

2
POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48312

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 12.III 1962 (P 98 478)

Pierwszeństwo: 16.III 1961 dla zastrz. 2
Wielka Brytania

Opublikowano: 29.VI.1964

Kl. 12 p 4

MKP C 07 d

91/12

UKD

Właściciel patentu: May & Baker Limited, Dagenham (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych izotiazolu

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych izotiazolu, nadających się do stosowania w terapii.

Nowe pochodne wytwarzane sposobem według wynalazku odpowiadają ogólnemu wzorowi 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza atom wodoru, chlorowca, rodnik nitrowy lub aminowy, R_3 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_4 i R_5 są identyczne lub różne i oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik hydroksyalkilowy, niższy rodnik alkiloksyalkilowy.

Określenie „niższy rodnik” oznacza rodnik zawierający 1—6 atomów węgla.

Nowe pochodne izotiazolu posiadają ciekawe właściwości przeciwwirusowe, a zwłaszcza są środkami przeciw wirusowi grupy ospy, na przykład variolae major i vaccinia.

Stwierdzono, że zwłaszcza tiosemikarbazon 3-metylo-5-formyloizotiazolu oraz tiosemikarbazon 4-bromo-3-metylo-5-formyloizotiazolu odznaczają się tymi właściwościami. Produkty o wzorze 1 można wytworzyć działaniem związku o wzorze 2 lub jednej z jego pochodnych, takiej jak acetal, oksym lub semikarbazon (R_1 , R_2 , R_3 mają znaczenie podane powyżej) na tiosemikarbazon o wzorze 3 lub jedną z jego soli (R_4 i R_5 mają znaczenie podane poprzednio).

Reakcję prowadzi się w sposób znany, na przykład reakcję związków o wzorze 2 i 3 można prowadzić w środowisku wodnym w obecności kwasu

2

nieorganicznego, takiego jak kwas solny, w temperaturze otoczenia lub przy lekkim ogrzewaniu.

Określenie „sposób znany” oznacza według metod stosowanych zazwyczaj w tym celu lub opisanych w literaturze.

Oczywiście można stosować pewne odmiany sposobu w przypadku, gdy poszczególne symbole wzoru mają określone znaczenie.

W przypadku gdy w związkach o wzorze 1, R_3 oznacza atom wodoru, zamiast pochodnej 5-formyloizotiazolu można stosować pochodną 2'-benzenosulfonylo-5-hydrazynokarbonyloizotiazolu o wzorze 4, w którym Ar oznacza rodnik fenyłowy lub toluilowy, R_1 i R_2 mają znaczenie podane poprzednio, a R_3 oznacza NH .

Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku rozpuszczalnika polarnego, takiego jak gliceryna lub glikol etylowy, w obecności czynnika alkalicznego, takiego jak węglan metalu alkalicznego, na gorąco, korzystnie w temperaturze 130—170°C.

Reakcja postępuje sprawnie i wydajność jest lepsza, gdy się ją prowadzi w obecności materiału wypełniającego o dużej powierzchni, takiego jak proszek szklany lub wata szklana.

W przypadku, gdy R_4 i R_5 oznaczają atom wodoru, można najpierw utworzyć hydrazon związku o wzorze 2, stosując zwykłe metody, na przykład przez reakcję z hydrazyną, a następnie otrzymany związek o wzorze 5, który jest produktem nowym, poddać reakcji z alkalicznym tiocyjania-

nem w obecności kwasu nieorganicznego, takiego jak kwas solny lub siarkowy.

Związek o wzorze 1 można oczywiście przekształcić w inny związek o wzorze 1, stosując znane metody. Na przykład związek o wzorze 1, w którym R_2 oznacza rodnik nitrowy, można przekształcić przez redukcję za pomocą siarczana żelazowego w związek o wzorze 1, w którym R_2 oznacza rodnik aminowy.

Przytoczone przykłady ilustrują, jak można wynalazek przeprowadzić w praktyce.

