



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80208 (13) C2

(51) МПК

C07D 333/48 (2007.01)

A01N 43/10 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ (1,1-ДІОКСОТІОЛАН-3-ІЛ)ДИТІОКАРБАМАТУ КАЛІЮ

1

(21) а200512792

(22) 29.12.2005

(24) 27.08.2007

(46) 27.08.2007, Бюл. №13, 2007р.

(72) Шкарапу́та Леоні́д Микола́йович, Даниленко Валері́й Васи́льович, Морозова І́нна Петро́вна, Кухар Валері́й Павло́вич, Коляденко Володи́мир Григо́рович, Степаненко Ві́ктор Іва́нович, Тищенко Людми́ла Олекса́ндрівна, Шевченко Людми́ла Андрі́ївна, Митрохі́на Людми́ла Леоні́дівна

(73) ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

(56) UA 30599, 15.12.2000

(57) Спосіб одержання (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію шляхом одночасного дозування 85-90% розчину (1,1-діоксотіолан-3-іл)аміну (ЗАС) в головній фракції етилового спирту (АЕФ) чи етиловому спирті, регенованому з відходів (РЕС), та розчину гідроксиду калію в АЕФ чи РЕС в молярному співвідношенні (1,2...1,3): 1,0 в розчин сірковуглецю в АЕФ чи РЕС при температурі 25-35°C до встановлення молярного співвідношення завантажених ЗАС та сірковуглецю (0,08...0,13):(1,10...1,20), подальшого зменшення швидкості подачі гідроксиду калію до встановлен-

2

ня співвідношення його з ЗАС, що подається, (0,95...1,05): 1,0, дозування реагентів до встановлення молярного співвідношення завантажених ЗАС та сірковуглецю 1,00:(1,10... 1,20), підйому температури реакційної суміші після подачі 70-80% аміну до 37-40°C і підтримання її після завершення дозування протягом 70-100 хвилин, обробки суміші гідроксидом калію до встановлення рН 8,5-9,5, відділення осаду на фільтрі і промивання його рівною по масі кількістю етилового спирту в три прийоми, просушуючи осад кожного разу вакуумом, який відрізняється тим, що до одержаного продукту при 35-40°C додають воду, з одержаного 27% розчину фільтруванням видаляють домішки, додають до розчину рівну по масі кількість етилового спирту і проводять кристалізацію (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію при температурі +4°C...-10°C протягом 15-40 годин, або замість спирту додають до водного розчину кристалічний гідроксид калію у масовому співвідношенні до вихідного продукту 0,37-0,44г/г, проводять кристалізацію при 20°C 3 години, одержану суспензію розділяють на фільтрі, кристали промивають рівною кількістю етилового спирту і сушать.

Винахід відноситься до хімії гетероциклічних сполук сірки, зокрема до одержання (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію, що має широкий антимікробний потенціал - пригнічує ріст і розвиток грибів *Fusarium culmorum*, *Fusarium oxysporum*, *Helminthosporium sativum*, *Helminthosporium graminum*, *Ustilago tritici*, *Ustilago nuda*, *Ustilago zeae*, *Ustilago hordei*, *Tilletia caries*, *Phytophthora infestans*, *Sphacelotheca paniclei*, *Oidium Fuckeri*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, асоціації грибів та бактерій *Staphylococcus aureus*, *Esch. Coli*, *Shigella flexneri*, *P.Aemgmosa*, *Enterobacteriaceae*. Таким чином М-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамат калію може використовуватись як фунгіцид для боротьби з кореневими гнилями, сажкою, фітофторозом, макроспо-

ріозом рослин та як антимікотик - засіб для лікування і профілактики грибкових уражень шкіри.

