



GRAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

**259750**  
(11) (B1)

[51] Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 C 143/833

[22] Přihlášeno 25 05 87  
[21] [PV 3788-87.O]

[40] Zveřejněno 15 02 88

[45] Vydáno 15 03 89

[75]

Autor vynálezu

NOVÁČEK ALOIS doc. ing. DrSc., SEDLÁČKOVÁ VENUŠE ing.,  
TYL DALIBOR, ÚSTÍ nad Labem

## [54] Způsob výroby N<sup>1</sup>-butyl-N<sup>2</sup>-(p-methylbensensulfonyl)močoviny

1

2

Řešení se týká výroby důležitého perorálního antidiabetika N<sup>1</sup>-butyl-N<sup>2</sup>-(p-methylbensensulfonyl)močoviny, známého pod různými obchodními označeními. Reakce se provádí oddestilováním vody z vlhké tosylmočoviny azeotropickou destilací s toluenem a benzinem při teplotách od 80 do 96 stupňů Celsia a následným varem s butylaminem při teplotě 104 až 106 °C po dobu 2 až 3 hodin.

Vynález se týká způsobu výroby N<sup>1</sup>-butyl-N<sup>2</sup>-(p-methylbenzensulfonyl)močoviny, důležitého perorálního antidiabetika, známého pod různými obchodními označeními.

Doposud známé postupy vycházejí např. z p-toluensulfochloridu, který reakcí s O-methyl-N-n-butylisomočovinou a následující hydrolýzou vzniklého poloproduktu poskytuje žádaný produkt.

Většina postupů však využívá přípravy uvedeného produktu reakcí suché tosylmočoviny s n-butylaminem. Přesto; že tento druhý postup je podstatně jednodušší než první, je náročný na vlastní provedení reakce. Výchozí tosylmočovina musí být dokonale suchá, jinak výtěžky i kvalita produktu klesají. S ohledem na tyto okolnosti a také na potřebu maximální kapacity je nutná speciální sušárna se značnými pořizovacími náklady.

Další nevýhoda reakce tosylmočoviny a n-butylaminem spočívá v tom, že je omezena na poměrně úzký teplotní interval nad teplotou 104 °C, což při teplotě varu n-butylaminu 77,8 °C činí technické problémy, pokud se pracuje v beztlakových nádobách, jak je požadováno ve výrobě.

Nyní bylo zjištěno, že uvedené nedostatky lze z velké části odstranit způsobem výroby N<sup>1</sup>-butyl-N<sup>2</sup>-(p-methylbenzensulfonyl)močoviny reakcí tosylmočoviny s n-butylaminem podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se nejdříve odstraní voda z vlhké tosylmočoviny azeotropickou destilací s toluenem a benzinem při teplotách od 80 do 96 °C a následným varem s n-butylaminem při teplotě 104 až 106 °C po dobu 2 až 3 hodiny.

Jak bylo experimentálně potvrzeno, veškeré neúspěchy při pokusech v práci s vlhkou tosylmočovinou spočívaly v tom, že azeotropická destilace musí být vedena tak, aby teplota destilující reakční směsi byla postupně od 80 do max. 96 °C. Tento režim je nutné dodržet, neboť jinak nastává štěpení tosylmočoviny na tosylamid.

Bylo to potvrzeno experimentálně studií reakce tosylmočoviny s vodou v závislosti na teplotě, reakcí vlhké tosylmočoviny a suché tosylmočoviny s n-butylaminem v závislosti na teplotě. Bylo zjištěno, že tosylmočovina se štěpí již samotnou vodou při teplotě nad 90 °C. Vlhká tosylmočovina se štěpí n-butylaminem ještě snadněji. V obou případech vzniká za odštěpení karbamoylové skupiny tosylamid. Naproti tomu suchá tosylmočovina tomuto štěpení nepodléhá a reakcí s n-butylaminem poskytuje žádaný produkt.

Výhody způsobu výroby podle vynálezu spočívají v tom, že není nutné výchozí tosylmočovinu sušit, čímž se zvýší kapacita výroby a ušetří investiční náklady, spojené s potřebou odpovídající sušárny.

Další výhody spočívají v tom, že se pracuje v beztlakových nádobách s použitím směsi rozpouštědel toluenu a benzínu v ta-

kovém poměru, který umožňuje dosáhnout teploty 104 až 106 °C, která je nutná pro průběh reakce tosylmočoviny s n-butylaminem na žádaný produkt.

