



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 286 355 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983

5(51) C 07 D 277/54
C 07 D 417/04

in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 331 549 4	(22)	07.08.89	(44)	24.01.91
(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE				
(72)	Zimmermann, Thomas, Dr. rer. nat.; Fischer, Gerhard W., Dr. rer. nat. habil.; Olk, Bernhard, Dr. rer. nat.; Findeisen, Matthias, Dr. rer. nat., DE				
(73)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Forschungsstelle für chemische Toxikologie, O - 7050 Leipzig; Akademie der Wissenschaften der DDR, Zentralinstitut für Isotopen- und Strahlenforschung, O - 7050 Leipzig, DE				
(74)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Institut für Biotechnologie, AG Patentwesen, Permoserstraße 15, O - 7050 Leipzig, DE				
(54)	Verfahren zur Herstellung substituierter 2-Amino-thiazolin-4-one				

(55) substituierte 2-Amino-thiazolin-4-one; Zwischenprodukte; Farbstoffe; photographische Sensibilisatoren; α -Thiocyanato-carbonsäurederivate; Aminsalze

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter 2-Amino-thiazolin-4-one der Formel III, in der R¹ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest und R³ sowie R⁴ gleiche, unterschiedliche oder miteinander verknüpfte Alkylreste bedeuten. Verbindungen dieses Typs besitzen bemerkenswerte pharmakologische Eigenschaften und können zudem als Zwischenprodukte, z. B. zur Herstellung von Farbstoffen oder photographischen Sensibilisatoren, verwendet werden. Die Titelverbindungen werden erfindungsgemäß hergestellt, indem man α -Thiocyanato-carbonsäurederivate der Formel I (R¹ = H, Alkyl oder Aryl; R² = Alkoxy oder NH₂) mit Aminsalzen der Formel II, in der R³ und R⁴ die oben genannte Bedeutung haben und HX eine schwache Säure darstellt, entweder in Lösungsmitteln wie niederen Alkanolen, Halogenalkanen oder dipolar-aprotischen Solventien bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches oder ohne Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich zwischen 80 und 120°C umsetzt.

Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung substituierter 2-Amino-thiazolin-4-one der Formel III, in der R¹ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest und R³ sowie R⁴ gleiche, unterschiedliche oder miteinander verknüpfte Alkylreste bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß man α -Thiocyanato-carbonsäurederivate der Formel I, in der R¹ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest und R² einen Alkoxyrest oder eine Aminogruppe bedeutet, mit Dialkylaminsalzen der Formel II, in der R³ und R⁴ die oben genannte Bedeutung haben und HX eine schwache Säure, z. B. Essigsäure, Propionsäure oder Benzoesäure, darstellt, entweder in Lösungsmitteln wie niederen aliphatischen Alkoholen, z. B. Methanol, Ethanol oder n-Propanol, Halogenalkanen, z. B. Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder dipolar-aprotischen Solventien, z. B. Acetonitril, bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches oder ohne Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich zwischen 80 und 120°C umsetzt.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Dialkylaminsalze II entweder in Substanz eingesetzt oder direkt im Reaktionsgemisch durch Vereinigung äquimolarer Mengen Amin und Säure erzeugt werden.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die 2-Amino-thiazolin-4-one III als solche oder als Salze durch Säurezugabe zu dem nach beendeter Umsetzung erhaltenen Reaktionsgemisch isoliert werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter 2-Amino-thiazolin-4-one der allgemeinen Formel III, in der R¹ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest und R³ sowie R⁴ gleiche, unterschiedliche oder miteinander verknüpfte Alkylreste bedeuten. Verbindungen dieses Typs besitzen bemerkenswerte pharmakologische Eigenschaften und können zudem als Zwischenprodukte, z. B. zur Herstellung von Farbstoffen oder photographischen Sensibilisatoren, verwendet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Substituierte 2-Amino-thiazolin-4-one der allgemeinen Formel III, in der R¹, R³ und R⁴ die oben genannte Bedeutung haben, wurden bisher (vgl.: G. C. BARRETT, Tetrahedron 36 [1980] 2033; G. R. NEWKOME und A. NAYAK, Adv. Heterocycl. Chem. 25 [1979] 83; S. P. SING, S. S. PARMAR, K. RAMAN und V. I. STENBERG, Chem. Rev. 812 [1981] 175) aus geeigneten acyclischen Verbindungen (α -Halogen-carbonsäure(derivate) und N,N-Dialkyl-thioharnstoffe [HANTZSCH-Synthese], s. z. B. A. M. COMRIE, J. Chem. Soc. 1964, 3478; α -Mercapto-carbonsäure(derivate) und N,N-Dialkyl-cyanamide, s. z. B. DE 930563, Chem. Abstr. 52 [1958] 20199) sowie durch Substitutionsreaktionen an partiell gesättigten Thiazolen (Umsetzung von Rhodanin mit Dialkylaminen, s. z. B. S. SCHEITHAUER und H. HARTMANN, DD WP 63374; Chem. Abstr. 70 [1969] 77979; Z. Chem. 8 [1968] 181; Alkylierung von 2-Amino-thiazolin-4-on, s. Yu. G. BASOVA, S. M. RAMSH und A. I. GINAK, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1981, 1046; Aminolyse von 2-Amino-thiazolin-4-on, s. FR 11.6278, Chem. Abstr. 74 [1971] 100022) synthetisiert. Diese Herstellungsverfahren gehen von Ausgangsstoffen aus, deren Darstellung mit der Verarbeitung hoch toxischer bzw. leicht entflammbarer Substanzen verbunden ist, bzw. führen zu Produktgemischen, die sich nur aufwendig trennen lassen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, aus technisch verfügbaren bzw. leicht zugänglichen Ausgangsstoffen auf verfahrenstechnisch unkomplizierte Weise 2-Amino-thiazolin-4-one herzustellen, die in 5-Stellung Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest und am Aminstickstoff zwei Alkylreste tragen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, 2-Amino-thiazolin-4-one der allgemeinen Formel III mit R¹ = H, Alkyl, Aryl und R³, R⁴ = Alkyl aus α -Thiocyanato-carbonsäurederivaten herzustellen. Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß man α -Thiocyanato-carbonsäurederivate der Formel I, in der R¹ Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest und R² einen Alkoxyrest oder eine Aminogruppe bedeutet, mit Aminsalzen der Formel II, in der R³ und R⁴ gleiche, unterschiedliche oder miteinander verknüpfte Alkylreste und HX eine schwache Säure repräsentieren, entweder in Lösungsmitteln wie niederen aliphatischen Alkoholen, z. B. Methanol, Ethanol oder n-Propanol, Halogenalkanen, z. B. Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder dipolar-aprotischen Solventien, z. B. Acetonitril, bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches oder ohne Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich zwischen 80 und 120°C umsetzt.

Die Aminsalze III können sowohl in Substanz eingesetzt als auch direkt im Reaktionsgemisch durch Vereinigung äquimolarer Mengen des zugrundeliegenden Dialkylamins und der entsprechenden Säure erzeugt werden. Als Säurekomponente eignen sich schwache Säuren, z. B. Carbonsäuren wie Essigsäure, Propionsäure oder Benzoesäure, während starke Säuren, z. B. Perchlorsäure, oder die alleinige Verwendung von Dialkylaminen entweder zum völligen Ausbleiben der Thiazolinonbildung oder zu verminderten Ausbeuten an Thiazolinon führen.

