

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145624 B

- (21) Ansøgning nr. 5599/72 (51) Int.Cl.³ C 07 C 149/243
(22) Indleveringsdag 10. nov. 1972
(24) Løbedag 10. nov. 1972
(41) Alm. tilgængelig 16. maj 1973
(44) Fremlagt 3. jan. 1983
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 15. nov. 1971, 2156601, DE

(71) Ansøger DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT, 6000 Frankfurt 1, DE.

(72) Opfinder Friedrich Asinger, DE: Heribert Offermanns, DE: Karl-
Heinz Gluzek, DE.

(74) Fuldmægtig Internationalt Patent-Bureau.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af
penicillamin eller dens homologe.

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af penicillamin eller dens homologe ved omsætning af ved α -carbonatomet forgrenede aliphatiske aldehyder med svovl og ammoniak, eventuelt i nærværelse af en amin, til triazoliner-(3), omdannelse af disse thiazoliner-(3) ved hjælp af vandfrit hydrogencyanid til thiazolidin-4-carbonitriler, hydrolyse af nitrilerne under indvirkning af mineralsyrer, idet nitrilerne først ved lavere temperatur omdannes til salte af thiazolidin-4-carbonamider og videre ved forhøjet temperatur til salte af thiazolidin-4-carboxylsyre og ammoniumsalte, oparbejdning af blandingen og fraskillelse af ammoniumsaltene og hydrolytisk nedbrydning af thiazolidin-4-carboxylsyre. En sådan fremgangsmåde er beskrevet i dansk patentansøgning nr. 2885/71 (DK fremlæggeskrift nr. 145180).

Det har nu vist sig, at fremstillingen af penicillamin eller dens homologe ved en sådan fremgangsmåde er særlig gunstig, hvis ifølge opfindelsen thia-

DK 145624 B

thiazolidin-4-carbonitrilerne til omdannelse til salte af thiazolidin-4-carbonamiderne indføres i mindst 1000 ml vandig saltsyre med et indhold af hydrogenchlorid på mindst 30 vægtprocent pr.mol nitril, og omdannelsen udføres ved temperaturer fra 40° til 70°C. Under disse betingelser forløber hydrolysen på forholdsvis kort tid under opnåelse af bedre udbytter end ved den tidligere fremgangsmåde, og thiazolidin-4-carboxylsyren, og dermed også det derudfra fremstillede penicillamin, vindes med en højere renhedsgrad, således som illustreret i nedenstående sammenligningseksempler.

Det har navnlig ifølge opfindelsen vist sig hensigtsmæssigt, at thiazolidin-4-carbonitrilerne til omdannelse til thiazolidin-4-carbonamid-hydrochloriderne indføres i 1500 til 3000 ml af saltsyren pr.mol nitril.

Fremstillingen af thiazoliner-(3) ved omsætning af ved α -carbonatomet forgrenede aliphatiske aldehyder med svovl og ammoniak foregår på kendt måde.

Til dannelse af thiazolidin-4-carbonitrilerne ud fra thiazolinerne benyttes det nødvendige hydrogencyanid i luftformig eller flydende tilstand, eller det fremstilles umiddelbart i omsætningsblandingen ved indvirkning af mineralsyrer, såsom koncentreret svovlsyre, på cyanider. Stofferne kan blandes med hinanden uden anvendelse af opløsningsmidler eller i nærværelse af organiske opløsningsmidler, navnlig alkanoler, såsom methanol, ethere, såsom diethylether, aliphatiske eller aromatiske carbonhydrider, såsom letbenzin, eller halogenerede carbonhydrider, såsom tetrachlormethan.

De under anvendelse af de sædvanlige betingelser dannede nitriler fra-skilles fra reaktionsblandingen og underkastes derefter hydrolysen. Det er imidlertid også muligt umiddelbart at sætte reaktionsblandingen til hydrolysen. Denne metode egner sig særligt, når dannelsen af nitrilerne foregår i fravær af organiske opløsningsmidler.

