

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158305 B

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 C 271/68

(21) Patentansøgning nr.: 0314/80

(22) Indleveringsdag: 25 jan 1980

(41) Alm. tilgængelig: 27 jul 1980

(44) Fremlagt: 30 apr 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 26 jan 1979 GB 7902931 26 jan 1979 GB 7902932

(71) Ansøger: \*IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED; Thames House North; Millbank; London SW1P 4QG, GB

(72) Opfinder: Graham Ernest \*Robinson; GB

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af et disubstitueret (N-cyanoimid)-carbonat

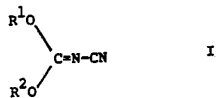
(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer. Chem. Ber., 100, s. 2604-2615, 1967, Allenstein und Fuchs, "Über den N-Cyanimidokohlensäure-diäthylester und O-Äthyl-N-Cyan-isoharnstoffe".

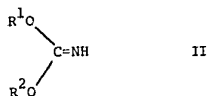
314-80

(57) Sammendrag:

Fremstillingen af et disubstitueret (N-cyanoimido)-carbonat med formlen:



hvor  $R^1$  og  $R^2$  er ens og er alkylgrupper med 1-6 carbonatomer eller phenylgrupper, eller  $R^1$  og  $R^2$  sammen danner en ethylen- eller propylenkæde, som eventuelt er substitueret med 1 eller 2 alkylgrupper hver med 1-3 carbonatomer, ved reaktion af et disubstitueret imidocarbonat af formlen:



med cyanamid, hvorhos reaktionen gennemføres i et to-fasesystem indeholdende vand og et med vand ikke blandbart organisk opløsningsmiddel. Forbindelserne I fås i højt udbytte og i ren form.

Forbindelserne II fås ved omsætning af cyanocinchlorid eller -bromid med den tilsvarende alkohol eller diol i et to-fasesystem indeholdende vand og et med vand ikke blandbart organisk opløsningsmiddel.

DK 158305 B

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstillingen af et disubstitueret (N-cyanoimid)-carbonat.

I DE patentansøgning nr. P 28 17 078.8 beskrives fremstillingen af histamin H-2 antagonister, som er nyttige ved behandlingen af peptisk ulcus og andre lignende tilstande under anvendelse af dimethyl- og diethyl-(N-cyanoimid)-carbonater. Andre histamin H-2 antagonister, såsom de i belgisk patentskrift nr. 866.155 og de europæiske patentpublikationer 0.003.640, 0.006.286 og 0.006.679 beskrevne, såvel som de f.eks. i GB patentskrifterne nr. 1.338.169 og nr. 1.397.436 beskrevne kan fremstilles under anvendelse af de samme mellemprodukter. Fremstillingen af dimethyl-(N-cyanoimid)-carbonat ud fra dimethyl-(N-cyanoimid)-dithiocarbonat er beskrevet i J. Org. Chem., 1974, 39, 1552.

Fremstillingen af diethyl-(N-cyanoimid)-carbonat ved reaktion af diethylimidcarbonat med cyanamid i et ikke-vandigt opløsningsmiddel ved 0°C er beskrevet i Chem. Ber., 1967, 100, 2604. I dette skrift, hvor fremstillingen af dimethyl- og diethyl-(cyanoimid)-carbonat beskrives, fremstilles den sidstnævnte forbindelse i et udbytte på 69% ved omsætning af tilsvarende dialkyliminocarbonat med cyanamid i vandfrit methanol eller ethanol ved 0°C. Det anføres i skriftet, at en temperatur på 0°C er nødvendig for at undgå dannelsen af biprodukter, og det er en forudsætning, at vandig opløsningsmidler undgås. Produktet er en olie, der som nævnt opnås i et udbytte på 69%. Det som udgangsmateriale anvendte diethylimidocarbonat fremstilles i overensstemmelse med Chem. Ber., 1913, 46, 2447 i et udbytte på 52% ved reduktion af N-chlorderivatet. Det samlede udbytte ved denne tottrinsproces er således kun  $52 \times 69 = 36\%$ .

Det har nu vist sig, og heri ligger den foreliggende opfindelse, at disse forbindelser kan fremstilles i højere udbytte og i renere form ved reaktion af det passende imidocarbonat med cyanamid under vandige betingelser.

