

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

66616

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 19.XI.1969 (P 136 992)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 28.II.1973

Kl. 12o,17/04

MKP C07c 129/00

UKD

Współtwórcy wynalazku: Czesław Bełżecki, Bogumiła Hintze
Właściciel patentu: Polska Akademia Nauk (Instytut Chemii
Organicznej), Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania hydroksyguanidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania hydroksyguanidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R i R₁ są takie same lub różne i oznaczają wodór, niższy rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, rodnik aryłowy zwłaszcza fenyłowy lub razem z atomem azotu tworzą pierścień heterocykliczny sześcioczłonowy, mogący zawierać prócz azotu inne heteroatomy na przykład tlen.

Znany sposób wytwarzania N,N-dwupodstawionych pochodnych hydroksyguanidyny polega na kondensacji dwupodstawionego aryłu cyjanamidu z wolną hydroksyloaminą w środowisku alkoholowym i w temperaturze pokojowej (Braun i Schwarz Chem. Ber. 36/1903/3660).

Przy odtwarzaniu tej znanej metody okazało się, że dwupodstawione pochodne hydroksyguanidyny otrzymuje się tylko w przypadku gdy jako substancję wyjściową stosuje się cyjanamid podstawiony dwoma rodnikami fenyłowymi. Natomiast każda inna pochodna cyjanamidu w środowisku alkoholowym nie tworzy z hydroksyloaminą pożądanych dwupodstawionych pochodnych hydroksyguanidyny lub tworzy je z niewielką wydajnością nie przekraczającą 10%.

Wolną hydroksyguanidynę w postaci chlorowodoru otrzymuje się również z niskimi wydajnościami nie przekraczającymi 13—16% w wyniku kondensacji cyjanamidu z chlorowodorkiem hydroksyloaminy w roztworze wodnym lub alkoholowym. Otrzymana mieszanina poreakcyjna zawierająca

2

produkt jest bardzo trudna do rozdzielania i nie zawsze podczas badań można było z niej wyodrębnić produkt w postaci chlorowodoru. (Proetorius, Seidler, J. prakt. chem. (2), 21, 129/1889). Dopiero w wyniku żmudnego oczyszczania na kolumnie jonitowej udało się wyodrębnić produkt w postaci chlorowodoru. (G. D. Kalyankar, M. Ikawa, E. E. Smoll J. Biol. Chem., 233, 1176/1958).

Celem wynalazku jest opracowanie takich warunków prowadzenia kondensacji cyjanamidu lub jego N,N-dwupochodnych z hydroksyloaminą, w których kondensacja przebiega w kierunku utworzenia hydroksyguanidyny lub N,N-dwupochodnych hydroksyguanidyny w postaci wolnej z wysoką wydajnością, o wysokiej czystości, bez konieczności oczyszczania poprzez sole i następny ich rozkład.

Stwierdzono, że cel ten uzyskuje się, prowadząc kondensację hydroksyloaminy w postaci wolnej z odpowiednim cyjanamidem o wzorze 2, w którym R i R₁ mają znacznie wyżej podane, w temperaturze pokojowej w środowisku słabo polarnego rozpuszczalnika organicznego rozpuszczającego substraty a nierozpuszczającego produktu reakcji, korzystnie w dioksanie lub czterowodorofuranie.

W sposobie według wynalazku stosuje się stechiometryczne ilości substratów reakcji w stężeniach około 0,5—1,0 mola na litr rozpuszczalnika. Po zakończeniu reakcji roztwór zagęszcza się, produkt krystalizuje lub wytrąca się benzenem, eterem lub ligroiną.

Poniższe przykłady bliżej charakteryzują sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Roztwór 3,3 g hydroksyloaminy w 100 ml suchego dioksanu wkropiono w temperaturze pokojowej do roztworu 13,2 g fenylo-metylo-cyjanamidu w 150 ml suchego dioksanu. Całość pozostawiono w temperaturze pokojowej w ciągu 60 godzin. Następnie mieszaninę zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem aż do zapoczątkowania krystalizacji, dodano eteru a wydzielone kryształy odsączono. Otrzymano w ten sposób 6,8 g N-fenylo-N-metylohydroksyguanidyny o temperaturze topnienia 102°C (z eteru), co stanowi 65% wydajności teoretycznej.

Analiza elementarna dla $C_8H_{11}ON_3$
obliczono: C — 58,16%, H — 6,71%, N — 25,44%
znaleziono: C — 59,01%, H — 6,64%, N — 25,50%
JR cm^{-1} (CCl_4): 3507, 3405 (NH_2), 3618 (OH)

(KBr) : 1660 (C = N)

NMR δ ppm : 3,0 (CH_3), 5,2 (NH_2), 8,66 (OH).