Przykład I. Zawieszę z 150 g sproszkowanego szkła sodowego w 500 ml gliceryny miesza się energicznie i ogrzewa do temperatury 145°C. Następnie dodaje się w kolejnych porcjach w ciągu 15 minut dokładnie sproszkowaną mieszaninę 100 g (0,34 mola) 3-metylo-5-(2'-benzenosulfonylohydrazynokarbonylo)-izotiazolu, 20 g (0,19 mola) węglanu sodowego i 35 g (0,38 mola) tiosemikarbazydu.

W ciągu 10 minut miesza się w temperaturze 140–145°C, po czym oziębia się do temperatury 75°C, przesącza i pozostałość przemywa 500 ml etanolu.

Przesącz uzupełnia się wodą do 3000 cm³ i odstawia w temperaturze 0°C na okres 12 godzin. Przez przesączenie oddziela się substancję stałą i suszy ją w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 33,4 g (50%) tiosemikarbazonu 3-metylo-5-formyloizotiazolu, o temperaturze topnienia 191–196°C.

Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się produkt w postaci słomkowo-żółtych słupków, o temperaturze topnienia 196–200°C.

Przykład II. Tworzy się zawieszę z 200 g sproszkowanego szkła sodowego (przesianego przez sito AFNOR — norma 28) w 1000 cm³ gliceryny i ogrzewa ją do temperatury 148–150°C.

Następnie dodaje się w ciągu 15 minut porcjami: 200 g (0,532 mola) 4-bromo-3-metylo-5-(2'-benzenosulfonylohydrazynokarbonylo) - izotiazolu, 56 g (0,532 mola) bezwodnego węglanu sodowego i 48,5 g (0,532 mola) tiosemikarbazydu. Miesza się w ciągu 5 minut w temperaturze 148–150°C, po czym oziębia do 45–50°C. Następnie dodaje się 2000 cm³ normalnego roztworu wodorotlenku sodowego i mieszaninę tę miesza w ciągu 5 minut. Przesącza się ją i pozostałość przemywa 2 razy po 150 cm³ normalnego roztworu wodorotlenku sodowego i 2 razy po 250 cm³ wody.

Ciemno-czerwony przesącz oziębia się i zakwasza 5 n HCl.

Oddziela się osad i suszy go. Otrzymuje się 89 g (60%) tiosemikarbazonu 4-bromo-3-metylo-5-formyloizotiazolu, o temperaturze topnienia 205–210°C (z rozkładem), który po przekrystalizowaniu w etanolu występuje w postaci żółtych słupków; o temperaturze topnienia 220–224°C (z rozkładem).

W ten sam sposób otrzymuje się 4'-metylotiosemikarbazon 4-bromo-3-metylo-5-formyloizotiazolu (2,8 g — 24%), o temperaturze topnienia 233–240°C (z rozkładem) stosując 4'-metylotiosemikarbazyd w miejsce tiosemikarbazydu i 15 g 4-bromo-3-metylo-5-(benzenosulfonylohydrazynokarbonylo)-izotiazol.

Przykład III. 0,66 g (0,0052 mola) 3-metylo-5-formyloizotiazolu dodaje się do roztworu 3,0 g (0,033 mola) tiosemikarbazydu w 10 cm³ wody i 3 cm³ stężonego kwasu solnego.

Odstawia się na pół godziny, przesącza i suszy. Otrzymuje się 0,42 g (42%) tiosemikarbazonu 3-metylo-5-formyloizotiazolu.

Przykład IV. Postępuje się, jak w przykładzie III, lecz zamiast tiosemikarbazydu stosuje się 4',4'-dwumetylotiosemikarbazyd i otrzymuje się 4',4'-dwumetylotiosemikarbazon 3-metylo-5-formyloizotiazolu, o temperaturze topnienia 168–170°C (z rozkładem).

Przykład V. Postępując, jak w przykładzie III, lecz zastępując tiosemikarbazyd przez β -etoksyetylo-4'-tiosemikarbazyd otrzymuje się β -hydroksyetylo-4'-tiosemikarbazon 3-metylo-5-formyloizotiazolu, o temperaturze topnienia 276–278°C (z rozkładem).

