



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 04.VIII.1965 (P 110 381)

Pierwszeństwo: 05.VIII.1964 Wielka
Brytania

Opublikowano: 30.V.1968

Kl. 12 o, 17/04

MKP C 07 c 129/12

UKD

Twórca wynalazku: Eric Walton

Właściciel patentu: The Wellcome Foundation Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania N-benzyl-N', N''-dwumetyloguanidyny i jej soli addycyjnych z kwasami

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-benzyl-N', N''-dwumetyloguanidyny oraz jej addycyjnych soli z kwasami.

Guanidyny stanowią przedmiot wzrastającego zainteresowania, zwłaszcza farmakologii. W ostatnich latach opisano szereg guanidyn, wykazujących działanie obniżające poziom cukru we krwi. Wiadomo także, że niektóre alkiloguanidyny są cennymi środkami w leczeniu nadciśnienia. Do grupy tych guanidyn należą guanidyny benzylowe jak: N-benzyl-N', N''-dwumetyloguanidyna; N-2-bromobenzylguanidyna; N-2,4-dwuchlorobenzylguanidyna; N-2-bromobenzyl-N', N''-dwumetyloguanidyna; N-2-chlorobenzyl-N', N''-dwumetyloguanidyna; N-2-metylobenzyl-N', N''-dwumetyloguanidyna; N-3-metylobenzyl-N', N''-dwumetyloguanidyna.

Również znana jest grupa 2-tenyloguanidyn o działaniu obniżającym ciśnienie, na przykład N, N'-dwumetylo-N''-2-tenyloguanidyna oraz N, N'-dwumetylo-N''-3-metylo-2-tenyloguanidyna.

Oprócz tego następujące guanidyny opisano jako użyteczne w leczeniu nadciśnienia: 2-(3-metylofenoksy)-etyloguanidyna; 3-fenoksypropyloguanidyna (J. Pharmacol. 1964, 143, 374); 2-guanidynometylo-1, 4-benzodioxan („guanoxan”) (opis patentowy Pld. Afrykański nr 63/2146, British Medical Journal, 15 luty 1964 str. 398); 2-(2,6-dwuchlorofenyloksy)-etyloaminoguanidyna (British Medical Journal 15 luty 1964 str. 402); N-guanylo-tetra-hydroizochinolina

2

i 2-(octohydro-1-azocinylo)-etyloguanidyna („guanethidine”) (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2.928.829).

Poza tym, guanidyny stały się ostatnio przedmiotem zainteresowania chemoterapii oraz w wielu innych dziedzinach.

Tak na przykład takie alkiloguanidyny, jak N-heksadecylo-N', N''-dwumetyloguanidyna wykazują korzystne działanie lecznicze, a w szczególności wyraźne działanie robakobójcze.

Ponadto guanidyny są szczególnie cenione przy syntezach chemicznych. Na przykład stosuje się je w syntezach pirymidyn lub innych ważnych związków heterocyklicznych. Same guanidyny można wytwarzać wieloma sposobami. Jedną z metod ogólnie przyjętą polega na reakcji podstawionego przy atomie siarki izotiomocznika z amoniakiem albo pierwszorzędową lub drugorzędową aminą. Podstawiony przy atomie siarki izotiomocznik, stosowany jako produkt wyjściowy, można otrzymać w drodze reakcji odpowiedniego tiomocznika z czynnikiem alkilującym, takim jak jodek metylowy, w celu wprowadzenia odpowiedniego podstawnika węglowodorowego przy atomie siarki.

Stwierdzono, że podstawioną w szczególności sposobem guanidynę, a mianowicie N-benzyl-N', N''-dwumetyloguanidynę można bardzo łatwo i z dobrą wydajnością wytwarzać z odpowiedniego N-benzylimidu kwasu węglowego, który wytwarza się z niepodstawionego przy azocie imidowęgłanu. Zgo-

dnie z tym, przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-benzyl-N', N''-dwumetyloguanidyny, polegający na tym, że niepodstawiony przy azocie imidowęglan dwualkilu poddaje się reakcji z benzylaminą w postaci soli lub z wolną benzylaminą z dodatkiem kwasu i na powstały N-benzylimidowęglan działa się metyloaminą w postaci soli lub w obecności kwasu, przy czym powstaje żądana N-benzyl-N', N''-dwumetyloguanidyna w postaci jej addycyjnej soli z kwasem.

