RZECZPOSPOLITA POLSKA

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

(12) OPIS PATENTOWY (19) PL (11) 166856

(13) B1

(21) Numer zgłoszenia: 291921

(51) IntCl[6]: C07C 335/30

(22) Data zgłoszenia: 02.10.1991

CZYTELNIA OGÓLNA

(54) **Sposób wytwarzania 1,3-diacylowych pochodnych S-alkiloizotiomocznika**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
05.04.1993 BUP 07/93

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
30.06.1995 WUP 06/95

(73) Uprawniony z patentu:
Politechnika Śląska, Gliwice, PL

(72) Twórcy wynalazku:
Andrzej Skibiński, Zabrze, PL
Zbigniew Stec, Gliwice, PL
Marek Januchowski, Grodzisk Mazowiecki, PL
Paweł Michałowski, Warszawa, PL
Leszek Parys, Piastów, PL
Tadeusz Radziwonka, Grodzisk Mazowiecki, PL

(74) Pełnomocnik:
Ziółkowska Urszula, Politechnika Śląska

(57) 1. Sposób wytwarzania 1,3-diacylowych pochodnych S-alkiloizotiomocznika przez kontaktowanie soli S-alkiloizotiomocznika z chlorkiem acylowym w środowisku wodnym wobec takich zasad jak wodorotlenki metali alkalicznych, **znamienny tym**, że do układu reakcyjnego wprowadza się rozpuszczalnik typu węglowodorów aromatycznych lub chlorowych pochodnych węglowodorów alifatycznych oraz katalizatory przeniesienia fazowego typu czwartorzędowych soli amoniowych o długości łańcuchów węglowych 1-8 atomów węgla i łącznej ilości atomów węgla do 25, korzystnie halogenków lub polieterów liniowych lub hydroksypolieterów zawierających 10-25 jednostek, w ilości od 1,5 do 25% w stosunku do S-alkiloizotiomocznika.

PL 166856 B1

Sposób wytwarzania 1,3-diacylowych pochodnych S-alkiloizotiomocznika

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1,3-diacylowych pochodnych S-alkiloizotiomocznika przez kontaktowanie soli S-alkiloizotiomocznika z chlorkiem acylowym w środowisku wodnym wobec takich zasad jak wodorotlenki metali alkalicznych, **znamienny tym**, że do układu reakcyjnego wprowadza się rozpuszczalnik typu węglowodorów aromatycznych lub chlorowych pochodnych węglowodorów alifatycznych oraz katalizatory przeniesienia fazowego typu czwartorzędowych soli amoniowych o długości łańcuchów węglowych 1-8 atomów węgla i łącznej ilości atomów węgla do 25, korzystnie halogenków lub polieterów liniowych lub hydroksypolieterów zawierających 10-25 jednostek, w ilości od 1,5 do 25% w stosunku do S-alkiloizotiomocznika.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zasady stosuje się mieszaninę wodorotlenków i węglanów metali alkalicznych korzystnie w stosunku molowym od 7:3 do 4:5 lub węglany metali alkalicznych.

* * *

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1,3-diacylowych pochodnych S-alkiloizotiomocznika.

Związki te są ważnymi półproduktami w przemyśle farmaceutycznym np. w syntezie leków przeciwrobaczycowych z grupy pochodnych benzimidazolu lub pochodnych fenyloguanidyny.

Znany jest sposób otrzymywania 1,3-diacylowych pochodnych S-alkiloizotiomocznika w wyniku reakcji soli S-alkiloizotiomocznika z chlorkiem acylowym. Reakcję można prowadzić w środowisku wodnym wobec wodorotlenku sodu lub potasu. (J.F.Olin, F.B.Dains:J.Am,Chem.Soc.52, 3320/1930/, Pat.Ger, 2924295/1979/).