Die bei der Reaktion entstehenden substituierten 2-Amino-thiazolin-4-one III scheiden sich im Falle hochschmelzender Verbindungen beim Arbeiten mit Alkoholen oder Acetonitril als Lösungsmittel beim Kühlen des Reaktionsgemisches – gegebenenfalls nach portionsweiser Wasserzugabe – in kristalliner Form ab, so daß ihre Isolierung ohne Schwierigkeiten möglich ist (Variante A, vgl. Ausführungsbeispiel 1). Bei Verwendung von Halogenkohlenwasserstoffen als Reaktionsmedium versetzt man das resultierende Reaktionsgemisch mit Wasser und gewinnt die Thiazolinone III durch Einengen der organischen Phase (Variante B, Ausführungsbeispiel 2). Die Synthese der Thiazolinone III kann auch ohne Verwendung eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Dazu erhitzt man z. B. die α -Thiocyanato-carbonsäurederivate I mit den Dialkylaminsalzen II bei 90°C (Wasserbad) in Substanz und reinigt die entstehenden Produkte in wäßriger Lösung über ihre Hydrochloride durch Extraktion mit Chloroform (Variante C, Ausführungsbeispiel 3). Ferner ist es möglich, die Aminothiazolinone III in Form der entsprechenden Salze zu isolieren, indem die alkoholische Reaktionslösung mit überschüssiger Säure versetzt wird und die Salze durch Etherzugabe zur Abscheidung gebracht werden (Variante D, Ausführungsbeispiel 4).

Im Vergleich zu den literaturbekannten Verfahren zur Darstellung von 2-Dialkylamino-thiazolin-4-onen zeichnet sich das erfindungsgemäße Verfahren dadurch aus, daß es von technisch verfügbaren (Dialkylamine, Carbonsäuren) bzw. einfach und in guten Ausbeuten synthetisierbaren (α -Thiocyanato-carbonsäurederivate) Ausgangsstoffen ausgeht und das Zielprodukt in leicht zu realisierender Weise gewonnen werden kann.

Die Erfindung wird nachfolgend an vier Ausführungsbeispielen in Form allgemeiner Arbeitsvorschriften erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Substituierte 2-Amino-thiazolin-4-one III durch Umsetzung von α -Thiocyanato-carbonsäurederivaten I mit Dialkylaminsalzen II in niederen aliphatischen Alkoholen oder dipolar-aprotischen Lösungsmitteln (allgemeine Arbeitsvorschrift, Variante A; vgl. Tab. 1)

Man erhitzt 10 mmol α -Thiocyanato-carbonsäurederivat I mit 10 mmol Dialkylaminsalz II (bzw. mit der äquimolaren Menge Amin und Säure, die dem Salz II zugrunde liegen) in 10 ml des jeweiligen Lösungsmittels 2 Std. unter Rückfluß. Die sich (evtl. nach portionsweiser Wasserzugabe) aus dem Reaktionsgemisch kristallin abscheidenden Thiazolinone III werden abgesaugt und aus Ethanol/Aceton oder n-Hexan/Ethanol umkristallisiert.

Beispiel 2

Substituierte 2-Amino-thiazolin-4-one III durch Umsetzung von α -Thiocyanato-carbonsäureestern (I, $R^2 = \text{OAlkyl}$) mit Dialkylaminsalzen II in Halogenkohlenwasserstoffen (allgemeine Arbeitsvorschrift, Variante B; vgl. Tab. 1)

10 mmol α -Thiocyanato-carbonsäureester I ($R^2 = \text{OAlkyl}$) und 10 mmol Dialkylaminsalz II werden in 10 ml Halogenkohlenwasserstoff 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit dem zur Reaktion benutzten Halogenkohlenwasserstoff extrahiert. Nach zweimaligem Waschen der organischen Lösungen mit Wasser trocknet man über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab und bringt den verbleibenden Rückstand durch Behandeln mit Ethanol zur Kristallisation. Die Reinigung erfolgt analog Ausführungsbeispiel 1.