Według wynalazku pierwsza reakcja procesu przebiega według schematu 1, w którym X oznacza grupę benzylową, R oznacza grupę alkilową, a G oznacza resztę kwasową. Reakcja ta przebiega łatwo w temperaturze -10 do 30°C, korzystnie w temperaturze pokojowej i w środowisku wodnym lub wodno-alkoholowym, przy czym powstający N-benzylimidowęglan dwualkilu wytrąca się. Wskazane jest stosować benzylaminę w postaci jej soli z kwasem chlorowcowodorowym, zwłaszcza z kwasem chlorowodorowym.

Stwierdzono, że jako niepodstawiony przy azocie imidowęglan najkorzystniejszy jest imidowęglan etylu ze względu na szczególnie odpowiednią rozpuszczalność w wodzie, a także w zwykle stosowanych rozpuszczalnikach organicznych. Odpowiedni związek metylowy, ze względu na wysoką rozpuszczalność w wodzie, jest mniej dogodny do dalszej syntezy, podczas gdy związki zawierające wyższe grupy alkilowe, zwłaszcza wyższe niż związek n-propylowy, są w warunkach procesu niedostatecznie rozpuszczalne i dają gorsze wydajności.

Niepodstawione przy azocie imidowęglany wytwarza się na drodze szeregu reakcji, polegających na traktowaniu alkalicznego roztworu cyjanu alkaalicznego i alkoholu chlorowcem, redukowaniu powstałego N-chlorowcoimidowęglanu alkilowego czynnikiem redukującym, takim jak alkaliczny arsenin lub siarczyn, w celu usunięcia halogenowego N-podstawnika. W pierwszej reakcji środowisko alkaliczne uzyskuje się korzystnie przez zastosowanie wodorotlenku sodu. Jako cyjanek stosuje się cyjanek sodu lub potasu, a jako alkohol — alkohol etylowy lub metylowy, zaś jako chlorowiec korzystnie chlor, mniej korzystnie brom.

Chlorowiec wprowadza się do środowiska reakcji aż do otrzymania pH = 8,0. W takich warunkach N-chlorowcoimidowęglan dwuetylu lub dwumetylu uzyskuje się z dobrą wydajnością. W celu uniknięcia rozkładu korzystnie jest stosować do redukcji N-chlorowcoimidowęglan świeżo otrzymany. Jako alkaliczny arsenin stosuje się najkorzystniej arsenin potasu, a jako siarczyn — siarczyn sodowy. Alkaliczne środowisko reakcji uzyskuje się korzystnie przez dodanie wodorotlenku sodu lub potasu, w zależności od rodzaju soli użytej jako czynnik redukujący. Normalne chłodzenie jest nieodzowne przy pracy na dużą skalę. W takich warunkach niepodstawiony przy azocie imidowęglan otrzymuje się nie tylko z dobrą wydajnością, lecz ogólnie jest on dostatecznie czysty i nadaje się do natychmiastowego dalszego użycia.

Według wynalazku druga faza procesu przebiega zgodnie ze schematem 2, w którym symbole X, R oraz G mają wyżej podane znaczenie. N-benzyl-

loimidowęglan reaguje z metyloaminą w postaci soli lub w obecności kwasu, przy czym w wyniku tej reakcji otrzymuje się bezpośrednio żadaną sól addycyjną guanidyny z kwasem. Szczególnie korzystne jest, jeżeli w mieszaninie reakcyjnej znajduje się tylko jeden równoważnik molowy kwasu w stosunku do N-benzylimidowęglanu, przy czym dogodnie jest wprowadzić ten kwas w postaci addycyjnej soli metyloaminy. Stwierdzono bowiem, że kwas użyty w wyższym stosunku molowym powoduje zanieczyszczenie produktu, a przy użyciu kwasu w niższym stosunku uzyskuje się niższą wydajność produktu. Jako kwas korzystnie jest stosować kwas siarkowy i wówczas N-benzyl-N', N''-dwumetyloguanidynę otrzymuje się i wyosabnia w postaci siarczanu.

Ponieważ, jak wyżej wspomniano, N-benzylimidowęglan można łatwo otrzymywać z benzylaminą, przeto sposobem według wynalazku można dogodnie wytwarzać N-benzyl-N', N''-dwumetyloguanidynę ze stosunkowo łatwo dostępnej benzylaminy oraz metyloaminy, za pomocą procesu obejmującego tylko dwie fazy. Poza tym reakcja według schematu 2 zachodzi w warunkach bardzo łagodnych, często bez ogrzewania, zasadniczo w temperaturze poniżej 30°C i powyżej 0°C, na przykład w temperaturze pokojowej, korzystnie w roztworze wodno-alkoholowym. Zazwyczaj reakcja dobiega końca w tych warunkach w ciągu kilku godzin, a wydajność wynosi 85% lub więcej, co jest szczególnie ważne w procesach na skalę przemysłową. Sposób według wynalazku stanowi więc bardzo dogodną metodę wytwarzania pochodnych guanidyny.

