

(19)



(10) **LT 3990 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3990**

(51) Int. Cl.⁵: **C07F 9/564**

(21) Paraiškos numeris: **IP1742**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 06 25**

(60) SU duomenys: **SU 4871358, 1990 10 02**

(72) Išradėjas:

Oleg Matvejevič Nefedov, RU

Kęstutis Karpavičius, LT

Vasilij Ivanovič Vojnek, MV

Valdas Žibutis, LT

Lina Vertelytė, LT

(73) Patent savininkas:

Biochemijos institutas, Mokslininkų g. 12, 2600 Vilnius, LT

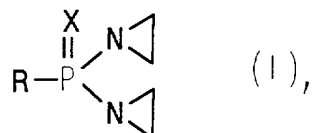
(54) Pavadinimas:

Fosforo arba tiofosforo rūgšties etilenimidų gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas skirtas fosforo (arba tiofosforo) rūgšties N,N'-di(etilenimido)-N''-metilamido ir fosforo (tiofosforo) rūgšties N,N',N''-trietilenimido sintezės būdo patobulinimui. Nurodyti junginiai pasižymi priešleukoziniu ir stipriu chemosterilantiniu aktyvumu. Žinomi sintezės būdai mini labai toksiško, koncentruoto etilenimino naudojimą. Išradime sintezei naudoja praskiestą vandeninį etilenimino tirpalą. Pastarasis gaunamas β -aminoetilsieros rūgščiai ciklizuojantis natrio šarmų tirpale, tuo pačiu metu pašalinant iš reakcijos terpės (distiliacija) susidarantį etilenimino tirpalą. Fosforo arba tiofosforo rūgščių chloranhidridai įvedami į vandeninį etilenimino tirpalą, reakcija vyksta transfazinėje terpėje. Naudojant šį būdą, produkto išeiga siekia 75-87 %.

Išradimas skirtas fosforo organinių junginių, turinčių etilenimidines grupes, sintezės būdo patobulinimui. Tai fosforo ir tiofosforo rūgščių etilenimidai, bendros formulės:



kurioje $\text{X} = \text{O}, \text{S}$; $\text{R} = \text{NHCH}_3, -\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$.

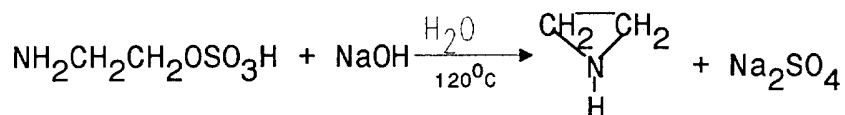
Junginiai I pasižymi priešvėžiniu bei chemosterilantiniu aktyvumu ir gali būti pritaikyti žemės ūkyje bei medicinoje.

Literatūroje žinomas fosforo ir tiofosforo rūgšties N,N', N''-trietilenimidų /US patentai Nr. 2670347, 1955/ ir fosforo ar tiofosforo rūgšties N,N'-di(etilenimido)-N''-metilamidų gavimo būdas /US patentas Nr. 3487151, A01N 9/36, 1966/. Šiuo būdu minėti fosforo ir tiofosforo rūgščių etilenimidai gaunami, reaguojant ekvivalentiniams koncentruoto (99 %) etilenimido ir fosforo (ar tiofosforo) rūgšties metilamido chloranhidrido kiekiams, esant tretiniam aminui (arba amoniakui), ne aukštesnėje kaip 5°C temperatūroje, tirpikliu naudojant benzeną.

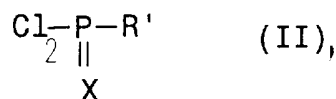
Šio būdo trūkumas yra labai toksiško ir koncentruoto etilenimino bei degaus, gana brangaus tirpiklio naudojimas.