Відомий спосіб [1] одержання (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію (ДТДТК) взаємодією (1,1-діоксотіолан-3-іл)аміну (ЗАС) та гідроксиду калію з сірковуглецем в розчині етилового спирту при температурі 2-7°C шляхом подачі ЗАС із швидкістю 0,045-0,050 моль/хв на 1 кг сірковуглецю в суміш, що містить 30-45% мас. етилового спирту і 50-70% сірковуглецю з одночасною подачею через 1-7 хвилин з тією ж швидкістю 25-27% (мас.) розчину гідроксиду калію в етиловому спирті до молярного співвідношення завантажених сірковуглецю та ЗАС (1,05-1,10):1,0, подальшою обробкою реакційної маси розчином гідроксиду калію до рН 7,5-8,5. Осад відділяють, промивають етиловим спиртом і сушать. Одержують продукт з тем-

(13) C2

(11) 80208

(19) UA

пературою плавлення 194-199°C, що вміщує 95-98% (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію.

Недоліками способу є:

1. Помірний вихід продукту (до 80%);
2. Кристалізація частини продуктів реакції (до 7-15% від маси ДТДТК) на внутрішніх поверхнях реактора, що погіршує теплопередачу і потребує проведення

3. Хоча одержаний продукт (Сульфокарбонат-К за ТУ У 88.264.038-97 [2]) цілком відповідає існуючим вимогам до фунгіцидів і використовується у сільському господарстві [3], його застосування як антиміко-тика у медичній практиці стримується через:

- обмежену розчинність - 0,8% ("мало розчинний" за класифікацією Державної Фармакопеї України [4]);

- присутність домішок - ступінь каламутності водного розчину продукту не перевищує каламутності еталону IV [4];

- обмежену стабільність водного розчину - через 1-2 доби випадає осад.

Найбільш близьким за технічною сутністю до способу, який пропонується, є спосіб одержання ДТДТК [5] шляхом одночасного дозування 85-90 % розчину (1,1-діоксотіолан-3-іл)аміну (3 АС) в головній фракції етилового спирту (АЕФ) чи етиловому спирті, регенованому з відходів (РЕС), та розчину гідроксиду калію в АЕФ чи РЕС в молярному співвідношенні (1,2...1,3) : 1,0 в розчин сірковуглецю в етиловому спирті при температурі 25-35°C до встановлення молярного співвідношення завантажених ЗАС та сірковуглецю (0,08...0,13) : (1,10...1,20), подальшого зменшення швидкості подачі гідроксиду калію до встановлення молярного співвідношення його з ЗАС, що подається, (0,95...1,05): 1,00, дозування реагентів до встановлення молярного співвідношення завантажених ЗАС та сірковуглецю 1,00 : (1,10... 1,20), підйому температури реакційної суміші після подачі 70-80 % аміну до 37-40°C і підтримання її після завершення дозування протягом 70-100 хвилин, обробки реакційної суміші гідроксидом калію до встановлення рН 8,5-9,5, відділення осаду на фільтрі і промивки його рівною по масі кількістю АЕФ чи РЕС в три прийоми, просушуючи осад кожного разу вакуумом. Одержують продукт з температурою плавлення 197-200°C, що вміщує 99,3-99,8% (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію. Вихід сягає 92%.

Незважаючи на збільшення вмісту ДТДТК, температури плавлення, звуження її меж, розчинність одержаного продукту (0,9%) лишається практично незмінною ("мало розчинний" [4]), майже не покращується ступінь каламутності водного розчину (еталон III [4]), має місце випадіння осаду з водного розчину через 3-5 діб.

В основу винаходу покладено завдання розробити спосіб одержання високо-чистого, придатного для медичного застосування, "помірно розчинного" [4] у воді (розчинність близько 3%) (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію, водний розчин якого має ступінь каламутності, що не поступається по каламутності еталону I [4] і є стабільним на протязі 1-1,5 місяців.

Поставлене завдання реалізується за рахунок розчинення у воді при 35-40°C одержаного за способом [5] продукту (Сульфокарбонат-К), очистки водного розчину від домішок за допомогою фільтрування, додавання до розчину рівної по масі кількості етилового спирту, кристалізації (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію при температурі + 4...-10°C протягом 15-40 годин, чи додавання до водного розчину кристалічного гідроксиду калію у масовому співвідношенні до вихідного продукту 0,37-0,44, кристалізації при 20°C протягом 3 годин, виділення кристалічного ДТДТК фільтруванням, промивкою кристалів етиловим спиртом і сушки при розрідженні 0,01 МПа і температурі 20-40°C.