Przykład VI. 3,4 g (0,024 mola) 5-acetylo-3-metyloizotiazolu rozpuszcza się w 50 cm³ metanolu i dodaje roztwór 2,0 g (0,022 mola) tiosemikarbazydu w 25 ml 2 n HCl. Po 6 godzinach oddziela się i suszy utworzone żółte kryształki i otrzymuje się 2,65 g (56%) tiosemikarbazonu 5-acetylo-3-metyloizotiazolu.

Przykład VII. Postępując, jak w przykładzie VI, lecz zastępując 5-acetylo-3-metyloizotiazol przez 5-acetylo-4-bromo-3-metyloizotiazol otrzymuje się tiosemikarbazon 5-acetylo-4-bromo-3-metyloizotiazolu, o temperaturze topnienia 209–212°C. Większość pochodnych izotiazolu, stosowanych jako produkty wyjściowe są związkami nowymi i jako takie stanowią część wynalazku.

Niektóre z nich opisano już w literaturze (Adams i Slack, J. Chem. Soc. 3061–3072 /1959/). Nowe związki można wytworzyć analogicznymi sposobami, jak te, które opisano w literaturze lub które podano w następujących przykładach:

Przykład VIII. Wytwarzanie 3-metylo-5-(2'-benzenosulfonylohydrazynokarbonylo) - izotiazolu (produkt wyjściowy w przykładzie I).

Tworzy się zawieszę z 47 g (0,30 mola) 3-metylo-5-hydrazynokarbonyloizotiazolu w 250 cm³ bezwodnej pirydyny, o temperaturze –5°C i dodaje powoli 69 g (0,39 mola) chlorku benzenosulfonylowego, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej między 0° i –5°C.

Po zakończeniu dodawania odstawia się mieszaninę do uzyskania temperatury otoczenia, po czym wylewa się ją na mieszaninę 300 cm³ kwasu solnego i lodu (około 1 kg). Otrzymuje się lepki olej, który powoli zestala się.

Produkt ten ogrzewa się do wrzenia w 250 cm³ etanolu w ciągu 15 minut. Oziębia się, oddziela substancję stałą przez odsączenie i suszy w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 58 g (73%) 3-metylo-5-(benzenosulfonylohydrazynokarbonylo)-izotiazolu, o temperaturze topnienia 185–189°C.

Przykład IX. Wytwarzanie 4-bromo-3-metylo-5-(2'-benzenosulfonylohydrazynokarbonylo)-izotiazolu (produktu wyjściowego w przykładzie II) z kwasu 3-metyloizotiazolo-5-karboksylowego.

Można zastosować dwie odmiany sposobu.

a) 454 g (3,22 mola) kwasu 3'-metyloizotiazolo-5-karboksylowego rozpuszcza się w roztworze 538 g (6,40 mola) kwaśnego węgla sodowego w 4,5 litrach wody i dodaje się 564 g (3,52 mola) bromu w ciągu 90 minut do roztworu energicznie mieszanego. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 4 godzin i odstawia na noc w temperaturze normalnej. Mieszaninę reakcyjną doprowadza się do wartości $\text{pH} = 10$ przez dodanie 50%-go roztworu wodorotlenku sodowego. Następnie traktuje się 20 g węgla aktywowanego i przesącza. Przesącz zakwaszony do wartości $\text{pH} = 2$ za pomocą około 700 cm^3 stężonego kwasu solnego daje kwas 4-bromo-3-metyloizotiazolo-5-karboksylowy (534 g — 76%), o temperaturze topnienia 202–203°C.

38 g (0,171 mola) kwasu 4-bromo-3-metyloizotiazolokarboksylowego dodaje się do 100 cm^3 chlorku tionylu i ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do uzyskania przezroczystego roztworu (60 minut).

Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się i pozostałość frakcjonuje za pomocą destylacji pod próżnią. Otrzymuje się 30 g (73%) chlorku 4-bromo-3-metyloizotiazolo-5-karbonylu, o temperaturze wrzenia 123–126°C pod ciśnieniem 15 mm Hg.

Dodaje się 62 g (0,258 mola) chlorku kwasu 4-bromo-3-metyloizotiazolokarboksylowego po kropli mieszając do 200 cm^3 bezwodnego metanolu pod chłodnicą zwrotną. Odpędza się nadmiar metanolu przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje się pozostałość 56 g (91%) 4-bromo-3-metyloizotiazolo-5-karboksylanu metylu, o temperaturze topnienia 76–78°C.

