

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218047
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 157/14

(22) Přihlášeno 23 10 81
(21) (PV 7762-81)

(40) Zveřejněno 28 05 82

(45) Vydáno 15 02 85

(75)

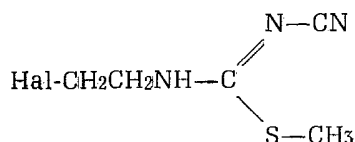
Autor vynálezu

VEJDELEK ZDENĚK ing. CSc., SMRŽ RUDOLF ing. CSc.,
ZELENKA ANTONÍN RNDr., PRAHA

(54) Způsob přípravy N-(2-halogenethyl)-N'-kyanimino-S-methylisothiomočoviny

1

Vynález se týká způsobu přípravy N-(2-halogenethyl)-N'-kyanimino-S-methylisothiomočoviny obecného vzorce I

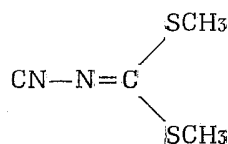


(I),

v němž Hal značí atom chloru nebo bromu. Tyto látky, které dosud nebyly izolovány a popsány v čistém stavu, mohou být s výhodou použity jako důležité meziprodukty při výrobě farmakodynamicky účinných sloučenin, použitelných mj. při terapii žaludečních vředů apod. (například cimetidinu). Jejich výhodnost spočívá v tom, že umožňují snadnou syntézu guanidinového fragmentu cimetidinu bez nutnosti použití nepříjemného a značně toxického ethyleniminu a dále v tom, že to jsou definovatelná chemická individua, která lze jednoduše získat ve vysokých výtěžcích (nad 90 % teorie) ve zcela čistém stavu.

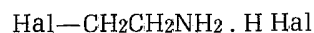
Podle vynálezu se látky obecného vzorce I připravují tak, že se dimethylester kyseliny kyaniminodithiouhličitě vzorce II

2



(II),

kondenzuje se solí 2-halogenethylaminu obecného vzorce III



(III),

v němž Hal značí totéž co ve vzorci I, v prostředí organického rozpouštědla, zejména alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, v přítomnosti hydroxidu alkalického kovu nebo silné organické báze, například triethylaminu, při teplotě 0 až 40 °C.

Z preparativního hlediska hlavní předností způsobu podle vynálezu je to, že se pro uskutečnění kondenzační reakce nemusí uvolňovat ze soli 2-halogenethylaminu obecného vzorce III příslušná báze, o které je známo, že je značně nestálá (Jones se sp., J. Org. Chem. 9, 125, 1944). Jak je výše naznačeno, tato báze se z výchozí soli obecného vzorce III uvolňuje až v průběhu reakce působením silných anorganických nebo organickýchází. Pro zdárný průběh reakce stačí rozmezí teplot 0 až 40 °C, zpra-

vidla se pracuje převážně při teplotě místnosti. Jako prostředí jsou vhodné zejména alkanoly s 1 až 3 atomy uhlíku, popřípadě nižší ketony. Vytěkání odštěpeného methanthiolu lze podpořit proháněním proudu suchého dusíku nebo jiného netečného plynu reakční směsí.

Izolace žádaných látek obecného vzorce I je jednoduchá, spočívá v oddestilování rozpouštědla ve vakuu a rozmíchání získaného odparku s vodou, čímž se z reakční směsi odstraní vzniklý halogenid alkalického kovu nebo sůl použité organické báze. Konečné látky obecného vzorce I jsou ve studené vodě prakticky nerozpustné. Případné zbytky nezreagovaného esteru vzorce II se snadno odstraní promytím etherem. Po vysušení se tak získají látky obecného vzorce I ve zcela čistém stavu a není je třeba pro další práci čistit krystalizací. V případě potřeby je lze snadno krystalovat z ethanolu.

Výchozí dimethylester kyseliny kyanimidodithiokohlíkové vzorce II lze získat například z kyanamidu, sirouhlíku, roztoku hydroxidu alkalického kovu a dimethylsulfátu (čs. a. o. č. 221 221).

Hydrochlorid, resp. hydrobromid 2-chlor-, resp. 2-bromethylaminu obecného vzorce III, lze připravit z ethanolaminu podle údajů literatury (Gabriela, Chem. Ber. 50, 826, 1917; Ward, J. Am. Chem. Soc. 57, 915, 1935; Cortese, J. Am. Chem. Soc. 58, 191, 1936; Raiziss, Clemence, J. Am. Chem. Soc. 63, 3124, 1941; Jones se sp., J. Org. Chem. 9, 125, 1944; Cortese se sp., Org. Synth., Col. Vol. 2, 91, 1946; Braz, Ž. Obšč. Chim. 25, 763, 1955; Könnecke, Gawalek, Chem. Techn. 8, 734, 1956).

Následující příklady popisují některé možnosti způsobu podle vynálezu, aniž by jej však jakkoliv omezovaly.