Ifølge opfindelsen tilvejebringes en fremgangsmåde til fremstillingen af et disubstitueret (N-cyanoimid)-carbonat med formlen:



10 hvori  $R^1$  og  $R^2$  er ens og er alkylgrupper med 1-6 carbonatomer eller phenylgrupper, eller  $R^1$  og  $R^2$  sammen danner en ethylen- eller propylenkæde, som eventuelt er substitueret med en eller to alkylgrupper hver med 1-3 carbonatomer, ved reaktion af det disubstituerede imidocarbonat med formlen:



20 med cyanamid, kendetegnet ved, at reaktionen gennemføres i et to-fasesystem indeholdende vand og et med vand ikke-blandbart organiske opløsningsmiddel.

25 Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen behøver man ikke at arbejde ved så lave temperaturer som  $0^\circ\text{C}$ , og der kan arbejdes under vandige betingelser. Desuden opnås produktet i et fremragende udbytte, og det kan, som det fremgår af omstående eksempel 1, opnås i en renere form end tidligere, idet smeltepunktet er forøget til  $62-64^\circ\text{C}$  sammenlignet med det tidligere offentliggjorte smeltepunkt på  $52-56^\circ\text{C}$ .

30 En foretrukket værdi af  $R^1$  og  $R^2$  er f.eks. en methyl-, ethyl- eller isopropylgruppe. Når  $R^1$  og  $R^2$  sammen danner en ethylen- eller propylengruppe, er en foretrukket værdi for den eventuelle alkylsubstituent en methylgruppe.

35 En foretrukket pH-værdi for reaktionen ligger i intervallet fra 4 til 10, og en særligt foretrukket pH-værdi ligger i intervallet fra 5-8.

Et foretrukket med vand ikke blandbart organisk opløsningsmiddel er f.eks. en alkyl- eller dialkylbenzen, hvori alkylgrupperne har 1-6 carbonatomer, f.eks. toluen, xylen eller ethylbenzen eller methylenchlorid, ethylacetat, ether, chloroform, chlorbenzen, N-butanol eller isobutanol. Et særlig foretrukket med vand ikke blandbart organisk opløsningsmiddel er toluen.

10 Fremgangsmåden kan gennemføres ved en temperatur i intervallet fra  $-15^{\circ}\text{C}$  til  $60^{\circ}\text{C}$  og fortrinsvis ved en temperatur i intervallet fra  $-5^{\circ}\text{C}$  til  $25^{\circ}\text{C}$ . En særligt foretrukket temperatur ligger i intervallet fra  $5^{\circ}\text{C}$  til  $25^{\circ}\text{C}$ .

15 Fremgangsmåden kan gennemføres i løbet af en periode fra 5 minutter til 24 timer og fortrinsvis i løbet af en periode fra 5 minutter til 1 time. Cyanamidet kan anvendes som den fri base eller som et salt, såsom hydrochloridet hydrobromidet, dihydrochloridet eller dihydrobromidet. Dihydrochloridet eller dihydrobromidet kan anvendes i fast form som sådant, eller hydrochloridet, hydrobromidet, dihydrochloridet eller dihydrobromidet kan anvendes i form af en vandig opløsning. Alternativt kan ethvert af disse salte fremstilles in situ i reaktionsblandingen.

25 Produktet kan isoleres ved fraseparering af det med vand ikke blandbare organiske opløsningsmiddel fra det vandige lag eventuelt efterfulgt af yderligere ekstraktion af det vandige lag med et med vand ikke blandbart organisk opløsningsmiddel. Produktet kan isoleres ved inddampning til tørhed ved afdampning af det organiske opløsningsmiddel, eller produktet kan udfældes ved tilsætning af et organisk opløsningsmiddel, hvori produktet har en meget ringe opløselighed, f.eks. petroleumsether eller hexan. En sådan tilsætning kan ske efter en eventuel volumenreduktion af det med vand ikke blandbare organiske opløsningsmiddel. Udfældningen af produktet kan fremmes ved afkøling af opløsningsmiddelblandingen f.eks. til  $0^{\circ}\text{C}$ . Produktet kan om nødvendigt omkrystalliseres fra et opløsningsmiddel, såsom en blanding af methylenchlorid og ether eller en blanding af toluen og hexan.