Hydrolysen af nitrilerne i vandigt medium foregår ved temperaturer på 40° til 70°C, fortrinsvis mellem 50° og 60°C. Det er hensigtsmæssigt at blande syren med nitrilen ved ca. 20° til 30°C og derefter langsomt hæve temperaturen til 40-70°C.

Nitrilerne eller de ved fremstillingen af nitrilerne fremkomne reaktionsblandinger bliver med henblik på hydrolyse anbragt i vandig saltsyre, der indeholder 35 til 38 vægtprocent, mindst dog 30 vægtprocent hydrogenchlorid. Der anvendes pr.mol nitril mindst 1000 ml, navnlig 1500 til 3000 ml af saltsyren.

Med henblik på hydrolyse bliver nitrilerne i saltsyren, fortrinsvis under udelukkelse af luft, i almindelighed holdt ca. 6 til 15 timer ved temperaturerne mellem 40° og 70°C , og i almindelighed er det i den nedre del af dette temperaturområde nødvendigt med ca. 10 til 15 timer og i den øvre del af temperaturområdet nødvendigt med kun ca. 6 til 8 timer. Ved anvendelse af forhøjet tryk kan tiderne forkortes noget.

Fra reaktionsblandingen kan thiazolidin-4-carbonamid-hydrochloriderne fraskilles på sædvanlig måde. De optages derefter i vandig mineralsyre og bliver deri, med henblik på omdannelse til thiazolidin-4-carboxylsyre, opvarmet yderligere ved temperaturer på ca. 80° til 150°C ved en af fremgangsmåderne ifølge ovennævnte danske patentansøgning, idet der fortrinsvis benyttes en vandig saltsyre med et hydrogenchloridindhold på ca. 10 til 15 vægtprocent og med fordel i mængder på ca. 300 ml pr. mol carbonamid. I det foreliggende tilfælde, hvor der anvendes en vandig saltsyre til omdannelse af nitrilerne til carbonamiderne, er det hensigtsmæssigt, at reaktionsblandingen indeholdende carbonamiderne opvarmes videre umiddelbart. Det er i dette tilfælde ikke nødvendigt, at nitrilerne fuldstændigt omdannes til carbonamiderne. Til hydrolysen til carboxylsyre bliver blandingen hensigtsmæssigt opvarmet til kogning, eventuelt under noget forhøjet tryk på f.eks. 3 til 6 at.

Den ved hydrolysen til slut fremkomne reaktionsblanding indeholder thiazolidin-4-carboxylsyre, som salte bundet til mineralsyrer, og ammoniumsalte. Til oparbejdning af denne blanding og til omdannelse af saltene af thiazolidin-4-carboxylsyre til penicillamin eller dens homologe samt til fraskillelse af ammoniumsaltene benyttes sædvanlige metoder.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

Eksempel 1

En blanding af 1442 g (20 mol) frisk destilleret isobutyraldehyd, der var frit for trimer isobutyraldehyd, 101 g (1 mol) triethylamin og 320 g (10 mol) svovl blev begasset med ammoniak. Blandingen blev herunder holdt ved kogetemperatur og blev afvandet azeotropisk. Omsætningen krævede 7 timer. I løbet af dette tidsrum blev der fjernet 400 ml vand. Ved destillation ved formindsket tryk på 20 Torr vandtes fra blandingen 1247 g 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolin-(3), svarende til 79% udbytte.

Til 157 g (1 mol) af nævnte 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolin-(3) blev der under omrøring dråbevis sat 45 ml (1,2 mol) hydrogencyanid. Temperaturen holdtes herunder ved $5-10^{\circ}\text{C}$. Derefter blev blandingen omrørt 1 time ved $5-10^{\circ}\text{C}$ og 3 timer ved $20-25^{\circ}\text{C}$.