Příklad 1

100 g dimethylesteru kyseliny kyanimidodithiokohlíkové se rozpustí v 920 ml ethanolu, přisype se 80 g hydrochloridu 2-chlorethylaminu, uvede se za mírného přehřátí do roztoku a ten se ochladí na teplotu místnosti. Během 70 až 90 minut se za míchání přikape studený roztok 38,6 g hydroxidu draselného ve 205 ml ethanolu, přičemž teplota reakční směsi pozvolna stoupá na 30 až 35 °C, vylučují se bílé látky a uniká methanthiol. Míchá se ještě 4 až 5 h a nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Vyloučený produkt se odsaje, promyje 100 ml ethanolu, spojené filtráty se ve vakuu a při teplotě lázně do 55 °C odpaří k suchu a k odparku se přidá odsátá látka. Vše se suspenduje v 800 ml studené vody, míchá se 30 až 60 minut, odsaje se, promyje nejprve 500 mililitry studené vody a pak 100 až 200 ml etheru a vysuší do konstantní váhy. Získá

se tak 109 až 114 g (90 až 94 % teorie) látky o t. t. 134 až 135 °C, která při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu ve směsi chloroform-ethanol [95 : 5] dává jedinou skvrnu a kterou lze bez čištění dále použít. Pro analytické účely byla krystalována z ethanolu, t. t. 135 až 136 °C.

Příklad 2

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, ale po skončení reakce se druhý den reakční směs odpaří k suchu, odparek se rozmíchá v uvedeném množství vody a dále zpracuje jako v příkladu 1. Po promytí vodou a etherem se získá 109 až 111 g (90 až 92 % teorie) čisté látky.

Příklad 3

14,6 g esteru jako v příkladu 1 se rozpustí ve 140 ml methanolu, přisype se 20,5 g hydrobromidu 2-bromethylaminu, mírným přehřátím se uvede do roztoku a ten se ochladí na teplotu místnosti. Pak se za míchání přikape ochlazený roztok 4,0 g hydroxidu sodného ve 30 ml methanolu, míchá se ještě 4 až 5 hodin při teplotě místnosti a produkt se pak izoluje buď podle příkladu 1 nebo 2. Výtěžek 90 až 93 % teorie, t. t. 133 až 134 °C.

Příklad 4

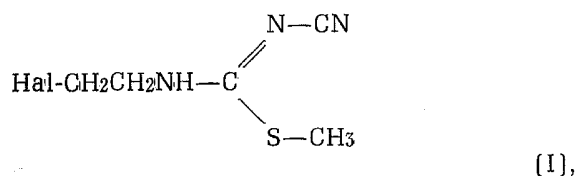
14,6 g esteru jako v příkladu 1 se rozpustí ve 120 ml ethanolu, přisype se 11,64 g hydrochloridu 2-chlorethylaminu, mírně se zahřeje do rozpuštění, ochladí se na 15 °C, přikape se ochlazený roztok 5,65 g hydroxidu sodného v 35 ml ethanolu, pak se míchá ještě 4 až 5 hodin a reakční směs se prohání mírný proud dusíku. Pak se produkt odsaje, promyje 25 ml ethanolu, filtráty se odpaří do sucha, odsátá látka se přidá k odparku, rozmíchá se se 150 ml studené vody a odsaje a promyje 150 ml vody a 30 ml etheru. Získá se tak 16,2 až 16,7 g (91 až 94 procent teorie) bílého jednotného produktu o teplotě tání 133 až 134 °C.

Příklad 5

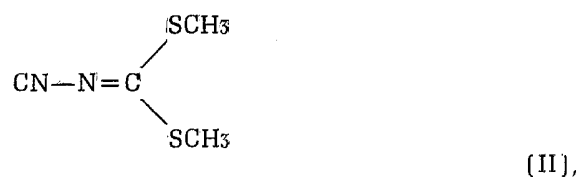
7,3 g esteru jako v příkladu 1 a 10,25 g hydrobromidu 2-bromethylaminu se rozpustí v 70 ml ethanolu a během 60 minut se přikape roztok 5,5 g triethylaminu v 15 ml ethanolu, přičemž teplota samovolně vystoupí na 25 až 27 °C. Pak se míchá ještě 5 hodin za teploty místnosti a nechá se přes noc stát. Ze vzniklé suspence se ve vakuu oddestiluje ethanol, ochlazený odparek se rozmíchá se 150 ml studené vody, produkt se odsaje, promyje vodou a 20 ml etheru a vysuší do konstantní váhy na vzduchu. Výtěžek 10 g (90 % teorie) bílého produktu, t. t. 133 až 134 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

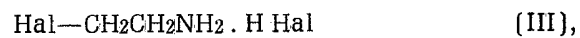
Způsob přípravy N-(2-halogenethyl)-N'-kyanimino-S-methylisothiomočoviny obecného vzorce I



v němž Hal značí atom chloru nebo bromu, vyznačující se tím, že se dimethylester kyseliny kyaniminodithiouhličitě vzorce II



kondenzuje se solí 2-halogenethylaminu obecného vzorce III



v němž Hal značí totéž co ve vzorci I, v prostředí organického rozpouštědla, zejména alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, v přítomnosti hydroxidu alkalického kovu nebo silné organické báze, například triethylaminu, při teplotě 0 až 40 °C.