Ifølge et subsidiært træk ved opfindelsen kan udgangsmaterialet med formelen II selv fremstilles in situ ved behandling af cyanogenchlorid eller cyanogenbromid med den passende alkohol eller diol i et to-fasesystem indeholdende vand og et med vand ikke blandbart organisk opløsningsmiddel. Reaktionen gennemføres fortrinsvis i nærværelse af en base. Når  $R^1$  og  $R^2$  er alkyl- eller phenylgrupper, omsættes cyanogenchlorid eller cyanogenbromid fortrinsvis med to eller flere molækvivalenter af en alkohol med formelen  $R^1-OH$  i nærværelse af lidt mere end et ækvivalent af en base. Når  $R^1$  og  $R^2$  er forbundet, omsættes cyanogenchloridet eller cyanogenbromidet med et eller flere molækvivalenter diol i nærværelse af lidt mere end en ækvivalent base. Den anvendte base kan have form af et alkoxid afledt af alkoholen eller diolen, der anvendes i <sup>den</sup> subsidiære proces ifølge opfindelsen. Anvendt således reduceres den mindste mængde af fri alkohol eller diol, der er nødvendige, med en mængde, som er ækvivalent med den anvendte alkoxidsmængde. Alternativt kan basen f.eks. være et alkali- eller jordalkalimetahydroxid såsom natrium- eller kaliumhydroxid. En foretrukket base er natriumhydroxid. Alkoholen og/eller basen kan anvendes i mængder, som væsentligt overskrider mindstemængderne, som er angivet ovenfor. Når  $R^1$  og  $R^2$  er alkyl- eller phenylgrupper, kan der således f.eks. anvendes fra 2-10 og fortrinsvis fra 3-4 molækvivalenter alkohol  $R^1-OH$ , og fra  $> 1,0-5$  og fortrinsvis 1,1-1,5 ækvivalenter base kan anvendes. Når  $R^1$  og  $R^2$  er forbundet, er antallet af molækvivalenter diol, der kan anvendes, fra 1-5 og fortrinsvis fra 1,5 til 2. Basen indgår fortrinsvis i en sådan mængde, at reaktionsmediets pH-værdi i den subsidiære proces ligger i intervallet fra 11 til 15. Den subsidiære proces kan gennemføres ved en temperatur i intervallet fra  $-15^{\circ}C$  til  $60^{\circ}C$  og fortrinsvis i intervallet fra  $-5^{\circ}C$  til  $25^{\circ}C$ . En særligt foretrukket temperatur ligger i intervallet fra  $5^{\circ}C$  til  $25^{\circ}C$ . Det med vand ikke blandbare organiske opløsningsmiddel er fortrinsvis det samme opløsningsmiddel, som anvendes ved hovedprocessen ifølge opfindelsen. Et opløsningsmiddel, som er ustabil overfor base, f.eks. ethylacetat, kan imidlertid

ikke anvendes. Hvis der anvendes et alkoholisk opløsningsmiddel, skal det være den samme alkohol eller diol som den, der udfældes i reaktionen. Den subsidiære proces kan gennemføres i løbet af en periode på mellem 5 minutter og 24 timer, fortrinsvis i løbet af en periode på mellem 30 minutter og 10 timer.

Efter afslutningen af den subsidiære proces ifølge opfindelsen kan en reaktionsblandings pH-værdi sænkes til det foretrukne pH-område for hovedprocessen ifølge opfindelsen ved tilsætningen af en stærk mineralsyre, såsom saltsyre eller svovlsyre.

Fremstillingen af forbindelsen med formel II som beskrevet ovenfor anses også for en opfinderisk proces. Fremstillingen af diethylimidcarbonat ud fra cyanogenchlorid ved reaktion med vandfri ethanol og natriumethoxid ved  $-10^{\circ}\text{C}$  er således beskrevet i Annalen 1895, 287, 310. Når vand eller en temperatur over  $0^{\circ}\text{C}$  blev anvendt, blev der dannet biprodukter. Det var også vanskeligt at isolere produktet, når der blev anvendt vand. Det har nu vist sig, at en sådant produkt kan opnås i et højt udbytte og i ren form ved reaktion med cyanogenchlorid og den passende alkohol eller diol under vandige betingelser.

Opfindelsen belyses af de følgende eksempler, hvor eksempel 3 belyser en foretrukket fremgangsmåde.