Den således behandlede reaktionsblanding, der indeholdt den dannede 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonitril, indførtes i 1500 ml koncentreret saltsyre, der havde en temperatur på 20°C. Denne blanding holdtes 15 timer under omrøring ved 40-45°C. På en prøve bestemtes et udbytte, beregnet på indført 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolin-(3), på 76% 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonamid-hydrochlorid, der viste et dekomponeringspunkt på 240-242°C.

Reaktionsblandingen blev umiddelbart opvarmet videre til kogetemperatur, holdt 8 timer under tilbagesvaling ved denne temperatur og derefter inddampet til tørhed under reduceret tryk. Fra inddampningsresten, der bestod af 2-isopropyl-2,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre-hydrochlorid og ammoniumchlorid, blev carboxylsyre-hydrochloridet udtrukket med methanol. Methanolen blev fordampet, og inddampningsresten blev vasket med acetone. Der vandtes 209,5 g 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre-hydrochlorid, svarende til et udbytte på 87,5%, beregnet på anvendt 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolin-(3). Stoffet bestod, som påvist ved tyndlagschromatografi, af en enkelt forbindelse. Forbindelsen viste et dekomponeringspunkt på 210-212°C.

Af det således vundne 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre-hydrochlorid blev 192 g (0,8 mol) opløst i 400 ml varmt vand, og i denne opløsning indførtes en varm opløsning af 42 g natriumcarbonat i 80 ml vand. Den frie 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre udfældede herved. Den havde smp. (dek.) 181-183°C. Carboxylsyren blev derefter under nitrogen underkastet vanddampdestillation, indtil der ikke længere passerede isobutyraldehyd. Destillationsresten blev inddampet til tørhed under nitrogen ved reduceret tryk. Det vundne D,L-penicillamin havde smp. (dek.) 201-202°C. Udbytte 107 g, svarende til 90% beregnet på anvendt thiazolidin-4-carboxylsyre-hydrochlorid.

Eksempel 2

Der anvendtes samme fremgangsmåde som i Eksempel 1, men reaktionsblandingen, der indeholdt 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonitril, blev i blanding med 1500 ml koncentreret vandig saltsyre holdt 6 timer under omrøring ved 65-70°C. Der vandtes 187 g 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre-hydrochlorid, svarende til et udbytte på 78,2%, beregnet på anvendt 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolin-(3). Stoffet viste samme renhed som det i Eksempel 1 vundne.

Eksempel 3

Der anvendtes samme fremgangsmåde som i Eksempel 1, men reaktionsblandingen, der indeholdt 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonitril, blev indført i 3000 ml koncentreret vandig saltsyre. Denne blanding blev under omrøring holdt 15 timer ved 40-45°C og derefter inddampet til tørhed under reduceret tryk.

Inddampningsresten blev vasket med acetone. Der vandtes 210 g 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonamid-hydrochlorid, svarende til et udbytte på 87,8%, beregnet på anvendt 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-(3). Carbonamid-hydrochloridet indeholdt små mængder 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre-hydrochlorid. Det viste et dekomponeringspunkt på 238-240°C. Til yderligere omdannelse til carboxylsyre-hydrochloridet blev stoffet opløst i en blanding af 100 ml vand og 300 ml koncentreret vandig saltsyre, og denne opløsning holdtes 8 timer under tilbagesvaling ved kogetemperatur. Udbyttet af 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre-hydrochlorid androg 99%, beregnet på anvendt 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonamid-hydrochlorid.

Sammenligningseksempler.