Zgodnie z wynalazkiem wskazane jest stosowanie metyloaminy w ilości nieco większej, niż wynikającej z obliczeń stechiometrycznych. N-benzylimidowęglan, stosowany jako surowiec w drugim etapie procesu, korzystnie jest stosować w postaci N-benzylimidowęglanu dwualkilowego, w którym każda z grup alkilowych zawiera nie więcej niż 6, a zwłaszcza tylko 2 atomy węgla.

Wytwarzane zgodnie z wynalazkiem addycyjne sole guanidyny z kwasami można przeprowadzać w wolną zasadę lub w inne sole za pomocą reakcji z zasadą lub kwasem albo jego solą, na przykład w roztworze lub w kolumnie z wymiennicem jonowym. W ten sposób wytwarza się na przykład takie sole jak siarczany, jodowodoroki, chlorowodoroki, mleczań, cytryniany, winiany, bursztyniany, szczawiany, p-tolueno-sulfoniany i maleiniany.

Drugą fazę procesu według wynalazku można też prowadzić dwustopniowo, a mianowicie najpierw prowadzi się reakcję z metyloaminą bez kwasu i otrzymuje się odpowiedni izomocznik, który następnie w drugim stopniu poddaje się reakcji z solą metyloaminy lub z metyloaminą w obecności kwasu, przy czym powstaje żądana guanidyna. Stwierdzono, że reakcja pierwszego stopnia przebiega według schematu 3, w którym X oraz R mają wyżej podane znaczenie, zaś reakcja drugiego stopnia zachodzi według schematu 4, w którym X, R oraz G mają wyżej podane znaczenie. Powstającego pośrednio izomocznika nie wyosabnia się, a kwas korzystnie jest wprowadzać w postaci soli addycyjnej izomocznika lub metyloaminy.

Omawiane tu N-benzylomidowęglany o ogólnym wzorze $X.N:C(OR)_2$, w którym X oraz R mają wyżej podane znaczenie, są związkami nowymi i stanowią cenne materiały wyjściowe w wielu syntezach chemicznych.

Sposób według wynalazku jest bliżej wyjaśniony w niżej podanych przykładach, w których ciśnienie jest podane w mm słupa rtęci.

Przykład I. 58 g roztworu imidowęglanu dwuetylu (przygotowanego według opisu Sandmeyera Ber. 19,862) w około 100 ml wody wlewa się do 60 g wodnego roztworu benzyloaminy przy stałym ręcznym mieszaniu i zobojętnia kwasem solnym (całkowita objętość około 200 ml). Otrzymany olej, który szybko się oddziela, ekstrahuje się eterem, wyciąg suszy wodorotlenkiem sodu i poddaje destylacji, otrzymując N-benzylomidowęglan dwuetylu o temperaturze wrzenia $142^{\circ}\text{C}/18\text{ mm}$, z wysoką wydajnością.

26 g N-benzylomidowęglanu dwuetylu, 10,5 g siarczanu metyloaminy, 80 ml 33%-owego roztworu metyloaminy w etanolu i 20 ml wody miesza się i mechanicznie potrząsa do uzyskania jednorodnego roztworu (około 2 godzin). Po dalszych 15 godzinach w temperaturze pokojowej produkt, który przekształca się w masę krystaliczną, odparowuje się do sucha, a pozostały osad wykryształizowuje z mieszaniny alkoholu metylowego z acetonem otrzymując siarczan N-benzyl-N', N''-dwumetyloguanidyny o temperaturze topnienia 289° z objawami rozkładu.

Przykład II. Roztwór 181 g cyjanku sodowego i 240 g wodorotlenku sodowego w 350 ml metanolu i 1800 ml wody miesza się starannie w temperaturze 0°C i traktuje gazowym chlorem aż do otrzymania $\text{pH} = 8,0$, co trwa około 2 godzin. Otrzymany stały produkt o barwie białej i o temperaturze topnienia 20°C składa się przeważnie z N-chloromidowęglanu dwumetylu. Produkt ten oddziela się, przepłukuje wodą w temperaturze 0°C i pozostawia aż do przekształcenia się w olej, z którego usuwa się małą ilość wody. 80 g tego oleju i 80 ml 10n roztworu wodorotlenku sodowego zalewa się naprzemian małymi porcjami do roztworu 105 g siarczynu sodowego w 350 ml wody, wstrząsając silnie i chłodząc w celu utrzymania temperatury poniżej 40°C . Olej w dużej mierze ulega przy tym rozpuszczeniu.