#### Eksempel 1

Ved opløsning af natriumhydroxid (46 g) i vand (53 ml) fremstilles en koncentreret vandig natriumhydroxidopløsning. En afvejet mængde af denne opløsning (58,6 g indeholdende 27,1 g, 0,677 mol natriumhydroxid) fortyndes med vand (20 ml), og den fortyndede opløsning sættes til en blanding af methanol (54,2 g, 1,69 mol) og toluen (90 ml) under omrøring ved  $0-5^{\circ}\text{C}$ . En opløsning af cyanogenchlorid (34,7 g, 0,564 mol) i toluen (25 ml) tilsættes i løbet af en time, idet reaktions-

blandingens temperatur holdes ved 0-5°C, og blandingen omrøres så i yderligere to timer ved 0-5°C. Koncentreret saltsyre (61,5 g af en opløsning fremstillet ved tilsætning af 36 g HCl til 64 ml vand, svarende til 22,2 g, 0,609 mol, HCl) tilsættes, idet temperaturen holdes under 5°C indtil reaktionsblandingens pH-værdi er faldet til 7 (ca. 13 ml af nævnte syre tilsættes). En vandig opløsning af cyanamid (42,3 g af en opløsning fremstillet ved opløsning af 50 g cyanamid i 50 ml vand svarende til 21,2 g, 0,508 mol, cyanamid) tilsættes derpå samtidigt med resten af syren. Blandingens temperatur forøges så til 20°C i løbet af en 1 timer. Vand (40 ml) tilsættes, og efter opløsning af hele natriumchloridmængden adskilles lagene. Det vandige lag ekstraheres med toluen (2 x 50 ml), og de forenede toluenopløsninger vaskes med mættet vandig natriumchlorid (2 x 15 ml) og inddampes til opnåelse af dimethyl (N-cyanoimid) carbonat (47,1 g, 73,3%) som <sup>et</sup>hvidt fast stof. Alternativt isoleres produktet ved koncentring af de forenede toluenopløsninger til ca. 30 ml og tilsætning af ca. 40 ml hexan. Efter omkrystallisation fra methylenchlorid/ether 1:2 volumen/volumen er produktets smeltepunkt 62-64°C. Det i J.Org.Chem., 1974, 11, 1524, anførte smeltepunkt er 52-56°C.

### Eksempel 2

Cyanogenchlorid (8,67 g, 0,141 mol) opløses i absolut ethanol (33 ml, 0,57 mol) under omrøring. Toluen (37,5 ml) tilsættes, og opløsningen afkøles i et is/saltbad til -10°C. En opløsning af natriumhydroxid (11,24 g, 0,281 mol) i vand (29 ml) tilsættes i løbet af en time, idet temperaturen holdes ved -10°C til -5°C. Reaktionsblandingen omrøres så ved -5°C i yderligere 1 time. Koncentreret saltsyre 36% vægt/vægt (23,0 g = 8,28 g HCl, 0,227 mol) tildryppes, idet temperaturen holdes ved -5°C, og efter tilsætningen af halvdelen af syren tilsættes en opløsning af cyanamid (4,74 g, 0,113 mol) i vand (4,7 ml) samtidigt med resten af syren. Den samlede tid for tilsætningen er 40 minutter, og pH-værdien til sidst er 6-7. Kølebadet fjernes, og reaktionsblandingen får lov

til at antage stuetemperatur i løbet af 30 minutter. Tolu-  
enlaget skilles fra, og den vandige opløsning ekstraheres med  
ethylacetat (2 x 50 ml). De organiske opløsninger forenes,  
vaskes med vand (3 x 25 ml), tørres ( $MgSO_4$ ) og inddampes til  
5 opnåelse af diethyl (N-cyanoimid) carbonat (10,19 g, 51%)  
som en gul olie. Det infrarøde spektrum (flydende film) for  
produktet er identisk med det i Chem. Ber. 1969, 100, 2604 beskrevet.

### Eksempel 3

10 En blanding af toluen (300 ml) og methanol (120 g, 3,75 mol)  
omrøres og afkøles til  $10-15^{\circ}C$ . En opløsning af natriumhy-  
droxid (45,1 g, 1,13 g mol) i vand (50,9 ml) sættes til blan-  
dningen, idet temperaturen holdes under  $15^{\circ}C$ . Cyanogenchlo-  
15 rid (58,0 g, 0,94 g mol) ledes derpå i reaktionsbeholderen  
med en sådan hastighed, at temperaturen holdes i intervallet  
 $0-15^{\circ}C$ . Efter denne tilsætning omrøres blandingen i 2 timer,  
og i løbet af dette tidsrum sænkes temperaturen til  $-10 - -5^{\circ}C$ .