56 g (0,237 mola) 4-bromo-3-metyloizotiazolo-5-karboksylanu metylu rozpuszcza się w 600 cm^3 bezwodnego metanolu i dodaje w ciągu 10 minut, mieszając, 12,5 cm^3 (0,25 mola) wodzianu hydrazyny.

Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut, po czym oziębia w lodówce.

Produkt stały oddziela się i suszy. Otrzymuje się w ten sposób 41 g (75%) 4-bromo-3-metylo-5-hydrazynokarbonyloizotiazolu, o temperaturze topnienia 166–168°C.

Tworzy się zawiesinę z 35 g (0,149 mola) 4-bromo-3-metylo-5-hydrazynokarbonyloizotiazolu w 150 cm^3 suchej pirydyny w temperaturze –5°C i dodaje się 35,3 g (0,200 mola) chlorku benzenosulfonowego z taką szybkością aby temperaturę utrzymać poniżej 0°C. Następnie mieszaninę odstawia się, pozwalając jej dojść do temperatury otoczenia, po czym ogrzewa w ciągu kilku minut do temperatury 40°C, w celu rozpuszczenia pozostałej substancji stałej. Odstawia się na godzinę i roztwór wlewa się do mieszaniny stężonego kwasu solnego (200 cm^3) i lodu (około 750 g). Otrzymuje się lepki olej, który powoli tężeje. Produkt stały roztwarza się i doprowadza do wrzenia w 200 ml etanolu w ciągu 15 minut. Następnie oziębia się i osad oddziela przez odsączenie. Po wysuszeniu w temperaturze 80°C otrzymuje się 44 g (79%) 4-bromo-3-metylo-5-(2'-benzenosulfonylohydrazynokarbonylo)-izotiazolu.

b) 578 g (2,4 mola) chlorku 4-bromo-3-metyloizotiazolo-5-karbonylu (wytworzonego w sposób podany powyżej) rozpuszczonych w 750 ml chloroformu dodaje się w ciągu godziny do mieszanego, wrzącego roztworu benzenosulfonylohydrazidu (414 g — 2,4 mola) w 4000 cm^3 chloroformu. Mieszaninę utrzymuje się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Następnie oziębia i otrzymuje 720 g (80%) 4-bromo-3-metylo-5-(2'-benzenosulfonylohydrazynokarbonylo)-izotiazolu.

Zagęszczając ługi macierzyste (krystalizacyjne) otrzymuje się po oziębieniu drugi rzut produktu (65 g — 7%).

Przykład X. Wytwarzanie 3-metylo-5-formyloizotiazolu (produkt wyjściowy w przykładzie III).

Można stosować dwie odmiany sposobu, zależnie od tego czy jako substancję wyjściową stosuje się 5-bromo-3-metyloizotiazol, czy 5-cyano-3-metyloizotiazol.

a) Do roztworu 3,55 g (0,55 mola) butylolitu w 100 cm^3 bezwodnego czterowodorofuranu o temperaturze –70°C, w atmosferze azotu dodaje się w ciągu 25 minut roztwór 5-bromo-3-metyloizotiazolu (8,9 g — 0,05 mola) w 50 cm^3 czterowodorofuranu.

Po 5 minutach w temperaturze –70°C dodaje się naraz 4,01 g (0,55 mola) dwumetyloformamidu w 5 cm^3 czterowodorofuranu.

Kontynuując mieszanie pozwala się dojść mieszaninie do temperatury otoczenia, po czym dodaje się 40 cm^3 2n HCl. Mieszaninę rozdziela się warstwę organiczną suszy i odparowuje. Pozostałość poddaje się destylacji frakcjonowanej i otrzymuje 2,5 g (39%) 3-metylo-5-formyloizotiazolu, o temperaturze wrzenia 105–107°C pod ciśnieniem 20 mm Hg.