Když je všechna voda vydestilovaná, zvýší se teplota reakce na 104 až 106 °C a při této teplotě se přidá n-butylamin. Var se udržuje dále 2 až 3 hodiny. Produkt se izoluje obecně známými postupy buď převedením do vodně-alkalického prostředí a oddělením od toluenové vrstvy s malým množstvím benzínu, nebo se rozpouštědla oddestilují a zbytek se po rozpuštění ve vodě za přidávku malého množství methanolu vysráží zředěnou kyselinou chlorovodíkovou.

Bližší podrobnosti vyplývají z příkladů provedení, které způsob vynálezu pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

#### Příklad provedení

Vlhká tosylmočovina (71,9 g), odpovídající sušině 47,5 g; 0,02 molu se vnese do předloženého toluenu (219 g; 250 ml), přidá se benzin (80 ml) a reakční směs se za míchání vyhřívá k teplotě varu, která postupně stoupá z 82 na 96 °C za současného oddestilování směsi toluen + benzin a voda. Doba azeotropické destilace trvá cca 60 minut a oddestiluje se přibližně 120 až 140 ml směsi. Ke konci destilace, když je veškerá voda odstraněna, se teplota reakční směsi zvýší na 104 až 106 °C.

Po této době se přeruší destilace, reakční směs se ochladí na 80 °C, oddestilovaná směs benzínu a toluenu se vrátí zpět do reakce a přidá se další toluen (44 g; 50 ml). Do reakční směsi se připustí během 15 minut n-butylamin (17,25 g; 23 ml; 0,235 molu).

Znovu se reakční směs vyhřeje k varu (teplota cca 104 až 106 °C) a vaří se dále 60 minut. Potom se přidá další n-butylamin (1,12 g; 1,5 ml; 0,025 molu) a opět se vaří 90 minut. Po této době je reakční směs čirá.

Nyní se reakční směs může zpracovat dvojím způsobem:

a) Z reakční směsi se za vakua RV čerpadla oddestiluje směs toluen a benzin k suchu. Destilační zbytek se zředí vodou (100 ml), přidá se 40% roztok hydroxidu sodného (NaOH; 8 ml) a za míchání se při 50 °C destilační zbytek rozpustí. Zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1:1) se upraví pH roztoku na odbarvení fenolftaleinového papírku, přidá se aktivní uhlí a roztok se zfiltruje.

K filtrátu se přidá methanol (154 g; 195 mililitrů), pH roztoku se znovu upraví roztokem NaOH do slabě růžového zbarvení fenolftaleinového papírku (cca 0,3 ml) a po přidání aktivního uhlí se opět zfiltruje.

Teplota filtrátu se upraví na 33 °C a při této teplotě okyselením zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1:1) na pH 4,0 až 4,5 se

vyloučí žádaný produkt. Po odsátí a promytí vodou (šeskrát po 100 ml) se produkt suší při teplotě 60 °C do konst. váhy. Bylo získáno 45,25 g (75 %, vztaženo na tosylmočovinu), vyhovujícího kvalitě předepsaného amerického lékopisu (USP), žádaného produktu.

b) Reakční směs se ochladí na 60 °C a přidá se zředěný roztok hydroxidu sodného (11 ml 40% NaOH v 150 ml vody).

Po 15 minutách míchání přejde produkt ve formě sodné soli do vodně-alkalické vrstvy, která musí být čirá. Není-li, musí se přidat další roztok hydroxidu sodného. V dělicí nálevce se tato vodná vrstva oddělí od vrstvy toluenu s benzinem a zpracuje se dále podle postupu a).

Bylo získáno 45,5 g produktu kvality odpovídající amer. lékopisu (USP), což je ve shodě s postupem a).

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby N<sup>1</sup>-butyl-N<sup>2</sup>-(p-methylbensulfonyl)močoviny reakcí tosylmočoviny s n-butylaminem, vyznačující se tím, že se reakce provádí postupným oddestilováním vody z vlhké tosylmočoviny azeotropickou

destilací se směsí toluenu a benzínu při teplotách od 80 do 96 °C a následným varem s n-butylaminem při teplotě 104 až 106 °C po dobu 2 až 3 hodin.