20 Koncentreret saltsyre (19,0 g af en opløsning fremstillet ved  
tilsætning af 36 g HCl til 64 ml vand, svarende 6,8 g, 0,19 g  
mol, HCl) tilsættes derpå i løbet af 10 minutter, hvorefter  
reaktionsblandningens pH-værdi er 8-9. Uden forsinkelse til-  
sættes en blanding af en vandig opløsning af et cyanamid -  
25 (63 g af en opløsning fremstillet ved at opløse 50 cyanamid  
i 50 ml vand, svarende til 31,5 g, 0,75 g mol, cyanamid) og  
koncentreret saltsyre (72,5 g af en opløsning fremstillet  
ved at tilsætte 36 g HCl til 64 ml vand, svarende til 26,0 g,  
0,71 g mol, HCl) i løbet af 10 minutter, idet reaktionsblan-  
30 dningens temperatur holdes under  $15^{\circ}C$ . Blandingens pH-værdi  
ved afslutningen af tilsætningen er ca. 6. Blandingen op-  
varmes til  $20-25^{\circ}C$  og omrøres ved denne temperatur i 1 time.  
Vand (120 ml) sættes til reaktionsblandningen til opløsning  
af natriumchloridet, og lagene adskilles. Den vandige opløs-  
35 ning ekstraheres med mere toluen (2 x 90 ml). De tre tolu-  
enopløsninger forenes og vaskes med en opløsning af natrium=  
chlorid (14 g) i vand (41 ml). Toluenuopløsningen omrøres

og fortyndes med cyclohexan (500 ml), og blandingen omrøres så ved  $-5^{\circ}\text{C}$ - $0^{\circ}\text{C}$  i 2 timer. Filtreringen giver dimethyl (N-cyanoimid) carbonat (58,1 g, 54%) som et hvidt krystallinsk stof, der vaskes med cyclohexan (100 ml) og tørres i vakuum ved  $20^{\circ}\text{C}$ .

5

#### Eksempel 4

En koncentreret vandig natriumhydroxidopløsning fremstilles ved opløsningen af natriumhydroxid (46 g) i vand (53 ml). En afvejet mængde af denne opløsning (87,7 g, indeholdende 40,8 g, 1,02 g mol, natriumhydroxid) fortyndes med vand (29 ml), og den fortyndede opløsning sættes til en blanding af methanol (67,7 g, 2,11 g mol) og toluen (125 ml) under omrøring ved  $0-5^{\circ}\text{C}$ . En opløsning af cyanogenchlorid (32,5 g, 0,53 g mol) i toluen (25 ml) tilsættes så, idet reaktionsblandigens temperatur holdes under  $5^{\circ}\text{C}$ . Blandingen omrøres ved  $0-5^{\circ}\text{C}$  i 1 time, derpå tilsættes vand (50 ml), og omrøringen fortsættes ved  $0-5^{\circ}\text{C}$  i yderligere 2 timer. Koncentreret saltsyre (96,4 g af en opløsning fremstillet ved at sætte 36 g HCl til 64 ml vand, svarende til 34,7 g, 0,95 g mol, HCl) tilsættes i løbet af 30 minutter, idet temperaturen holdes under  $5^{\circ}\text{C}$ , og derpå tilsættes en vandig opløsning af cyanoamid (40,7 g af en opløsning fremstillet ved at opløse 50 g cyanoamid i 50 ml vand, svarende til 20,40 g, 0,49 g mol, cyanoamid) i løbet af 2 minutter ved  $2^{\circ}\text{C}$ . Blandingen omrøres ved  $20-25^{\circ}\text{C}$  i 30 minutter, og lagene adskilles. Det vandige lag ekstraheres med toluen (2 x 50 ml). Toluenuopløsningerne forenes, vaskes med mættet vandigt natriumchloridopløsning (2 x 15 ml) og inddampes til opnåelse af dimethyl (N-cyanoimid) carbonat (20,3 g, 33%) som ethvidt fast stof.