Przykład II. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując 19,4 g dwufenylocyjanamidu oraz 3,3 g hydroksyloaminy otrzymano 18 g N,N-dwufenylohydroksyguanidyny o temperaturze topnienia 161°C (z etanolu), co stanowi 89% wydajności teoretycznej.

Analiza elementarna dla $C_{13}H_{13}ON_3$
obliczono: C — 68,70%, H — 5,77%, N — 18,49%
znaleziono: C — 69,53%, H — 5,88%, N — 18,52%
JR cm^{-1} (CCl_4) : 3508, 3405 (NH_2), 3608 (OH)

(KBr) : 1675 (C = N)

NMR δ ppm : 5,6 (NH_2), 6,7—7,2 ($2 \times C_6H_5$), 8,93 (OH).

Przykład III. Postępując analogicznie jak w przykładzie I użyto 11 g N-cyjanopiperydyny i 3,3 g wolnej hydroksyloaminy w roztworze dioksanowym. Otrzymano 8,0 g N-pięciometyleno-N'-hydroksyguanidynę o temperaturze topnienia 70—71°C, co stanowi około 30% wydajności teoretycznej.

Analiza elementarna dla $C_6H_{13}ON_3$
obliczono: C — 50,32%, H — 9,15%, N — 29,35%
znaleziono: C — 51,05%, H — 9,20%, N — 29,14%
JR cm^{-1} (CCl_4) : 3490, 3395 (NH_2), 3620 (OH)

(KBr) : 1650 (C = N).

NMR δ ppm : 2,95 ($\alpha-CH_2$), 1,47 ($\beta \gamma-CH_2$), 4,95 (NH_2), 8,2 (OH).

Przykład IV. Do roztworu 42 g (1 mol) cyjanamidu w 1000 ml suchego dioksanu wkraplano przy ciągłym mieszaniu, w temperaturze pokojowej, świeżo przygotowany roztwór 33 g (1 mol) krystalicznej hydroksyloaminy w 750 ml suchego dioksanu. Po upływie 1 godziny od wkroplenia roztworu hydroksyloaminy, odłączono wytrącony osad

i suszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność — 53 g hydroksyguanidyny, co stanowi 70% wydajności teoretycznej. Po krystalizacji w temperaturze poniżej 60°, z bezwodnego etanolu z dodatkiem węgla aktywnego, otrzymano czysty produkt o temperaturze topnienia 104,5—105° (rozkład).

Przykład V. Postępując analogicznie jak w przykładzie IV stosowano te same ilości substratów lecz użyto świeżo przedestylowany czterohydrofuran w ilości 1000 ml. W wyniku reakcji otrzymano 48 g hydroksyguanidyny co stanowi około 63% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. Do roztworu zawierającego w 100 ml bezwodnego dioksanu 0,1 mola hydroksyloaminy wkraplano w temperaturze pokojowej w ciągu 90 minut 0,1 mola N-cyjanomorfoliny w 30 ml bezwodnego dioksanu. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej na okres 5 dni po zabezpieczeniu przed wpływem wilgoci z powietrza. Następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C a pozostałość krystalizowano z mieszaniny etanolu i heksanu. Otrzymano N-morfolino-hydroksyguanidynę o temperaturze topnienia 99—100°C (rozkład) z wydajnością 27% wydajności teoretycznej.

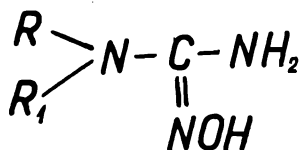
Analiza elementarna dla $C_5H_{11}O_2N_3$
obliczono: C — 41,37%, H — 7,64%, N — 28,95%
znaleziono: C — 41,75%, H — 7,52%, N — 28,76%
JR cm^{-1} (CCl_4) : 3490, 3395 (NH_2), 3620 (OH)

(KBr) : 1650 (C = N)

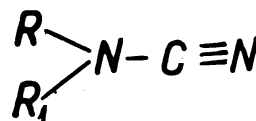
NMR δ ppm: 3,56 ($\alpha-CH_2$), 2,94 ($\beta-CH_2$), 5,1 (NH_2), 8,32 (OH).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania hydroksyguanidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R i R_1 są takie same lub różne i oznaczają wodór, niższy rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, rodnik arylowy zwłaszcza fenyłowy lub razem z atomem azotu tworzą pierścień heterocykliczny sześciocłonowy, mogący zawierać prócz azotu inne heteroatomy na przykład tlen, przez kondensację hydroksyloaminy z odpowiednim cyjanamidem o wzorze 2, w którym R i R_1 mają takie same znaczenie jak we wzorze 1, w temperaturze pokojowej w środowisku rozpuszczalnika organicznego, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku słabo polarnego rozpuszczalnika organicznego rozpuszczającego substraty, lecz nie rozpuszczającego produktu reakcji, korzystnie w dioksanie lub czterowodorofuranie.



Wzór 1



Wzór 2