Po zakończeniu dodawania wspomnianych związków, dodaje się 50 g stałego wodorotlenku sodowego i chłodzi. Mieszaninę odsącza się dla oddzielenia soli, które przemywa się eterem i przesącz ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy suszy się nad wodorotlenkiem sodowym i poddaje frakcjonowanej destylacji, uzyskując imidowęglan dwumetylu o temperaturze wrzenia $111\text{--}120^{\circ}\text{C}$.

8,9 g otrzymanego produktu w 50 ml wody traktuje się 14,4 g chlorowodoru benzyloaminy w 50 ml wody. Po upływie 15 minut w temperaturze pokojowej ekstrahuje się otrzymaną emulsję eterem i wysuszony wyciąg poddaje destylacji. Frakcja o temperaturze wrzenia $123\text{--}125^{\circ}\text{C}/16\text{ mm}$ składa się z N-benzylomidowęglanu dwumetylu.

1,47 g tego produktu, 0,66 g siarczanu metylo-

aminy w 2,2 ml wody oraz 12 ml 33%-wego roztworu metyloaminy w alkoholu etylowym wstrząsa się około 2 godzin aż do uzyskania klarownego roztworu. Po upływie dalszych 18 godzin oddziela się

5 otrzymany stały produkt, który po przekrystalizowaniu z metanolu-acetonu daje siarczan N-benzyl-N', N''-dwumetyloguanidyny o temperaturze topnienia $286\text{--}287^{\circ}\text{C}$.

Przykład III. Roztwór 96 g wodorotlenku sodowego i 72 g cyjanku sodowego w 260 ml n-propanolu i 152 ml wody w temperaturze 0° miesza się starannie i chloruje w ciągu $1\frac{1}{2}$ godziny. Warstwę oleistą ekstrahuje się eterem, a z wyciągu po odparowaniu eteru otrzymuje olej, będący miesza-

15 niną N-chloromidowęglanu dwu-n-propylu oraz imidowęglanu dwu-n-propylu.
83 g tego produktu wlewa się do roztworu 51 g tlenku arsenawego i 138 g wodorotlenku potasowego w 550 ml wody i mieszaninę wstrząsa energicznie w temperaturze 45°C w ciągu 1 godziny i następnie ekstrahuje eterem. Po wysuszeniu wyciągu odparowuje się eter i pozostałość poddaje destylacji. Frakcja wrząca w temperaturze $79\text{--}82^{\circ}\text{C}/17\text{ mm}$ stanowi imidowęglan dwu-n-propylu w postaci oleju o miernej rozpuszczalności w wodzie.

Emulsję 6,45 g tego produktu w 380 ml wody traktuje się 7,17 g chlorowodoru benzyloaminy w 25 ml wody i utrzymuje w temperaturze 100°C w ciągu 30 minut, po czym ekstrahuje się eterem, wyciąg suszy i poddaje destylacji. Otrzymuje się N-benzylomidowęglan dwu-n-propylu o temperaturze wrzenia $160\text{--}162^{\circ}\text{C}/16\text{ mm}$.

35 Mieszaninę 1,2 g tego produktu, 0,4 g siarczanu metyloaminy, 3 ml wody i 10 ml 33% roztworu metyloaminy w etanolu wstrząsa się co pewien czas w ciągu 3 dni. Otrzymany stały produkt przekrystalizowuje się dwukrotnie z metanolu/acetonu, otrzymując siarczan N-benzyl-N' N''-dwumetyloguanidyny o temperaturze topnienia $275\text{--}280^{\circ}\text{C}$.

45 Przykład IV. Roztwór N-chloromidowęglanu dwuetylu miesza się energicznie z wodnym roztworem siarczynu sodowego, zawierającym wodorotlenek sodowy, aż do otrzymania dobrze wymieszanej mieszaniny dwóch faz. Reakcja dobiega końca w ciągu 2—3 godzin w temperaturze $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$, po czym oddziela się warstwę toluenową zawierającą imidowęglan dwuetylu i bez dalszego oczyszczania stosuje dalej do wytwarzania N-benzylomidowęglanu dwuetylu.

50 Wodny roztwór benzyloaminy zobojętnia się wodnym roztworem kwasu solnego i miesza energicznie z toluenowym roztworem imidowęglanu dwuetylu w temperaturze pokojowej w ciągu około 3 godzin. Warstwę toluenową, zawierającą surowy N-benzylomidowęglan dwuetylu płucze się wodą, oddestylowuje toluen i pozostałość stosuje bez oczyszczania do wytwarzania siarczanu N-benzyl-N', N''-dwumetyloguanidyny.