b) 19,2 g (0,60 mola) bezwodnego metanolu dodaje się w ciągu 20 minut do zawiesiny wodoru litowo-glinowego (9,5 g — 0,24 mola) w 150 cm^3 eteru w temperaturze 0°C. Następnie dodaje się 20 g (0,16 mola) 5-cyano-3-metyloizotiazolu w 100 cm^3 eteru, przy czym środowisko reakcyjne utrzymuje się w temperaturze 0°C. Po 2 godzinach dodaje się do mieszaniny reakcyjnej 40 cm^3 wody, a następnie 200 cm^3 2 n H_2SO_4 . Warstwę eterową oddziela się, suszy i odparowuje. Otrzymuje się olej, który po frakcjonowanej destylacji daje 6 g (30%) 3-metylo-5-formyloizotiazolu, o temperaturze wrzenia 105–112°C pod ciśnieniem 24 mm Hg.

Przykład XI. Wytwarzanie 5-acetylo-3-metyloizotiazolu (produkt wyjściowy w przykładzie VI).

Można stosować dwa warianty, zależnie od tego czy stosuje się jako substancję wyjściową 5-cyano-3-metyloizotiazol czy też kwas 3-metyloizotiazolo-5-karboksylowy.

a) Do roztworu jodku metylomagnezowego w eterze (wytworzonego z 5,7 g magnezu, 31,9 g jodku metylu i 250 cm^3 eteru) dodaje się po kropli w ciągu 30 minut, roztwór 12,4 g (0,10 mola) 5-cyano-3-metyloizotiazolu w eterze (60 cm^3).

Mieszaninę utrzymuje się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym wlewa ją do mieszaniny 250 cm³ 2n H₂SO₄ i około 250 g lodu. Odstawia się na okres 30 minut, po czym destyluje z parą wodną, a destylat ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy suszy się, odpędza eter, a pozostałość poddaje frakcjonowanej destylacji. Otrzymuje się 3,4 g (24%) 5-acetylo-3-metyloizotiazolu, o temperaturze wrzenia 108 — 110°C pod ciśnieniem 13 mm Hg.

- b) 46 g (0,32 mola) kwasu 3-metyloizotiazolo-5-karboksylowego dodaje się do 150 cm³ chlorku tionylu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do uzyskania przezroczystego roztworu. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się, a pozostałość poddaje frakcjonowanej destylacji pod próżnią. Otrzymuje się 40 g (77%) chlorku 3-metyloizotiazolo-5-karbonylu, o temperaturze wrzenia 92 — 92,5°C pod ciśnieniem 18 mm Hg.

40 g (0,25 mola) chlorku 3-metyloizotiazolo-5-karbonylu dodaje się po kropli w ciągu 20 minut do 200 cm³ bezwodnego etanolu. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu 10 minut pod chłodnicą zwrotną, po czym nadmiar etanolu oddestylowuje. Pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji pod próżnią i otrzymuje się 39,5 g (93%) 3-metyloizotiazolo-5-karboksylanu etylowego, o temperaturze wrzenia 100°C pod ciśnieniem 9 mm Hg.

Mieszaninę 48 g (0,28 mola) 3-metyloizotiazolo-5-karboksylanu etylowego i 63 g (0,72 mola) octanu etylowego dodaje się do gorącej zawiesiny 31,7 g (0,446 mola) etanolanu sodowego w 150 cm³ bezwodnego toluenu.

Mieszając, utrzymuje się mieszaninę pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość zadaje się 300 cm³ 2n kwasu octowego, po czym ekstrahuje eterem. Wyciąg suszy się, odpędza eter i pozostałość poddaje frakcjonowanej destylacji. Otrzymuje się 43,5 g (73%) 3-metylo-5-(etoksykarbonyloacetylo)-izotiazolu, o temperaturze wrzenia 170 — 172°C pod ciśnieniem 16 mm Hg.

10 g (0,047 mola) 3-metylo-5-(etoksykarbonyloacetylo)-izotiazolu, 60 cm³ stężonego kwasu solnego i 60 cm³ dioksanu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód i ekstrahuje eterem.

Suszy się, odpędza eter i pozostałość poddaje frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymuje się 3,65 g (55%) 5-acetylo-3-metyloizotiazolu, o temperaturze wrzenia 108 — 110°C pod ciśnieniem 12 mm Hg.