Wadą tej metody jest niska wydajność wynosząca do 36%; ponadto następuje częściowy rozpad S-alkiloizotiomocznika z wydzieleniem merkaptanu co utrudnia i komplikuje prowadzenie procesu. Z opisu patentowego Stanów Zjednoczónych Ameryki 1 667 057 /1925/ i W.Brytanii 225 466 /1925/ znany jest również sposób syntezy w środowisku bezwodnych słabych zasad organicznych jak pirydyna, N,N-dimetyloanilina i innych. Przy zastosowaniu tej metody uzyskuje się wysokie wydajności (w niektórych przypadkach zbliżone do wydajności teoretycznych), jednakże używa się bezwodnych drogich rozpuszczalników wymagających złożonej regeneracji.

Sposób wytwarzania 1,3-diacylowych pochodnych S-alkiloizotiomocznika według wynalazku polega na kontaktowaniu soli S-alkiloizotiomocznika z chlorkiem acylowym w środowisku wodnym wobec takich zasad jak wodorotlenki metali alkalicznych z tym, że do układu reakcyjnego wprowadza się rozpuszczalnik typu węglowodorów aromatycznych lub chlorowanych węglowodorów alifatycznych oraz katalizator przeniesienia fazowego typu czwartorzędowych soli amoniowych o długości łańcuchów węglowych 1-8 atomów węgla i łącznej ilości atomów węgla do 25, korzystnie halogenków w ilości od 1,5 do 25% w stosunku do S-alkiloizotiomocznika. Jako zasady można stosować również mieszaninę wodorotlenków i węglanów metali alkalicznych w stosunku molowym od 7:3 do 4:5 lub węglany metali alkalicznych.

W sposobie według wynalazku uzyskuje się wysokie wydajności produktu (do 95,4%) porównywalne z uzyskiwanymi w metodzie, w której stosuje się bezwodne zasady organiczne. Układ reakcyjny zawiera wodę i typowy tani rozpuszczalnik organiczny jak benzen, toluen, chlorek metylenu i inne. Mieszaninę poreakcyjną przerabia się w prosty sposób przez oddzielenie

organicznego rozpuszczalnika z rozpuszczonym w nim produktem reakcji, oddestylowaniu rozpuszczalnika, który zawraca się do procesu i krystalizacji produktu. W przypadku przeprowadzenia reakcji w sposób opisany w wynalazku lecz bez udziału rozpuszczalnika oraz katalizatora przeniesienia fazowego uzyskuje się produkt z wydajnością poniżej 40%.

P r z y k ł a d I. W kolbie zaopatrzonej w mieszadło, termometr i dwa wkraplacze umieszczono 27,8 g siarczanu S-metyloizotiomocznika, 110 cm^3 wody, 150 cm^3 chlorku metylenu i 2,5 g bromku tetrabutyloamoniowego. Zawartość kolby oziębiono do -5°C wyprowadzono 24,8 g węglanu sodowego po czym równocześnie dozowano z jednakową prędkością molową 48,0 g (37,5 cm^3) 25% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i 56,7 g (46,2 cm^3) chloromrówczanu metylu, utrzymując temperaturę od -5° do +15°C. Następnie zawartość kolby mieszano jeszcze przez 2 godziny w temperaturze od +10° do +15°C po czym rozdzielono warstwy i z warstwy organicznej oddestylowano rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizowano z metanolu. Otrzymano 39,3 g N,N-bismetoksykarbonylo-S-metyloizotiomocznika (95,4% wydajności) o t.t. 100-101°C.

P r z y k ł a d II. W aparaturze jak w przykładzie I umieszczono 27,8 g siarczanu S-metyloizotiomocznika, 110 cm^3 wody, 150 cm^3 chloroformu i 4,2 g chlorku metylotrioktyloamoniowego. Zawartość kolby oziębiono do -5°C i utrzymując temperaturę od -5° do +15°C równocześnie wkraplano z jednakową prędkością molową 112,0 g (87,5 cm^3) 25% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i 56,7 g (46,2 cm^3) chloromrówczanu metylu. Dalej postępowano jak w przykładzie I. Otrzymano 31,0 g N,N-bismetoksykarbonylo-S-metyloizotiomocznika (75,2% wydajności) o t.t. 100-101°C.