10

15

20

25

30

#### Eksempel 5

Der fremstilles en koncentreret vandig natriumhydroxidopløsning ved at opløse natriumhydroxid (46 g) i vand (53 ml). En afvejet mængde af denne opløsning (91,3 g indeholdende 42,4 g, 1,06 g mol, natriumhydroxid) fortyndes med vand (30

35

ml), og den fortyndede opløsning sættes til en blanding af methanol (70,4 g, 2,2 g mol) og toluen (125 ml) under omrøring ved 0-5°C. En opløsning af cyanogenchlorid (33,8 g, 0,55 g mol) i toluen (25 ml) tilsættes så, idet reaktionsblandingens temperatur holdes under 5°C. Blandingen omrøres ved 0-5°C i 1 time, derpå tilsættes vand (50 ml) og blandingen omrøres ved 0-5°C i yderligere 2 timer. Koncentreret saltsyre (53,0 g af en opløsning fremstillet ved at sættes 36 g HCl til 64 ml vand, svarende til 19,1 g, 0,52 g mol, HCl) tilsættes, idet temperaturen holdes ved 0-5°C til opnåelse af en pH-værdi på 8. Den vandige opløsning af cyanamid (42,4 g af en opløsning fremstillet ved at opløse 50 g cyanamid i 50 ml vand, svarende til 21,2 g, 0,50 g mol, cyanamid) tilsættes hurtigt, og derpå tilsættes mere koncentreret saltsyre (47,2 g af en opløsning, svarende til 17,0 g, 0,47 g mol, HCl), idet temperaturen holdes ved 0-5°C. Blandingen omrøres i 30 minutter ved 20-25°C så lagene adskilles. Det vandige lag ekstraheres med toluen (2 x 50 ml). Toluenuopløsningerne forenes, vaskes med mættet vandigt natriumchloridopløsning (2 x 15 ml) og inddampes til opnåelse af dimethyl (N-cyanoimid) carbonat (27,8 g, 44%) som et hvidt fast stof.

#### Eksempel 6

Der fremstilles en koncentreret vandig natriumhydroxidopløsning ved opløsning af natriumhydroxid (46 g) i vand (53 ml). En afvejet mængde af denne opløsning (70,5 g indeholdende 32,8 g, 0,82 g mol, natriumhydroxid) fortyndes med vand (24 ml), og den fortyndede opløsning sættes til en blanding af methanol (54,4 g, 1,70 g mol) og toluen (125 ml) under omrøring ved 0-5°C. En opløsning af cyanogenchlorid (26,1 g, 0,42 g mol) i toluen (45 ml) tilsættes i løbet af 30 minutter, idet temperaturen holdes ved 0-5°C, og blandingen omrøres ved 0°C i 90 minutter. Vand (50 ml) tilsættes så, efterfulgt af koncentreret saltsyre (41,0 g af en opløsning fremstillet ved at sætte 36 g HCl til 64 ml vand, svarende til 14,8 g, 0,40 g mol, HCl), som tilsættes alt sammen på en

gang. Temperaturen stiger til  $27^{\circ}\text{C}$  og pH-værdien er 8. Den vandige opløsning af cyanamid (32,7 g af en opløsning fremstillet ved opløsning af 50 g cyanamid i 50 ml vand, svarende til 16,4 g, 0,39 g mol, cyanamid) og yderligere koncentreret saltsyre (36,4 g opløsning, svarende til 13,1 g, 0,36 g mol, HCl) tilsættes samtidigt til blandingen i løbet af 5 minutter. Blandingens temperatur stiger til  $38^{\circ}\text{C}$ , og pH-værdien til slut er 6. Blandingen omrøres i 30 minutter ved  $20-25^{\circ}\text{C}$ , og lagene adskilles. Det vandige lag ekstraheres med toluen (2 x 50 ml). Toluenuopløsningerne vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning (2 x 15 ml), og inddampes til opnåelse af dime-thyl (N-cyanoimid) carbonat (32,5 g, 67%) som et hvidt fast stof.

