



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

202 534

Int.Cl.³

3(51)

C 07 C125/08

C 07 C119/18

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2415 136
(31) P1690/81

(22) 08.07.82
(32) 08.07.81

(44) 21.09.83
(33) YU

(71) siehe (73)
(72) JENKO, BRANE, DIPL.-ING.; LIPOVSEK, FRANC, DIPL.-ING.; LINDIC, ZDENKA; JERAJ, FRANC, YU
(73) LEK, TOVARNA FARMACEVTSKIH IN KEMICNIH IZDELKOV N.SOL.O., LJUBLJANA, YU
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 61124/11/37 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DIMETHYL(N-CYANIMIDO)CARBONAT

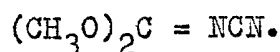
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Dimethyl(N-cyanimido)carbonat für die Anwendung als Zwischenprodukt für die Synthese von Hystamin-Antagonisten an H₂-Rezeptoren. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens, welches die Verwendung von giftigen und für die industrielle Verwendung nicht geeignetem Chlorcyan oder Bromcyan vermeidet. Erfindungsgemäß wird Dimethyl(N-cyanimido)-carbonat der Formel $(CH_3O)_2C=NCN$ durch Umsetzung von Natriumcyanid in einer wässrigen Natriumhydroxid- und Methanolösung mit Chlor zu Dimethyliminocarbonat und anschließender Umsetzung des gebildeten Dimethyliminocarbonats mit Cyanamid erhalten.

241513 6

Verfahren zur Herstellung von Dimethyl(N-cyanimido)carbonat

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Dimethyl(N-cyanimido)carbonat der Formel



Dimethyl(N-cyanimido)carbonat hat sich als bevorzugter Reagent bei der Synthese von Verbindungen, die Histamin-Antagonisten an H_2 -Rezeptoren sind, z. B. Cimetidin, erwiesen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus J. Org. Chem. 1974, 39, 1522 ist bekannt und darin beschrieben, ein Verfahren zur Herstellung von Dimethyl-(N-cyanimido)carbonat aus Dimethyl(N-cyanimido)dithiocarbonat. Ferner ist bekannt und in der Literatur beschrieben, die Synthese von Diethyl(N-cyanimido)carbonat mit Cyanamid im nicht wäßrigen Medium bei 0 °C (Chem. Ber. 1967, 100, 2604). In der EP-A1-0014064 ist ein Verfahren zur Herstellung von (N-Cyanimido)carbonaten beschrieben, bei welchem die Umsetzung im System Wasser/mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel, vorzugsweise Toluol, erfolgt. Die Umsetzung verläuft derart, daß das intermediäre disubstituierte Imido-carbonat aus Chlorcyan oder Bromcyan und dem entsprechenden Alkohol in Gegenwart einer Base in situ gebildet wird. Vor dem Zusetzen von Cyanamid muß das Reaktionsgemisch mit conc. HCl auf pH 7 neutralisiert werden.

Wegen der bekannten Eigenschaften der Ausgangsverbindung

241513 6 - 2 -

Chlorcyan oder Bromcyan, die beide äußerst giftig sind, so daß damit nur unter besonderen Sicherheitsmaßnahmen gearbeitet werden kann (The Merck Index, Ninth Edition, 1976, 2700-01), ist die beschriebene Umsetzung technisch nicht anwendbar; eine großtechnische Ausführung würde eine besondere, entsprechend angepaßte Technologie und Ausrüstung sowie besondere Umweltschutzmaßnahmen erfordern.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens zur Herstellung von Dimethyl(N-Cyanimido)-carbonat, welches die Verwendung von giftigen und für die industrielle Verwendung nicht geeigneten Chlorcyan oder Bromcyan vermeidet.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen neuen Reaktionsmechanismus unter Verwendung einfach zu handhabender Reaktionsteilnehmer aufzufinden.

Das erfindungsgemäße Verfahren beruht auf Verwendung von Natriumcyanid als Ausgangsstoff. Verfahrensgemäß wird eine äquivalente Menge Natriumcyanid in Wasser gelöst und danach mit überschüssigem Natriumhydroxid und dem entsprechenden Alkohol, vorzugsweise Methanol, versetzt. In die gebildete, auf 0 °C abgekühlte Lösung wird eine äquivalente Chlormenge mit einer solchen Geschwindigkeit eingeleitet, daß die Temperatur von 5 °C nicht überschritten wird. Nach beendetem Einleiten von Chlor und Neutralisation des Reaktionsgemisches mit conc. Salzsäure wird mit Methylenchlorid und

241513 6

- 2a -

danach mit einer wäßrigen Cyanamid-Lösung und conc. Salzsäure versetzt.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren können auch andere Alkylderivate des Cyanimidocarbonats mit 1 - 4 C-Atomen hergestellt werden, wenn man wie oben beschrieben verfährt und Äthanol, Propanol oder Butanol anstatt Methanol verwendet.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt darin, daß das Endprodukt in hoher Ausbeute und mit einem Reinheitsgrad erhalten wird, der es ermöglicht, es ohne zusätzliche Reinigung (z. B. durch Umkristallisieren) direkt bei der Synthese von N-Cyano-N'-{2-[4-methyl-5-imidazolyl)-methylthio₇-ethyl}-O-methylisoharnstoff, welcher ein Intermediat bei der Synthese von N-Cyano-N'-methyl-N"-{2-(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio₇-äthyl}-guanidin (Cimetidin) ist, einzusetzen.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird durch das folgende Ausführungsbeispiel erläutert.

241513 6

- 3 -

Beispiel

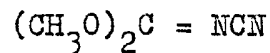
170 g (3,47 Mol) Natriumcyanid, 152,6 g (3,8 Mol) Natriumhydroxid und 443 ml (11,1 Mol) Methanol werden in 750 ml Wasser gelöst, auf 0 °C abgekühlt und in die Lösung werden 246,3 g (3,47 Mol) Chlor eingeleitet, wobei die Temperatur der Reaktionslösung 5 °C nicht übersteigen darf. Nach beendeter Chlorierung wird das Reaktionsgemisch mit conc. HCl auf pH 7 eingestellt, mit 870 ml Methylenchlorid und danach mit 104 g (2,48 Mol) Cyanamid, in 280 ml Wasser gelöst, und mit 132 ml conc. HCl versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch auf 15 °C erhitzt und die organische und wäßrige Phase werden getrennt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Extrakte werden mit Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne eingedampft. Es werden 254 g (90 %, bezogen auf Cyanamid) Dimethyl(N-cyanimido)carbonat in Form von weißen Kristallen, Smp. 53 °C, erhalten.

241513 6

- 4 -

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Dimethyl(N-cyanimido)-carbonat der Formel



gekennzeichnet dadurch, daß man Natriumcyanid in einer wäßrigen Natriumhydroxyd- und Methanollösung mit Chlor zu Dimethylimidocarbonat und dieses anschließend mit Cyanamid zu Dimethyl(N-cyanimido)carbonat umsetzt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei einer Temperatur zwischen -5° und 20°C , vorzugsweise bei $+5^{\circ}\text{C}$, durchgeführt wird.