Išradimo tikslas - proceso supaprastinimas ir darbo saugumo padidinimas atsisakant degaus tirpiklio (benzeno) ir sumažinant etilenimino koncentraciją 20 kartų. Pastarojo vandeninį tirpalą sintetina iš pigių ir prieinamų reagentų. β -

Aminoetilsieros rūgštį ciklizuoja natrio šarmų tirpale 120°C temperatūroje, tuo pačiu metu pašalinant iš reakcijos terpės susidarantį etileniminą (distiliacija):



Fosforo arba tiofosforo rūgščių chloranhidridų bendra formulė yra II:



kurioje $\text{X}=\text{O}, \text{S}$; $\text{R}' = \text{Cl}, \text{NHCH}_3$.

Chloroforminiai chloranhidridų (II) tirpalai įvedami į vandeninį 4-5,5 % etilenimino tirpalą, r-ja vyksta tarpfazinėje terpėje, gaunant norimą junginį (I).

1 Pavyzdys. Vandeninio 4-5,5 % etilenimido tirpalo sintezė.

720 ml vandens ištirpinama 168 g (1,16 mol) β-aminoetilsieros rūgšties ir 100 g (2,27 mol) natrio šarmo. Šaltas tirpalas lašinamas į įkaitintą iki virimo 5,6 g (0,127 mol) NaOH ir 40 ml vandens tirpalą tuo pačiu metu nudistiliuojant susidariusį vandeninį etilenimino tirpalą. Gaunama apie 800 ml 4-5,5 % tirpalo (laikyti šaltai), procesas vykdomas 110-120°C temperatūroje.

2 Pavyzdys. Fosforo rūgšties N,N'-di(etilenimido)-metilamido sintezė.

193 ml 5 % etilenimino (9,66 g 0,225 mol) vandeniniame tirpale ištirpinama 160 g bevandenio K_2CO_3 . Reakcijos mišinys atšaldomas iki -5-10°C, maišant į jį lašinamas 13,3 g (0,089 mol) fosforo rūgšties metilamido dichloranhidrido tirpalas 20-yje ml chloroformo tokiu greičiu, kad reakcijos terpės temperatūra nepakiltų aukščiau 0°C. Po to temperatūrai leidžiama pakilti iki kambario temperatūros ir

maišoma dar 2 val. Chloroforminis sluoksnis atskiriamas, vandeninis ekstrahuojamas švriu chloroformu (2 kartus po 20 ml). Chloroforminiai tirpalai sukonzentruojami ne aukštesnėje kaip 40°C temperatūroje, liekana džiovinama vandenį pašalinant vandens-benzono azeotropu. Gaunama 13,6 g produkto (lyd.t. 80-86°C, išeiga 94 %), kristalinant iš benzeno, gauta 11 g (76 %) fosforo rūgšties N,N'-di(etilenimido)-metilamido. Lyd.t. 102-104°C.

Rasta, % : C 37,14 H 7,25 N 25,36 P 19,20
 37,20 7,31 25,63 19,19

Apskaičiuota, % : C 37,27 H 7,51 N 26,08 P 19,22. $C_5H_{12}N_3OP$ (161, 135).

3 Pavyzdys. Tiofosforo rūgšties N,N'-di(etilimido)-metilamido sintezė.

155 ml 5 % etilenimino (7,74 g) vandeniniame tirpale ištirpinama 130 g bevandenio K_2CO_3 . Reakcijos mišinys atšaldomas iki -5-10°C ir maišant į jį lašinamas tiofosforo rūgšties N-metilamido-N',N''-dichloranhidrido 9,9 g (0,06 mol) tirpalas 15-oje ml chloroformo tokiu greičiu, kad mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau 0°C. Po to maišymas tęsiamas kambario temperatūroje dar 2 val. Chloroforminis sluoksnis atskiriamas, vandeninis - ekstrahuojamas švriu chloroformu (2 kartus po 20 ml). Chloroforminiai tirpalai sukonzentruojami ne aukštesnėje kaip 40°C temperatūroje, liekana džiovinama. Gaunama 9,2 g produkto (86 %), kristalinama iš benzeno. Gauta 8,2 g tiofosforo rūgšties N,N'-di(etilenimido)-metilamido, išeiga 75 %, lyd.t. 70-71,5°C.

Rasta, %: C 33,71 H 6,72 N 23,68 P 17,43 S 18,07
 33,34 6,69 23,67 17,39 17,98

Apskaičiuota, %: C 33,89 H 6,83 N 23,71 P 17,48 S 18,09. $C_5H_{12}N_3PS$ (177, 20).

