

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 101757

**Patent dodatkowy
do patentu _____**

Zgłoszono: 29.11.75 (P. 185162)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 05.12.77

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1979

Int. Cl.² C07D 233/86

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Korneliusz Nowak

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna,
Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania 3,5 podstawionych pochodnych 2-tiohydantoiny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3,5 podstawionych pochodnych 2-tiohydantoiny o wzorze przedstawionym na rysunku związków stosowanych zwłaszcza w analizie sekwencji aminokwasów białek, jako antykonwulsanty, barwniki fluorescencyjne a także jako środki owadobójcze.

Z publikacji: Aschan O., Berichte, 16 (1883) 1544 oraz Edman P., Acta Chimica Scandinavica, 4(1950) 277, znany jest sposób wytwarzania 3,5 podstawionych pochodnych 2-tiohydantoiny, który polega na przyłączeniu, w środowisku zasadowym, izotiocyanianów do wolnych aminokwasów i cyklizacji, w środowisku kwaśnym, utworzonych tiokarbamylowych pochodnych do odpowiednich 2-tiohydantoin, według reakcji przedstawionych na schemacie 1 i 2, gdzie R_1 i R_2 mają znaczenie podane dla wzoru przedstawionego na rysunku. Wadą tego sposobu jest konieczność prowadzenia syntezy w dwóch etapach oraz występowanie trudności w izolowaniu czystych produktów z powodu ich częściowej degradacji, np. zesmalaniu podczas ogrzewania z kwasem.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3,5 podstawionych pochodnych 2-tiohydantoiny o wzorze przedstawionym na rysunku w którym R_1 oznacza rodniki alkilowe takie jak: metyl-, etyl-, n- i izopropyl-, n- i izobutyl-, n-pentyl i izopentyl- oraz ich podstawione pochodne chlorowcowe, rodniki alkenylowe takie jak: etenyl-, n- i izopropenyl-, n- i izobutenyl-, n-pentenyl- i izopentenyl- oraz ich pochodne podstawione chlorowcami, rodniki aryłowe takie jak: fenyl-, naftyl-, fenantryl-, stilbenyl- oraz ich podstawione pochodne chlorowcowe, nitrowe, hydroksylowe i sulfonowe, a R_2 oznacza rodniki występujące jako łańcuchy boczne aminokwasów naturalnych będących składnikami białek. Istota wynalazku polega na tym, że najpierw przeprowadza się chlorowodorek estru aminokwasu w wolny ester, następnie zaś ester poddaje się reakcji z izotiocyanianem w rozpuszczalniku organicznym lub wolno-organicznym w zakresie temperatur od -20°C do $+60^{\circ}\text{C}$.

Korzystne jest stosowanie ilości molarnych izotiocyanianu równych lub większych o 10–20% w stosunku do ilości molarnych estru aminokwasu. Korzystne jest prowadzenie reakcji w rozpuszczalnikach rozpuszczających ester aminokwasu i izotiocyanian lub tylko ester aminokwasu. W celu otrzymania czystego produktu w reakcji stosuje się taki rozpuszczalnik, w którym produkt jest trudno rozpuszczalny lub rozpuszczalny mieszający się z wodą, z którego produkt wytrąca się wodą.

Ester aminokwasu i izotiocyanian reagują ze sobą od razu z wytworzeniem 3,5-podstawionej 2-tiohydantoiny według reakcji przedstawionej na schemacie 3, gdzie R_1 i R_2 mają znaczenie podane dla wzoru przedstawionego na rysunku. Przy dobraniu rozpuszczalnika zgodnie z wynalazkiem produkt krystalizuje z mieszaniny reakcyjnej. Wolne estry aminokwasów otrzymuje się z ich soli działaniem alkoholu sodu, trójetiloaminy lub wodorotlenkiem sodu, podczas samej syntezy. Nieoczekiwanie okazało się, że postępując się estrem aminokwasu, jako substratem, zamiast wolnego aminokwasu, jak to realizowano w znanym sposobie, cała synteza staje się jednoetapowa i prowadzi do otrzymania wyjątkowo czystego produktu. Sposób według wynalazku charakteryzuje się prostotą, łatwością izolacji powstających produktów, wysoką wydajnością wahającą się w granicach 85–100%, a także czystością produktu końcowego. Ponadto jego realizacja może odbywać się w roztworze wodnym lub rozpuszczalniku organicznym w temperaturze pokojowej.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w pięciu przykładach wykonania.

P r z y k ł a d I przedstawia syntezę 5-benzyl-3-fenyl-2-tiohydantoiny.

Zawiesinę 0,86 g, tj. 4 mmole chlorowodoru estru metylowego D,L-fenylalaniny w 20 ml 0,2 N etanolu sodu miesza się intensywnie przez kilkanaście minut w temperaturze pokojowej. Odsącza się utworzony chlorek sodu i przemywa go etanolem. Do połączonych roztworów etanolowych dodaje się 0,6 ml tj. 4 mmole fenylizotiocyanianu, mieszając i pozostawiając całość w temperaturze pokojowej do momentu całkowitego wykrywania produktu. Po odsączeniu i wysuszeniu na powietrzu otrzymuje się 1,02 g 5-benzyl-3-fenyl-2-tiohydantoiny o temperaturze topnienia 189°C , z wydajnością 84%.

P r z y k ł a d II przedstawia syntezę 3-fenyl-2-tiohydantoiny.

Do mieszaniny 1,0 g tj. 8 mmoli, chlorowodoru estru metylowego glicyny w 20 ml metanolu dodaje się 2,2 ml tj. 16 mmoli, trójetiloaminy i po kilkunastu minutach pozostawiania w temperaturze pokojowej dodaje się 0,96 ml, tj. 8 mmoli, fenylizotiocyanianu. Po pół godzinie odsącza się utworzony krystaliczny osad i przemywa go 2 ml wody na sączku. Następnie suszy się osad na powietrzu i otrzymuje 1,43 g 3-fenyl-2-tiohydantoiny o temperaturze topnienia 246°C z wydajnością 93%.

