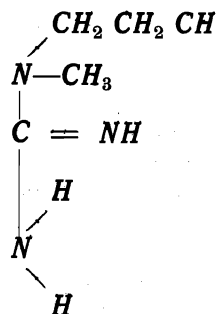
Reakcję uzmysłowić można według następującego równania:



Przykład II. Do 185 g bromowodorku S-etylo-izo-tio-mocznika rozpuszczonego w 40 cm³ wody, dodaje się 105 g O-acetylo-amino-etanolu, i zostawia na pewien czas do ostania. I tutaj reakcja zachodzi natychmiast, przyczem powstaje w przybliżeniu odpowiadająca ilość merkaptanu. Po oddestylowaniu merkaptanu, jak również rozpuszczalnika, pozostaje olej, który dotychczas nie mógł być otrzymany w postaci krystalicznej. Związek ten daje w stężonym roztworze po zadaniu go pikryniem sodu, oleisty osad, dosyć łatwo rozpuszczalny w alkoholu i wodzie.

Przykład III. 185 g bromowodorku A-etylo-izo-tio-mocznika miesza się w obecności lub też bez wody z 77,5 g metylo-amino-etanolu. Po zwykłej przeróbce, wykryszalizowuje się wprost bromowodorek. Można też strącić pikrynian metylo-guanydyno-etanolu, który topi się w 162—164°, trudno rozpuszcza się w zimnej wodzie, bardzo łatwo natomiast w gorącej. Przez rozkład pikrynianu zapomocą kwasu sol-

nego oraz wyekstrahowanie eterem kwasu pikrynowego, otrzymuje się roztwór chlorowodorku, krzepnącego przy odparowaniu na rozpluwającą się, promienistą masę. Masa ta rozpuszcza się łatwo w alkoholach: metylowym, etylowym, izopropylowym, trudno natomiast w alkoholu amylovym, a prawie wcale nie w estrze octowym i acetonie. Związek ten jest w następstwie swego powstania asymetrycznie zbudowany i przedstawia dotychczas nieosiągalny alkohol kreatyny.



Zamiast bromowodorku S-etylo-izo-tio-mocznika można, działając na metylo-amino-

etanol (77,5 g), użyć jodowodorku S-metylo-izo-tio-mocznika 214 g. Związek w ten sposób otrzymany jest identyczny z poprzednio wymienionym. Pikrynian topi się w 166°, zaś chlorowodorek—w 78°, natomiast bromowodorek—w 103°; połączenie pikrynowe rozpada się w 236—237°.

Przykład IV. 185 g bromowodorku S-etylo-izo-tio-mocznika, rozpuszczonego w małej ilości wody, poddaje się reakcji z 120 g O-acetylo-metylo-amino-etanolu przy jednoczesnym wydzielaniu merkaptanu. Produkt reakcji, jak też i jego pikrynian, otrzymuje się dotychczas pod postacią oleistą.

Przykład V. Stechiometryczne ilości etylo-amino-etanolu poddaje się reakcji z jodowodorkiem S-metylo-izo-tio-mocznika w celu otrzymania etylo-guanidyno-etanolu. Pikrynian topi się przy 168°. Chlorowodorek tworzy kryształki higroskopijne.

Przykład VI. W taki sam sposób otrzymuje się homolog izo-amyłowy, którego pikrynian topi się przy 117—118°, a którego chlorowodorek tworzy masę krystalizującą promienisto.

Przykład VII. Bromowodorek N-metylo-S-etylo-izo-tio-mocznika (20 g) poddaje się reakcji z 8 g metylo-amino-etanolu, w celu otrzymania N-metylo-N'-metylo-etoksy-guanidyny. Pikrynian i pikrolonian tego związku trudno rozpuszczają się w wodzie, natomiast chloro-bromo-i jodowodorek jest łatwo rozpuszczalny.

Przykład VIII. 3,5 g chlorowodorku p-oksy-fenylo-etyloaminy zadaje się 5-cm³ 4-normalnego NaOH oraz 3,5 g bromowodorku izo-tio-mocznika-S-etylo-eteru. Po 10—20-sto godzinnym odstaniu się, można zlać z nad zakrzepłej masy znaczne ilości merkaptanu. Masę tę, przemywa się małą ilością wody poczem rozpuszcza i znów zostala z gorącej i zimnej wody naprzemian. W ten sposób oczyszczone, prawie bezbarwne pryzmy bromowodorku guanylo-pyraminy, topią się przy 165°.

Przykład IX. 1,8 g dwu-oksy-(3,4)-fenylo-(β) metylo-amino α etanolu przerabia się z taką samą ilością bromowodorku izo-tio-mocznika w obecności małej ilości wody, w ciągu 24 godzin przy zachowaniu temperatury 37°. Z wodnego roztworu alkoholu wykryształizowuje się guanylo-adrenalinę, pod postacią pięknie krystalizującej masy, zawierającej dużo tlenu.