#### 15 Eksempel 7

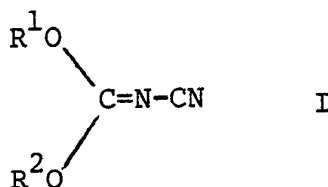
Der fremstilles en koncentreret vandig natriumhydroxidopløsning ved at opløse natriumhydroxid (46 g) i vand (43 ml). En afvejet mængde af denne opløsning (51,5 g, indeholdende 23,9 g, 0,60 g mol, natriumhydroxid) sættes til en blanding af methanol (56,9 g, 1,78 g mol) og toluen (150 ml) i løbet af 12 minutter under omrøring ved  $15-20^{\circ}\text{C}$ . Blandingen opvarmes til  $40^{\circ}\text{C}$ , og derpå tilsættes en opløsning af cyanogenchlorid (31,0 g, 0,50 g mol) i toluen (25 ml) i løbet af 40 minutter, idet blandingens temperatur <sup>holdes</sup> ved  $40-45^{\circ}\text{C}$ . Blandingen afkøles til  $20^{\circ}\text{C}$ , og koncentreret saltsyre (10,3 g af en opløsning fremstillet ved at sætte 36 g HCl til 54 ml vand, svarende til 3,7 g, 0,10 g mol, HCl) tilsættes i løbet af 14 minutter, idet blandingens temperatur holdes ved  $15-20^{\circ}\text{C}$ . Efter endt tilsætning er pH-værdien 7-8. En blanding af en vandig opløsning af cyanamid (38,2 g af en opløsning fremstillet ved at opløse 50 g cyanamid i 50 ml vand, svarende til 19,1 g, 0,45 g mol, cyanamid) og koncentreret saltsyre (40,9 g opløsning, svarende til 14,7 g, 0,40 g mol, HCl) tilsættes i løbet af 3 minutter. Efter denne tilsætning er pH-værdien 5-6. Vand (60 ml) tilsættes, blandingen omrøres i 30 minutter ved  $20-25^{\circ}\text{C}$ , og lagene adskilles så. Det vandige lag ekstraheres med toluen (2 x 50 ml), og toluenuopløsningerne forenes, vaskes med

mættet vandig natriumchloridopløsning (25 ml) og inddampes til opnåelse af dimethyl (N-cyanoimid) carbonat (29,5 g, 51%) som et hvidt fast stof.

5     P a t e n t k r a v .  
-----

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et disubstitueret (N-cyanoimid)-carbonat med formlen:

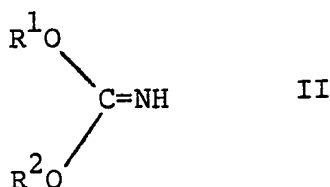
10



15

hvor  $\text{R}^1$  og  $\text{R}^2$  er ens og er alkylgrupper med 1-6 carbonatomer eller phenylgrupper eller  $\text{R}^1$  og  $\text{R}^2$  sammen danner en ethylen- eller propylenkæde, som eventuelt er substitueret med 1 eller 2 alkylgrupper hver med 1-3 carbonatomer, ved reaktion af et disubstitueret imidocarbonat med formlen:

20



25

med cyanamid, kendet tegnet ved, at reaktionen gennemfører i et to-fasesystem indeholdende vand og et med vand ikke blandbart organisk opløsningsmiddel.

30

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at  $\text{R}^1$  er en methyl- eller ethylgruppe.

35

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, kendet tegnet ved, at reaktionsblandingsens pH-værdi ligger i intervallet fra 4 til 10.

4. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1 til 3, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionsblandingsens temperatur ligger i intervallet fra  $-15^{\circ}\text{C}$  til  $60^{\circ}\text{C}$ .
- 5 5. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at udgangsmaterialet med formlen II fremstilles in situ ved behandling af cyanogenchlorid eller cyanogenbromid med den passende alkohol eller diol i <sup>et</sup>to-fasesystem indeholdende vand og et med vand blandbart organisk opløsningsmiddel.
- 10 6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen ved fremstillingen af udgangsmaterialet med formlen II gennemføres i nærværelse af en base.
- 15 7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at den anvendte base af natriumhydroxid.
- 20 8. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 5-7., k e n d e t e g n e t ved, at reaktionsblandingsens pH-værdi ved fremstillingen af udgangsmaterialet med formlen II ligger i intervallet fra 11-15.
- 25 9. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 5-8, k e n d e t e g n e t ved, at det med vand ikke blandbare organiske opløsningsmiddel ved fremstillingen af udgangsmateriale med formlen II er det samme opløsningsmiddel, som anvendes ved fremstillingen af forbindelsen med formlen I.
- 30
- 35