Przykład XII. Wytwarzanie 5-acetylo-4-bromo-3-metyloizotiazolu (produkt wyjściowy w przykładzie VII).

Produkt wytwarza się wychodząc z chlorku 4-bromoizotiazolo-5-karbonylu w następujący sposób:

Postępuje się, jak w przykładzie IX, stosując zamiast metanolu bezwodny etanol. Z 216 g (0,92 mola) chlorku 4-bromo-3-metyloizotiazolo-5-karbonylu otrzymuje się 201 g (90%) 4-bromo-3-metyloizotiazolokarboksylanu etylowego, o temperaturze wrzenia 134 — 136°C pod ciśnieniem 12 mm Hg.

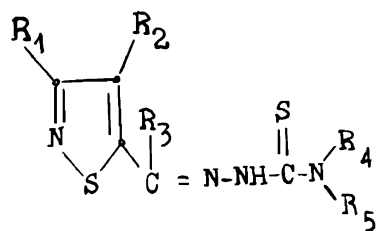
Dodaje się roztwór 4-bromo-3-metyloizotiazolo-5-karboksylanu etylowego (28,5 g — 0,114 mola) w gorącej zawieszynie 12,9 g (0,19 mola) etanolanu sodowego w 70 cm³ bezwodnego toluenu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin i odpędza się toluen pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się 200 cm³ 2n kwasu octowego i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy po wysuszeniu i odparowaniu daje 26,5 g (80%) 4-bromo-3-metylo-5-(etoksykarbonyloacetylo)-izotiazolu, o temperaturze topnienia 63 — 66°C.

Mieszaninę 10 g (0,034 mola) tego 4-bromo-3-metylo-5-(etoksykarbonyloacetylo)-izotiazolu, 60 cm³ stężonego kwasu solnego i 60 cm³ dioksanu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy odparowuje się, a pozostałość poddaje frakcjonowanej destylacji pod próżnią. Otrzymuje się 4,44 g (59%) 5-acetylo-4-bromo-3-metyloizotiazolu, o temperaturze wrzenia 134 — 137°C pod ciśnieniem 16 mm Hg.

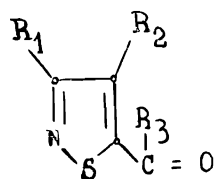
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych izotiazolu o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza niskocząsteczkowy rodnik alkilowy, R₂ oznacza atom wodoru, chlorowca lub rodnik nitrowy albo aminowy, R₃, oznacza atom wodoru lub niskocząsteczkowy rodnik alkilowy, R₄ i R₅ są identyczne lub różne i oznaczają atom wodoru, rodniki niskocząsteczkowy alkilowy, niskocząsteczkowy hydroksyalkilowy, niskocząsteczkowy alkiloksyalkilowy, przy czym jako rodnik niskocząsteczkowy rozumie się rodniki zawierające 1 — 6 atomów węgla, znamienny tym, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3 lub z jedną z jego soli, albo działa się związkiem o wzorze 4 na związek o wzorze 3 albo związek o wzorze 5 poddaje się reakcji z tiocyjanianem alkalicznym w obecności kwasu nieorganicznego, przy czym symbole R₁, R₂, R₃, R₄ mają znaczenie podane poprzednio, a Ar oznacza rodnik fenyłowy lub toluilowy.

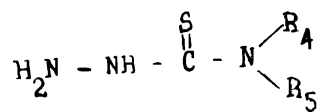
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki o wzorze 2, 3, 4 i 5, w których R₁ oznacza niskocząsteczkowy rodnik alkilowy, R₂ oznacza atom wodoru lub chlorowca, a R₃, R₄ i R₅ oznaczają wodór.



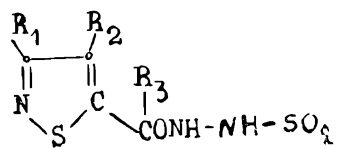
WZOR 1



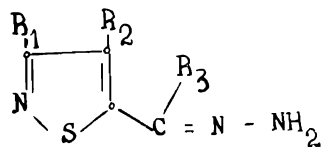
WZOR 2



WZOR 3



WZOR 4



WZOR 5