Przykład X. 15 g amino-acetalu poddaje się reakcji z 18 g bromowodorku S-etylo-izo-tio-mocznika i po kilku minutach rozpuszcza się w 4 cm³ wody. Po odstaniu się w ciągu nocy, oddestylowuje się merkaptan i wodę. Pozostały bromowodorek guanido-acetylowy topi się przy 53—54°, (higroskopijny), jodowodorek (otrzymany z jodowodorku S-metylo-izo-tio-mocznika) przy mniej więcej 60°, a pikrynian przy 201°.

Przykład XI. 3 części metylo-amino-acetalu oraz 3,7 części bromowodorku S-etylo-izo-tio-mocznika dają przy ilościowej przemianie N-metylo-N (β-dwu-oksy-etylo)-etylo-guanidynę. Pikrynian jest trudno rozpuszczalny i posiada punkt topności 116°.

Przykład XII. 19 g bromowodorku S-etylo-N-metylo-izo-tio-mocznika, zwilżonego małą ilością wody, zadaje się (13 g) amino-acetalem. Otrzymuje się bezbarwny syrop z którego można stracić pikrynian N-metylo-N-(β-dwu-oksy-etylo)-etylo-guanidyny. Topi się on przy 107° i jest trudno rozpuszczalny przy wodzie.

Przykład XIII. Do roztworu 18 g bromowodorku S-metylo-izo-tio-mocznika w 4-cm³ wody dodaje się 10 g aniliny. Powstaje natychmiast jednolity roztwór. Po odstaniu się tego roztworu w ciągu nocy w temperaturze około 40° lub przez jego ogrzewanie w ciągu 5 godzin do temperatury 80°—100°, osiąga się wydzielanie się znacznych ilości merkaptanu. Pozostałą resztę merkaptanu, jak również ślady nieprzereagowanej aniliny, wyciąga się eterem. Po-

zostałość jest to fenylo-guanidyna, przedstawiająca się jako syrop zabarwiony zleńka na zielono. Związek ten tworzy trudno rozpuszczalny pikrynian o punkcie topnienia 223°; bromowoderek posiada punkt topliwości 71°.

Przykład XIV. Działając 10 g α -amino-pirydyny na 18 g bromo wodorku S-etylo-izo-tio-mocznika, otrzymuje się bromowoderek α -guanidyno-pirydyny, które dostaje się pod postacią gęstego trochę brązowanego syropu łatwo rozpuszczalnego w rozpuszczalnikach posiadających grupę hydroksylową.

Przykład XV. 10 g piperydyny poddaje się reakcji z 1/10 cząsteczki chlorku S-etylo-izo-tio-mocznika. Następuje silne wydzielanie się ciepła. Powstały chlorowoderek (guanidyno-piperydyny topi się przy 166°, bromowoderek—przy 122°, a pikrynian—przy 248°.

Przykład XVI. 12 g *p*-amino-fenolu zalewa się 100 cm³ alkoholu i dodaje 18 g bromowodorku S-etylo-izo-tio-mocznika, uprzednio rozpuszczonego w 4 cm³ wody. Po długotrwałym staniu w temperaturze około 40° całkowita ilość fenolu przechodzi do roztworu i wytwarza się dużo merkaptanu. Powstały bromowoderek fenylo-guanidyny otrzymuje się pod postacią rozpuszczalnego w wodzie, mikro-krystalicznego proszku. Pikrynian posiada punkt topliwości 228°.

Przykład XVII. Produkt reakcji, powstały przez działanie 22 g 4-amino-1-fenyl-2-3-dwumetylo-5-pyrazolonu na 18 g bromowodorku S-etylo-izo-tio-mocznika, jest produktem łatwo rozpuszczalnym w wodzie.

Przykład XVIII. Fenylo-hydrazyna (6,4 części) reaguje gwałtownie z bromowodorkiem S-etylo-izo-tio-mocznika (11 części). W rezultacie otrzymuje się bromowoderek fenylo-amino-guanidyny, który krystalizuje natychmiast i posiada punkt topliwości

196°. Pikrynian jest trudno rozpuszczalny w wodzie i topi się przy 199°.

Przykład XIX. W taki sam sposób fenyleno-dwu-amina (1,08 części na 1,85 części) daje odpowiednią pochodną guanidynę. Pikrynian posiada punkt topliwości 272°.