1. Fremgangsmåde ifølge opfindelsen.

185 g Rå (95%'s) 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonitril - dvs. 0,95 mol af nitrilen - blev indført i 1500 ml koncentreret saltsyre, der havde en temperatur på 20°C. Denne blanding holdtes derefter 15 timer under omrøring ved 40-45°C. Reaktionsblandingen blev derefter umiddelbart opvarmet til kogetemperatur, holdt 8 timer under tilbagesvaling ved denne temperatur og derefter inddampet til tørhed under reduceret tryk. Fra inddampningsresten, der bestod af 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre-hydrochlorid og ammoniumchlorid, blev carboxylsyre-hydrochloridet udtrukket med methanol. Methanolen blev fordampet, og inddampningsresten blev vasket med acetone. Der vandtes 209 g 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyre-hydrochlorid, svarende til et udbytte på 92% beregnet på anvendt 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonitril. Stoffet var 98%'s, som påvist ved tyndtlagschromatografi. Det havde et dekomponeringspunkt på 210-212°C.

2. Fremgangsmåde ifølge dansk patentansøgning nr. 2885/71 (Eksempel 4).

Den rå 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonitril, der var vundet i et udbytte på 96% ud fra 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolinen, blev opløst i 5000 ml methanol. Opløsningen blev efter tilsætning af 300 ml koncentreret saltsyre begasset 3 dage med hydrogenchlorid. Temperaturen holdtes under de første seks timer ved afkøling på 5°C, og under det videre forløb indstillede temperaturen sig uden afkøling på 35-45°C. Det udskilte thiazolidin-4-carboxylsyreamid-hydrochlorid blev frafiltreret. Filtratet blev inddampet til tørhed under reduceret tryk. Inddampningsresten blev vasket med 2000 ml acetone. Det herved vundne 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyreamid-hydrochlorid blev opløst i en blanding af 1000 ml vand og 3000 ml koncentreret saltsyre, og denne opløsning holdtes 40 timer under tilbagesvaling på kogetemperatur. Reaktionsblandingen blev derefter inddampet til tørhed under reduceret tryk. Fra inddampningsresten, der bestod

af 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyrehydrochlorid og ammoniumchlorid, blev carboxylsyrehydrochloridet udtrukket med methanol. Methanolen blev fordampet, og inddampningsresten blev vasket med acetone. Der vandtes 2015 g 2-isopropyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylsyrehydrochlorid svarende til et udbytte på 88%, beregnet på anvendt 2-isopropyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonitril. Stoffet var 97%'s, som påvist ved tyndtlagschromatografi. Det havde et dekomponeringspunkt på 211-212°C.

Disse sammenligningseksempler viser således, ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, en forbedring af udbyttet af thiazolidin-4-carboxylsyren, beregnet på thiazolidin-4-carbonitrilen, på 4% og en 1%'s forbedring af stoffets renhedsgrad.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af penicillamin eller dens homologe ved omsætning af ved α -carbonatomet forgrenede aliphatiske aldehyder med svovl og ammoniak, eventuelt i nærværelse af en amin, til thiazoliner-(3), omdannelse af disse thiazoliner-(3) ved hjælp af vandfrit hydrogencyanid til thiazolidin-4-carbonitriler, hydrolyse af nitrilerne under indvirkning af mineralsyrer, idet nitrilerne først ved lavere temperatur omdannes til salte af thiazolidin-4-carbonamider og videre ved forhøjet temperatur til salte af thiazolidin-4-carboxylsyrer og ammoniumsalte, oparbejdning af blandingen og fraskillelse af ammoniumsaltene og hydrolytisk nedbrydning af thiazolidin-4-carboxylsyrerne, k e n d e t e g n e t ved, at thiazolidin-4-carbonitrilerne til omdannelse til salte af thiazolidin-4-carbonamiderne indføres i mindst 1000 ml vandig saltsyre med et indhold af hydrogenchlorid på mindst 30 vægtprocent pr.mol nitril, og at omdannelsen udføres ved temperaturer fra 40° til 70°C.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at thiazolidin-4-carbonitrilerne til omdannelse til thiazolidin-4-carbonamid-hydrochloriderne indføres i 1500 til 3000 ml af saltsyren pr.mol nitril.

Fremdragne publikationer:

DK patentansøgning nr. 2885/71 (fremlæggelsesskrift nr. 145180).