P r z y k ł a d III przedstawia również syntezę 3-fenyl-2-tiohydantoiny.

Do mieszaniny 1,0 g, tj. 8 mmoli, chlorowodoru estru metylowego glicyny i 0,96 ml, tj. 8 mmoli, fenylizotiocyanianu w 16 ml metanolu dodaje się kroplami, intensywnie mieszając, 8 ml i 1 N roztworu wodorotlenku sodu, utrzymując pH od 7,0 do 8,0. Pod koniec wkraplania zaczyna wypadać osad produktu. Po godzinie rozcieńcza się mieszaninę reakcyjną 8 ml wody i wytrącony osad odsącza. Otrzymuje się 1,4 g 3-fenyl-2-tiohydantoiny, o temperaturze topnienia 245°C , z wydajnością 91%.

P r z y k ł a d IV przedstawia syntezę 5-izopropyl-3-(4-metoksy-4'-nitrostilbeno-3)-2-tiohydantoiny.

Do 0,34 g, tj. 2 mmoli, chlorowodoru estru metylowego waliny w 5 ml 50% mieszaniny dioksanu z wodą lub tetrafuranu z wodą dodaje się 0,55 ml, tj. 4 mmole, trójetiloaminy i po kilkunastu minutach stania w temperaturze pokojowej miesza się z 0,62 g, tj. 2 mmolami, 3-izotiocyaniano-4-metoksy-4'-nitrostilbenu, rozpuszczonego w 10 ml użytego rozpuszczalnika. Po 4 godzinach odsącza się produkt, przemywa na sączku wodą i suszy. Otrzymuje się 0,55 g 5-izopropyl-3-(4-metoksy-4'-nitrostilbeno-3)-2-tiohydantoiny, o temperaturze rozkładu $220\text{--}225^{\circ}\text{C}$, z wydajnością 70%.

P r z y k ł a d V przedstawia syntezę 5-izopropyl-3-metylo-2-tiohydantoiny.

Do 0,34 g, tj. 2 mmoli, chlorowodoru estru metylowego waliny w 4 ml 50% mieszaniny metanolu z wodą dodaje się 0,55 ml, tj. 4 mmole, trójetiloaminy a po kilku minutach stania mieszaniny w temperaturze pokojowej dodaje się 0,15 g, tj. 2 mmole, metylizotiocyanianu rozpuszczonego w 1 ml metanolu. Po dwóch godzinach mieszaninę rozcieńcza się dwukrotnie wodą i produkt odsącza. Otrzymuje się 0,31 g 5-izopropyl-3-metylo-2-tiohydantoiny, o temperaturze topnienia 130°C , z wydajnością 90%.

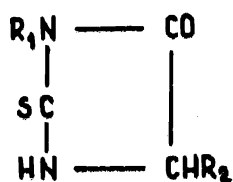
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 3,5 podstawionych pochodnych 2-tiohydantoiny o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R_1 oznacza rodniki alkilowe takie jak: metyl-, etyl-, n-i izopropyl-, n-i izobutyl-, n-pentyl i izopentyle oraz ich podstawione pochodne chlorowcowe; rodniki alkenylowe takie jak: etenyl-, n-i izopropenyl, n-i izobutenyle, n-pentyl- i izopentenyle oraz ich pochodne podstawione chlorowcami; rodniki aryłowe takie jak: fenyl-, naftyl-, fenantryl-, stilbenyl oraz ich podstawione pochodne chlorowcowe, nitrowe, hydroksylowe i sulfony, a R_2 oznacza rodniki występujące jako łańcuchy boczne aminokwasów naturalnych będących składnikami białek, z n a m i e n n y t y m, że najpierw przeprowadza się chlorowodorek estru aminokwasu w wolny ester, następnie zaś ester ten poddaje się reakcji z izotiocyanianem w rozpuszczalniku organicznym lub wodno-organicznym, w zakresie temperatur od -20°C do $+60^{\circ}\text{C}$.

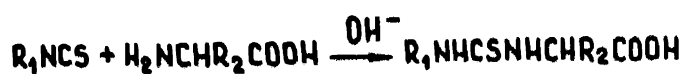
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w reakcji stosuje się ilości molarne izotiocyanianu równe lub większe o 10–20% w stosunku do ilości molarnej estru aminokwasu.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalnikach, które rozpuszczają ester aminokwasu i izotiocyjanian lub tylko ester aminokwasu.

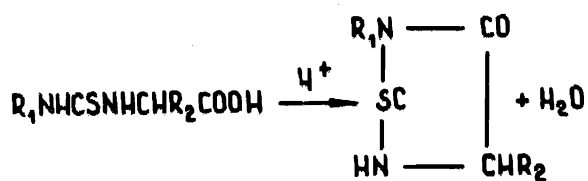
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w reakcji stosuje się rozpuszczalnik, w którym produkt jest trudno rozpuszczalny lub rozpuszczalnik mieszający się z wodą, z którego produkt wytrąca się wodą.



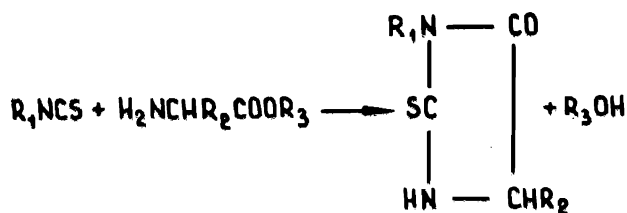
Wzór :



Schemat 1



Schemat 2



Schemat 3