Для одержання Теобону-дитіомікоциду використовують такі реагенти:

- сірковуглець синтетичний технічний, ГОСТ 19213-73;

- гідроксид калію, ГОСТ 9285-78;

- амін - напівпродукт виробництва ДТДТК, який вміщує (мас. долі в %):

(1,1-діоксотіолан-3-іл)аміну	- не менше 87,3 %;
біс(1,1-діоксотіолан-3-іл)аміну	- не більше 4 %;
води	- не більше 7,1 %;

- головну фракцію етилового спирту, альдегід-до-ефірну, яка вміщує до 2% альдегідів, кетонів, вищих спиртів, карбонових кислот;

- спирт етиловий регенований з відходів одержання ДТДТК, що має густину 0,82 г/см³ при 20°C;

- спирт етиловий ректифікований технічний ГОСТ 18300-87 або спирт ректифікований ГОСТ 5962-67

Суть запропонованого винаходу пояснюється прикладами.

Приклад 1 (прототип)

Експеримент проводять в лабораторних умовах. В реактор об'ємом 0,5л, встановлений в бані з холодною водою, завантажують 63г сірковуглецю та 37г етилового спирту і при постійному перемішуванні подають суміш ЗАС (90%) і АЕФ (10%) із швидкістю 0,05моль/хв (1,1-діоксотіолан-3-іл)аміну на 1 кг сірковуглецю і 25% розчин гідроксиду калію в АЕФ із швидкістю 0,06моль/хв на 1кг сірковуглецю (молярне співвідношення до ЗАС 1,2:1,0). Температуру реакційної суміші підтримують на рівні 25-30°C, подаючи холодну воду в баню. Після досягнення молярного співвідношення між поданими в реактор ЗАС і сірковуглецем 0,10:1,15 швидкість подачі розчину гідроксиду калію встановлюють 0,05моль/хв на 1 кг сірковуглецю (молярне співвідношення до ЗАС 1,00:1,00). Після досягнення молярного співвідношення поданих ЗАС і сірковуглецю 0,75:1,15 температуру реакційної суміші піднімають до 40°C і процес ведуть до досягнення співвідношення поданих ЗАС і сірковуглецю 1,00:1,15. Дозування реагентів припиняють, реакційну суміш перемішують при 40°C ще 90 хвилин, потім до неї додають розчин гідроксиду калію до досягнення рН 9,0. Реакційну суміш подають на фільтр, де осад тричі промивають АЕФ, сушать на фільтрі протягом 10хв. за допомогою вакууму.

Одержують 165,1г продукту (Сульфакарбатиону-К, СКК) з температурою плавлення 197-200°C, вмістом ДТДТК 99,8%, розчинністю у воді 0,9%, каламутністю водного розчину на рівні каламутності еталону III [4]. На 5 добу спостерігається випад осаду, таблиця.

Методика визначення ДТДТК базується на розкладі розбавленою сірчаною кислотою (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію до солі (1,1-діоксотіолан-3-іл)аміну та наступному визначенні її концентрації титруванням гідроксидом натрію [2]. В основі методики визначення води - сушка продукту в вакуумі до постійної маси. Визначення розчинності проводять за [4]. Для визначення температури плавлення застосовують капілярний метод [4]. Ступінь каламутності водного розчину визначають за [4].

Приклад 2

Сульфакарбатион-К одержують за методикою, яка викладена в прикладі 1, з тією різницею, що осад на фільтрі промивають етиловим спиртом. Результати наведені в таблиці.

Приклад 3

Сульфакарбатион-К одержують за методикою, яка викладена в прикладі 1, з тією різницею, що беруть 10 г осаду, розчиняють при температурі 35-40°C у 27г води.

Розчин очищують на фільтрі від нерозчинних у воді домішок, змішують з рівною за масою кількістю спирту етилового. Кристалізацію (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію проводять при температурі 4°C і періодичному перемішуванні протягом 15 годин, після цього кристали відділяють на фільтрі, промивають 10г спирту, сушать вакуумом, вивантажують із фільтра і сушать до постійної маси. Одержаний продукт аналізують. Одержують 6,8г продукту з вмістом ДТДТК 99,9%, температурою плавлення 201-202°C, розчинністю у воді 3,3%, ступенем каламутності водного розчину на рівні каламутності еталону I [4]. На протязі 46 діб не спостерігають випад осаду з 3 % водного розчину. Результати наведені в таблиці.