4 Pavyzdys. Fosforo rūgšties N,N',N''-trietilenimido sintezė.

400 ml 5% vandeninio etilenimido tirpalo (18,8 g 0,442 mol) ištirpinama 320 g K_2CO_3 . Reakcijos mišinys atšaldomas iki $-5-10^{\circ}C$ ir maišant į jį sulašinamas fosforo rūgšties trichloranhidrido (17 g 0,1105 mol) tirpalas 40-yje ml chloroformo tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau $5^{\circ}C$. Reakcija kambario temperatūroje tęsiama dar 2 val. Chloroforminis sluoksnis atskiriamas, vandeninis ekstrahuojamas chloroformu (2 kartus po 20 ml). Chloroforminiai tirpalai sukonzentruojami, likutis džiovinamas. Gaunama 17,2 g (90 %) produkto, po kristalizacijos iš petrolio eterio (vir. frakcija $93-100^{\circ}C$), lieka 16,4 g (86 % teor. išeiga) medžiagos, lyd.t. $41-41,5^{\circ}C$.

Rasta, %: C 41,32 H 6,77 N 24,19 P 17,86

41,55 6,81 24,23 17,82

Apskaičiuota, %: C 41,62 H 6,99 N 24,27 P 17,89.

5 Pavyzdys. Tiofosforo rūgšties N,N',N''-trietilenimido sintezė.

600 ml 4,5 % vandeniniame etilenimido tirpale (27 g medžiagos) maišant ištirpinama 520 g bevandenio K_2CO_3 . Reakcijos mišinys atšaldomas iki $-5-10^{\circ}C$, maišant sulašinamas tiofosforo rūgšties trichloranhidridas 26,3 g (0,16 mol) 50-yje ml chloroformo tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau $0^{\circ}C$. Reakcija tęsiama 2 val. kambario temperatūroje. Chloroforminis sluoksnis atskiriamas, vandeninis ekstrahuojamas chloroformu (2 kartus po 20 ml). Chloroforminiai tirpalai sukonzentruojami, džiovinami. Gaunama 26,9 g produkto (91 % teor. išeigos), po kristalizacijos iš petrolio eterio (frakcija $93-100^{\circ}C$), gauta 25,7 g (87 %) medžiagos, lyd.t. $50,5-51^{\circ}C$.

Rasta, %: C 38,01 H 6,32 P 16,89 S 16,31 N 22,20

39,00 6,29 16,91 16,34 22,15

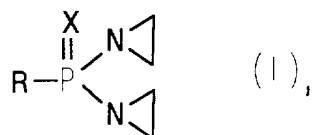
Apskaičiuota, %: C 38,09 H 6,39 P 16,94 S 16,37 N 22,21.

Lyginant su prototipu pateikiamos metodikos turi šiuos pranašumus:

- proceso supaprastinimas ir darbo saugumo padidinimas, a) atsisakant koncentruoto, labai toksiško etilenimino ir degių, sprogstančių tirpiklių, tokių kaip benzenas, naudojimo, b) pakeičiant praskiesto etilenimino įvedimą į reakcijos mišinį.

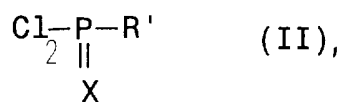
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

Fosforo arba tiofosforo rūgščių etilenimidų, kurių bendra formulė (I):



kurioje $\text{X} = \text{O}, \text{S}$; $\text{R} = \text{NHCH}_3, -\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$,

gavimo būdas, kai kondensuojant fosforo ir tiofosforo rūgščių chloranhidridus, kurių bendra formulė (II):



kurioje $\text{X} = \text{O}, \text{S}$; $\text{R}' = \text{Cl}, \text{NHCH}_3$,

su etileniminu, dalyvaujant akceptoriui, išskiriančiam vandenilio chloridą organiniame tirpiklyje, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip akceptorių naudoja kalio karbonatą, o kaip organinį tirpiklį naudoja chloroformą, panaudojant 4-5,5 % etilenimino vandeninį tirpalą.