Zawiesinę, otrzymaną przez zmieszanie wodnego roztworu siarczanu monometyloaminy, wodnego roztworu monometyloaminy, etanolu i surowego N-

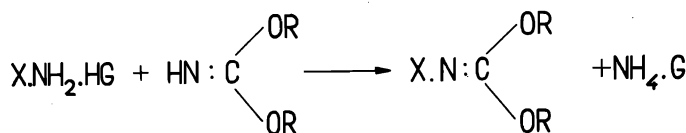
benzyloimidowęglanu dwuetylu, miesza się mechanicznie w temperaturze pokojowej w ciągu 1—2 godzin aż do zupełnego zmieszania, po czym roztwór pozostawia się w spokoju na okres 15—24 godzin. Po oddestylowaniu nadmiaru aminy, wody i alkoholu wyosabnia się i oczyszcza siarczan N-benzylo-N', N''-dwumetyloguanidyny.

Przykład V. Roztwór 3 g N-benzyloimidowęglanu dwuetylu w 33% roztworze metyloaminy w etanolu pozostawia się w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zobojętnia się rozcieńczonym kwasem jodowodorowym, ponownie odparowuje i pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny n-propanolu z eterem, otrzymując jodowoderek N-benzylo-O-etylo-N'-metyloizomocznika o temperaturze topnienia 93—95°C.

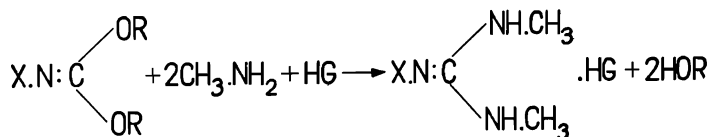
Izomocznik otrzymany z tego jodowodorem zobojętnia się starannie 2n kwasem siarkowym, klarowny i obojętny roztwór płucze eterem lub toluenem i wodny roztwór siarczanu N-benzylo-O-etylo-N'-metyloizomocznika, wolny od eteru względnie toluenu, stosuje do dalszej syntezy. Mianowicie traktuje się go 160 ml 33% roztworu etanolowego metyloaminy lub 40% roztworu wodnego metyloaminy oraz taką ilością etanolu, aby uzyskać całkowite rozpuszczenie. Klarowny roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej na okres 18 godzin, po czym odparowuje się go do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałe białe kryształy przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu z acetonem, uzyskując siarczan N-benzylo-N', N''-dwumetyloguanidyny.

Zastrzeżenia patentowe

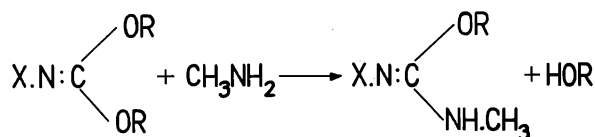
1. Sposób wytwarzania N-benzylo-N', N''-dwumetyloguanidyny i jej soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że niepodstawiony przy azocie imidowęglan dwualkilu poddaje się działaniu benzyloaminy w postaci soli lub wolnej benzyloaminy w obecności kwasu, a powstały N-benzyloimidowęglan poddaje następnie reakcji z metyloaminą w obecności kwasu lub z addycyjną solą kwasową metyloaminy.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się ilość kwasu równoważną molowo w stosunku do ilości N-benzyloimidowęglanu zawartego w mieszaninie reakcyjnej.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że metyloaminę stosuje się w ilości większej od wynikającej z obliczeń stechiometrycznych.
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że reakcji z niepodstawionym przy azocie imidowęglanem dwualkilu poddaje się benzyloaminę w postaci chlorowcowodorku, zwłaszcza chlorowodorku benzyloaminy.
5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że reakcji z metyloaminą poddaje się N-benzyloimidowęglan dwualkilu, w którym każda z obu grup alkilowych zawiera nie więcej niż 6 atomów węgla, korzystnie N-benzyloimidowęglan dwuetylu.
6. Sposób według zastrz. 1—5, **znamienny tym**, że addycyjną sól guanidyny z kwasem przekształca się w wolną zasadę lub w inną sól za pomocą reakcji z zasadą względnie z kwasem lub jego solą.



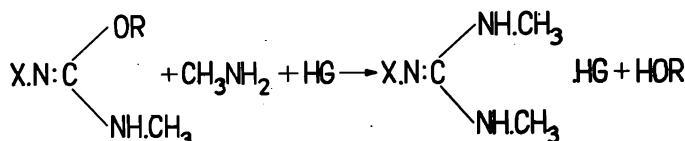
Schemat 1



Schemat 2



Schemat 3



Schemat 4