Приклад 4

Сульфакарбатион-К одержують за методикою, яка викладена в прикладі 1, з тією різницею, що кристалізацію проводять при температурі 20°C. Умови та результати експерименту наведені в таблиці.

Приклад 5

Сульфакарбатион-К одержують за методикою, яка викладена в прикладі 1, з тією різницею, що до водного розчину для кристалізації додають в 2 рази меншу кількість спирту. Результати експерименту наведені в таблиці.

Приклад 6

Сульфакарбатион-К одержують за методикою, яка викладена в прикладі 1, з тією різницею, що до водного розчину для кристалізації додають в 4 рази меншу кількість спирту. Результати експерименту наведені в таблиці.

Приклад 7

Сульфакарбатион-К одержують за методикою, яка викладена в прикладі 1, з тією різницею, що до водного розчину для кристалізації додають в 1,5

рази більшу кількість спирту. Результати експерименту наведені в таблиці.

Приклад 8

Сульфакарбатион-К одержують за методикою, яка викладена в прикладі 1, з тією різницею, що до профільтованого водного розчину для кристалізації замість спирту додають КОН із розрахунку 1г на 4,5г взятого СКК, змішують, кристалізують при 4°C протягом 15 годин. Результати експерименту наведені в таблиці.

Приклад 9

Сульфакарбатион-К одержують за методикою, яка викладена в прикладах 1, 8, з тією різницею, що кристалізацію проводять при 20°C протягом 3 годин. Результати експерименту наведені в таблиці.

Приклад 10

Сульфакарбатион-К одержують за методикою, яка викладена в прикладах 1, 9, з тією різницею, що КОН додають із розрахунку 1г на 2,7г СКК. Результати експерименту наведені в таблиці.

Приклад 11

Сульфакарбатион-К одержують за методикою, яка викладена в прикладах 1, 9, з тією різницею, що КОН додають із розрахунку 1г на 2,25г СКК. Результати експерименту наведені в таблиці.

Приклад 12

Експеримент проводять на заводському обладнанні в умовах дослідного виробництва. У реактор об'ємом 200 л з мішалкою завантажують 30,9кг сірковуглецю і 16кг АЕФ (34мас. долі в %). В одержану суміш при температурі навколишнього середовища (+10°C) і постійному перемішуванні подають дозуючими насосами суміш ЗАС (90%) з АЕФ (10%) із швидкістю 0,05моль/хв (1,1-діоксотіолан-3-іл)аміну на 1кг сірковуглецю і 25% (мас.) розчин гідроксиду калію в АЕФ з швидкістю 0,06моль/хв на 1кг сірковуглецю (тобто при молярному співвідношенні до ЗАС 1,2:1,0). Температуру реакційної суміші (після підвищення завдяки теплу реакції) підтримують на рівні 25-30 °С, подаючи холодну воду в оболонку реактора. Після досягнення молярного співвідношення між поданим в реактор ЗАС і сірковуглецем 0,10 : 1,15 швидкість подачі гідроксиду калію встановлюють 0,05моль/хв на 1кг сірковуглецю (молярне співвідношення до ЗАС, що подають (1:1). Після досягнення молярного співвідношення поданих ЗАС та сірковуглецю 0,75:1,15 температуру реакційної суміші піднімають до 40°C і процес ведуть до досягнення співвідношення поданих ЗАС та сірковуглецю 1,00:1,15. Дозування реагентів припиняють, реакційну суміш перемішують при 40°C ще 90 хвилин, потім до неї додають розчин гідроксиду калію до досягнення рН середовища 9,0. Реакційну суміш подають на фільтр, де відділяють осад, три рази промивають його АЕФ, видаляючи кожного разу за допомогою вакууму рідку фазу. Осад сушать до постійної маси. Одержують 76,2кг продукту, що вміщує 99,3% (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію. Температура плавлення 196-199°C, розчинність у воді 0,9 %, каламутність на рівні еталону III [4], на 5 добу випадає осад.