P r z y k ł a d III. W aparaturze jak w przykładzie I umieszczono 27,8 g siarczanu S-metyloizotiomocznika, 110 cm^3 wody, 150 cm^3 benzenu i 4,2 g jodku trimetylooktyloamoniowego. Zawartość kolby ochłodzono do +5°C, dodano 43,4 g węglanu sodowego i wkroplono 56,7 g (46,2 cm^3) chloromrówczanu metylu utrzymując temperaturę od +5° do +15°C. Dalej postępowano jak w przykładzie I. Otrzymano 25,2 g N,N-bismetoksykarbonylo-S-metyloizotiomocznika (61,2% wydajności) o t.t. 99-100°C.

P r z y k ł a d IV. Do reakcji użyto: 3,06 g siarczanu S-etyloizotiomocznika, 15 cm^3 wody, 15 cm^3 toluenu, 0,75 g eteu dioktylowego glikolu polietylenowego typu 400, zawierającego 10 jednostek eterowych, 3,0 g węglanu sodowego, 4,8 g (3,75 cm^3) 25% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego oraz 7,3 g (6,0 cm^3) chlorkú benzoilu i postępowano analogicznie jak w przykładzie I. Pozostałość przemyto 5 cm^3 ciepłego etanolu i pozostawiono do suszenia. Otrzymano 5,88 g N,N-dibenzoilo-S-etyloizotiomocznika (94,2 % wydajności) o t.t. 110-112°C.

P r z y k ł a d V. Do reakcji użyto: 3,06 g siarczanu S-etyloizotiomocznika, 15 cm^3 wody, 15 cm^3 chlorku metylenu, 0,15 g glikolu polietylenowego typu 400, zawierającego 10 jednostek eterowych, 4,0 g kwaśnego węglanu sodowego, 4,8 g (3,75 cm^3) 25% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego , 6,29 g (5,55 cm^3) chloromrówczanu etylu i postępowano jak w przykładzie I. Otrzymano 4,60 g pozostałości, trudno krystalizującego oleju zawierającego powyżej 94% N,N-bisetoksykarbonylo-S-etyloizotiomocznika (87% wydajności).

P r z y k ł a d VI. Do reakcji użyto: 2,78 g siarczanu S-metyloizotiomocznika, 15 cm^3 wody, 15 cm^3 chlorku metylenu, 0,1 g bromku tetrabutyloamoniowego, 2,4 g węglanu potasowego, 5,6 g (4,35 cm^3) 30% roztworu wodnego wodorotlenku potasowego, oraz 6,07 g (5,35 cm^3) chloromrówczanu etylu i postępowano analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymano 4,38 g pozostałości o t.t. 48-50°C będącej N,N-bisetoksykarbonylo-S-metyloizotiomocznikiem (93,6% wydajności).

P r z y k ł a d VII. Do reakcji użyto: 27,8 g siarczanu S-metyloizotiomocznika, 110 cm^3 wody, 150 cm^3 chlorku metylenu, 0,4 g bromku tetrabutyloamoniowego , 18,6 g węglanu sodowego, 56,0 g (43,7 cm^3) 25% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego oraz 47,2 g (38,5 cm^3) chloromrówczanu metylu i postępowano analogicznie jak w przykładzie I. Po krystalizacji z metanolu otrzymano 33,4 g N,N-bismetoksykarbonylo-S-metyloizotiomocznika (81,1% wydajności) o t.t.100-101°C.

P r z y k ł a d VIII. Do reakcji użyto: 27,8 g siarczanu S-metyloizotiomocznika, 110 cm^3 wody, 150 cm^3 chlorku metylenu, 4,0 g glikolu polietylenowego typu 1000, zawierającego 25 jednostek eterowych, 85,8 g dziesięciowodnego węglanu sodowego, 16 g (12,5 cm^3) 25%

roztworu wodnego wodorotlenku sodowego oraz 56,7 g (46,2 cm^3) chloromrówczanu metylu i postępowano analogicznie jak w przykładzie I. Po krystalizacji z metanolu otrzymano 32,2 g N,N-bismetoksykarbonylo-S-metyloizotiomocznika (78,8% wydajności) o t.t. 99-101°C.

Departament Wydawnictw UP RP. Nakład 90 egz.
Cena 1,00 zł.