



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT № 134799

(51) Int. Cl.² C 07 C 129/16

(21) Patensøknad nr. 4590/70

(22) Inngitt 30.11.70

(23) Løpedag 30.11.70

(41) Alment tilgjengelig fra 03.06.71

(44) Søknaden utlagt, utlegningskrift utgitt 06.09.76

(30) Prioritet begjært 02.12.69, Forbundsrepublikken Tyskland,
nr. P 19 60 451

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte til fremstilling av biguanider.

(71)(73) Søker/Patenthaver
HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT,
Postfach 80 03 20,
D-6230 Frankfurt (Main) 80,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner
HELMUT WINKLER, Hofheim/Taunus,
WILHELM SCHRAMM, Kelkheim/Taunus,
RICHARD BRODERSEN, Frankfurt/Main,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner BRD utl. skrift nr. 1153359, 1238004

Fra Houben-Weyl, bind 8 (1952) 183 er det kjent at man i gode utbytter kan fremstille guanider av tiourinstoffer ved omsetning med avsvovlingsmidler som H_2O , Ag_2O , PbO og ammoniakk eller aminer. Analoge forsøk på å fremstille biguanider av amidinotiourinstoffer ga de ønskede biguanidiner bare i dårlige utbytter, spesielt når det istedenfor det giftige kvikksølvoksyd ble anvendt det lettere tilgjengelige blyoksyd. (Jfr. J. Chem. Soc., (London) 1948, 1645 og Ber. Dtsch. Chem. Ges. 13 (1880), 1580 og 1582). På grunn av denne vanskelighet ble også allerede amidinotiourinstoffet alkylert ved svovel til isotiourinstoffetere og deretter med ammoniakk eller aminer underkastet en aminolyse, under avspaltning av alkylmerkaptan. (Jfr. J. Chem. Soc. (London) 1948, 1636).

Fra DAS 1.153.359 er det kjent en fremgangsmåte til fremstilling av biguanider fra dicyandiamid og et tilsvarende aminhydroklorid.

Aminolysens utbytter utgjorde ifølge litteraturen 20-90% av det teoretiske. Imidlertid har denne metode den ulempe at det er nødvendig med et ekstra reaksjonstrinn og at de meget sterkt luktende og meget giftige alkylmerkaptaner (for det meste metylmerkaptan) oppstår som uønskede, forstyrrende produkter som er meget vanskelig å fjerne.

Det er nå blitt funnet at man kan fremstille β -aryl-laverealkyl-biguanider ved omsetning av amidino-tiourinstoffer med ammoniakk i nærvær av bly-II-oksyd eller også kvikksølv-II-oksyd i utmerkede utbytter ved at man i vandig oppløsning omsetter mineralsure salter av amidinotiourinstoffer ved temperaturer mellom 40 og 70°C med ammoniakk og dens mineralsure salter. Det kunne ikke forutsees at nettopp nærvær av vann er nødvendig for oppnåelse av et hittil ukjent høyt utbytte. De omsetninger som hittil er blitt kjent av amidinotiourinstoffer under avsvovling

134799

2

til biguanider ble alltid gjennomført i ikke vandige oppløsningsmidler som alkoholer, nitrobenzen etc., da det var å vente at nærvær av vahn eller hydroksylioner ved omsetningen av det intermediært dannede karbodiimid måtte føre til bireaksjoner. Som bekjent anvendes karbodiimider ved forestring som vannakseptorer.

Ved anvendelse av amidinotiourinstoffene og i det minste en del av ammoniakken som mineralsure salter, sikres at i reaksjonsmediet overskrides ikke den vandige ammoniakks pH-verdi. Derved lykkes det ved omsalting å nøytralisere opptredende, sterkt basiske spaltprodukter av reaksjonsdeltakerne. I sterkt basisk miljø synker utbyttet sterkt.

Som mineralsure salter egner det seg saltene av alle sterke uorganiske syrer, såvidt de ikke inngår bireaksjoner med det anvendte tungmetalloksyd. Spesielt egnet er hydrokloridene eller hydrobromidene.

De gunstigste reaksjonstemperaturer ligger mellom 40 og 70°C, fortrinnsvis ved 50-60°C. Fremgangsmåten gir råprodukt i et utbytte på ca. 90% av det teoretiske.

Eksempel.

I en 4 liters firehalset kolbe med rører, kjøler, gassinnføringsrør og indre termometer blandes 1 liter med ammoniakk mettet isopropanol med 2,5 liter konsentrert vandig ammoniumhydroksyd. I denne blanding oppløser man 259 g (1 mol) N-(β -fenyletyl)-N'-amidino-tiourinstoff-hydroklorid og 35 g ammoniumklorid med 450 g (2 mol) bly-(II)-oksyd og lar det omrøre i 6 timer ved 50°C under stadig gjennomføring av en svak ammoniakkstrøm. Deretter frasuger man varmt fra uoppløst og vasker filterresiduet med 1 liter vann og 500 ml isopropanol. Det klare filtrat inndampes i vakuum til det halve, bringes på en pH-verdi på 6-7 og mettes ved 45°C med natriumklorid. Man lar det langsomt avkjøle til værelsestemperatur, avkjøler videre til 0°C og frasuger etter 1 time ved denne temperatur det utfelte hydroklorid av β -fenyletyl-biguanid. Det tørkes ved 40°C i vakuum og omoppløses fra 1 liter kokende n-butanol. Utbytte etter tørking i vakuum ved 40-50°C: 211 g (87% av det teoretiske), smp. 177-179°C.

P a t e n t k r a v :

Fremgangsmåte til fremstilling av β -aryl-laverealkylbiguanider ved omsetning av amidinotiourinstoff med ammoniakk i nærvær av bly-(II)-oksyd eller kvikksølv-II-oksyd, k a r a k - t e r i s e r t v e d at man i vandig oppløsning omsetter mineralsure salter av amidinotiourinstoffer ved temperaturer mellom 40 og 70°C med ammoniakk og dets mineralsure salter.