7,5кг одержаного продукту розчиняють при 35-40°C в 20,0кг води, фільтрують, видаляючи доміш-

ки, поміщають у ємність-кристалізатор (63л), накривають кришкою, витримують при температурі -10°C протягом 40 годин, періодично перемішуючи вміст, після цього кристалічний осад відділяють на фільтрі, промивають рівною за масою кількістю етилового спирту, сушать до постійної маси. Одержують продукт, що вміщує 99,9% (1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію, з розчинністю у воді - 3,3%, по каламутності 3% водний розчин витримує порівняння з еталоном І [4], температура плавлення - 200-201°C (таблиця).

Фільтрат упарюють у вакуум-випарному апараті типу SIMAX і абсолютному тиску 0,01МПа, кристали вивантажують на нутч-фільтр, сушать і одержують 990г Сульфакарбатиону-К з температурою плавлення 195-198°C. Парову фазу конденсують і направляють на ректифікацію для одержання РЕС.

З наведених прикладів видно, що розчинення при 35-40°C одержаного продукту (СКК) у воді, очистка водного розчину (27%) шляхом фільтрування, кристалізація з додаванням етилового спирту в кількості рівній масі вихідного водного розчину при -10...+4 °C протягом 15-40 годин або додаванням гідроксиду калію у масовому співвідношенні до вихідного продукту 0,37-0,44 при 20°C впродовж 3 годин, виділення кристалів фільтру-

ванням розчину, промивка етиловим спиртом дозволяють одержати високочистий (придатний для медичного застосування) ДТДТК - підняти розчинність ДТДТК від терміну "мало розчинний" до "помірно розчинний" [4] - (3,1-3,5%); покращити ступінь каламутності водного розчину ДТДТК від IV-III еталону до І [4]; виключити випадання осаду на срок до 46 діб; підняти температуру плавлення до 202-203°C. Продукт, одержаний за зазначених умов під назвою Теобон-дитіомікоцид успішно пройшов клінічні випробування і зареєстрований МОЗ України (посвідчення Р.09.02/05317) як засіб для лікування та профілактики грибкових уражень шкіри.

Використані джерела інформації

1. А.с. № 1408781 (СРСР), Спосіб получения (1,1-діоксотіолан-3-ил)дитіокарбамата калия, кл. C07 D 333/48.
2. Сульфакарбатион-К. Технічні умови ТУ У 88.264.038-97.
3. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні, Київ, 2003 р.
4. Державна Фармакопея України, 1 видання, Харків, 2001 р.
5. Патент України № 30599, Спосіб одержання (1,1-діоксотіолан-3-ил)дитіокарбамату калію, кл. C07 D 333/48.

Таблиця

Приклад	Маса 27% розчину СКК, г	Маса спирту для кристалізації, г	Маса КОН для кристалізації, г	Температура кристалізації, °C	Час кристалізації, годин	Вихід ДТДТК, %	Вміст ДТДТК, %	Температура плавлення, °C	Розчинність, %	Ступінь каламутності [4]	Стабільність, діб
1 (прототип)	-	-	-	-	-	-	99,8	197-200	0,9	III	5
2	-	-	-	-	-	-	99,8	198-200	0,9	III	5
3	37,0	37,0	-	4	15	68,0	99,9	201-202	3,3	I	46
4	37,0	37,0	-	20	15	13,0	99,6	200-201	3,1	I	38
5	37,0	18,5	-	4	15	65,0	99,7	200-201	3,3	I	32
6	37,0	9,25	-	4	15	38,0	99,6	201-202	3,4	I	30
7	37,0	55,5	-	4	15	64,0	99,9	202-203	3,5	I	42
8	37,0	-	2,22	4	15	29,6	99,6	200-201	3,0	I	29
9	37,0	-	2,22	20	3	33,3	99,9	202-203	3,4	I	28
10	37,0	-	3,68	20	3	74,8	99,9	201-202	3,5	I	20
11	37,0	-	4,44	20	3	81,5	99,8	202	3,4	I	15
12	27500	27500	-	-10	40	80,9	99,9	200-201	3,3	I	40