Przykład XX. 205 g dwu-etyleno-dwu-aminu (40%-owego) oraz 368 g bromowodorku S-etylo-izo-tio-mocznika dają dwu-bromowoderek dwu-guanidyno-dwu-etyleno dwuaminy, pod postacią surowych przezroczystych kryształów. Kryształy te posiadają punkt topliwości 343° (w kawale); przy topieniu się następuje rozkład. Zasadą ma postać syropowatą, chlorozłocią topi się przy 273°, pikrynian — przy 299°, chlorowoderek zaś przy 346°.

Przykład XXI. 21 g pyrrolidyny oraz 54,6 g bromku S-etylo-izo-tio-mocznika dają po przereagowaniu guanidyno-pyrrolidynę. Pikrynian tej ostatniej jest łatwo rozpuszczalny w wodzie i topi się przy 211°. Bromowoderek, jodowoderek i chlorowoderek tego związku są w wodzie łatwo rozpuszczalne.

Przykład XXII. 30 g 1,3-dwu-*p*-nitro-benzylo-2-etylo-izo-tio-mocznika wykłada się z mniej więcej taką samą ilością dwu-etylo-aminy. Zanim jeszcze cały produkt wyjściowy zdąży przejść do roztworu, wydziela się ciężki proszek krystaliczny. Ług macierzysty, zawierający merkaptan, oddziela się od osadu. Osad ten jest 1,3-dwu-*p*-nitro-benzylo-dwu-etylo-guanidyną. Otrzymuje się go w postaci prawie chemicznie czystej. Związek ten jest prawie wcale nierozpuszczalny w wodzie, trudno w alkoholu i acetonie, natomiast łatwo rozpuszcza się w gorącym estrze octowym oraz benzołu. Topi się przy 181°.

Przykład XXIII. 250 g 1,3-dwu-karboetoksy-2-etylo-izo-tio-mocznika poddaje się działaniu mniej więcej takiej samej ilości benzylo-aminy, przyczem przetrawienie powinno odbywać się przez pewien czas w

zimnem otoczeniu. Po oddestylowaniu w próżni wydzielonego merkaptanu oraz nadmiaru aminy, pozostaje nam 1.3-dwu-karbo-etoksy-2-benzylo-guanidyna, jako zestalony syrop. Związek ten krystalizuje się w igłach, posiada punkt topliwości 35°, prawie wcale nie rozpuszcza się w wodzie, jednak organiczne rozpuszczalniki rozpuszczają go łatwo.

Przykład XXIV. 30 g 1.3-dwu-benzoylo-2-etylo-izo-tio-mocznika dają po zadaniu metylo-amino-etanolem, w sposób uprzednio przytoczony, kreatynolo-dwu-benzoesan (1.3-dwu-benzoyl-2-metylo-oksy-etylo-guanidyna). Związek ten jest w wodzie nierozpuszczalny, tak samo w eterze naftowym; trudno rozpuszcza się w alkoholu.

Przykład XXV. Do tego samego związku udaje się dojść działając metylo-amino-etanolem na 1.3-dwu-benzoylo-2-metylo-izo-tio-mocznik. Powstaje tutaj metylo-merkaptan. Otrzymuje się przytem teoretyczną wydajność.

Dla otrzymania guanidyno-alkoholi można zamiast działania S-alkylo-izo-tio-mocznikiem lub jego pochodniami na zasady oksy-alkylo-lub oksy-arylo-aminowe przeprowadzić proces z powodzeniem w ten sposób, że zadaje się cyjanamidem sole amino-alkoholowe lub też ich pochodne. Sposób ten tłumaczy następujący przykład.

Stehjometryczne ilości bromowodorku metylo-amino-etanolu oraz cyjanamidu podaje się w stężonym alkalicznym roztworze ogrzewaniu w autoklawie do 100—110° w ciągu 6—8 godzin. Po odparowaniu alkoholu, krystalizuje bromowodorek metylo-guanidyno-etanolu w postaci higroskopijnej masy. Masa ta topi się przy 101—103°, zaś jej pikrynian przy 166°. Wolna zasada nie krystalizuje, rozpuszcza się bardzo łatwo w wodzie i alkoholu, nie rozpuszcza się zaś prawie wcale w eterze, estrze octowym oraz chloroformie.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób otrzymywania podstawionych guanidyn, znamienny tem, że działa się S-eterami izo-tio-mocznika, lub ich pochodniami, na reagujące zasadowo aminy lub ich pochodne, będące w zwykłej temperaturze ciałami ciekłymi lub stałymi.

2. Odmiana sposobu otrzymywania guanidyno-alkoholi według zastrz. 1, znamienna tem, że rozkłada się cyjanamidem sole amino-alkoholi lub też ich pochodne.

Chemische Fabrik auf Actien
(vorm. E. Schering).
Zastępca: Inż. Cz. Raczyński,
rzecznik patentowy.