Beispiel 3

Substituierte 2-Amino-thiazolin-4-one III Umsetzung von α -Thiocyanato-carbonsäureestern (I, $R^2 = \text{OAlkyl}$) mit Dialkylaminsalzen II ohne Lösungsmittel (allgemeine Arbeitsvorschrift, Variante C; Tab. 1)

Man erhitzt 20 mmol α -Thiocyanato-carbonsäureester I ($R^2 = \text{OAlkyl}$) mit 20 mmol Dialkylaminsalz II (falls nicht anders angegeben, s. Tab. 1) 2 Std. bei 90°C auf dem Wasserbad. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml verd. Salzsäure versetzt, dreimal mit jeweils 30 ml Chloroform extrahiert und die Chloroformextrakte verworfen. Nachdem die wäßrige Phase mit verd. Ammoniaklösung alkalisch gemacht wurde (Kontrolle mit pH-Papier), extrahiert man viermal mit 30 ml Chloroform, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und engt i. Vak. ein. Rohprodukte, die dabei kristallin anfallen, werden wie in Ausführungsbeispiel 1 angegeben umkristallisiert.

Beispiel 4

Substituierte 2-Amino-thiazolin-4-on-Hydrochloride III · HCl durch Umsetzung von α -Thiocyanato-carbonsäureestern (I, $R^2 = \text{OAlkyl}$) mit Dialkylaminsalzen II in niederen aliphatischen Alkoholen unter Zusatz von Salzsäure nach beendeter Reaktion (allgemeine Arbeitsvorschrift, Variante D; vgl. Tab. 1)

10 mmol α -Thiocyanato-carbonsäureester I ($R^2 = \text{OAlkyl}$) und 10 mmol Dialkylaminsalz II werden in 10 ml Ethanol 2 Std. rückfließend erhitzt. Zur Reaktionslösung gibt man 2 ml konz. Salzsäure und versetzt nach dem Erkalten portionsweise mit Diethylether. Die sich auf diese Weise abscheidenden Thiazolin-Hydrochloride III · HCl werden abgesaugt, mit Ether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Tabelle 1

Ausbeuten und Schmelzpunkte der gemäß den Ausführungsbeispielen hergestellten 2-Aminothiazolin-4-one III

Verb.- thiazolin-4-on	Vari- ante	Säurederivat I R ¹ R ²	Aminsatz II HNR ³ R ⁴ · HX	R ¹	NR ³ R ⁴	Lösungs- mittel	Ausb. (%) ¹⁾	Fp. (°C)
2-Morpholino- (IIIa)	A	H OEt	Morpholin- acetat	H	Morpholino	Ethanol	48	201–202
	A					n-Propanol	40	
	A					Acetonitril	40	
	B					Tetrachlor- kohlenstoff	59	
	B					Chloroform	27	
	C					ohne	54	
	A		Morpholin- acetat ²⁾			Ethanol	46	
	A		Morpholin- propionat ²⁾			Ethanol	51	
	A		Morpholin- benzoat ²⁾			Ethanol	51	
	A	H OMe	Morpholin- acetat			Methanol	22	
	A					Ethanol	46	
	A					n-Propanol	54	
	A	H On-Pr				n-Propanol	51	
2-Morpholino- (IIIa)	A	H NH ₂	Morpholin- acetat	H	Morpholino	Ethanol	22	201–202
2-Dimethylamino- (IIIb)	C	H OEt	Dimethylamin- acetat	H	Dimethyl- amino	ohne	55	68–70
	D						39	180–182 ³⁾
2-Diethylamino- (IIIc)	C	H OEt	Diethylamin- acetat	H	Diethyl- amino	ohne	55	Öl
2-Diisobutylamino- (IIId)	C	H OEt	Diisobutyl- aminacetat	H	Diisobutyl- amino	ohne	23	Öl
2-Pyrrolidino- (IIIe)	C	H OEt	Pyrrolidin- acetat	H	Pyrrolidino	ohne	67	99–101
2-Piperidino- (IIIf)	C	H OEt	Piperidin- acetat	H	Piperidino	ohne	60	90–91
2-Dimethylamino-5- methyl- (IIIg)	C ⁴⁾	Me OEt	Dimethylamin- acetat	Me	Dimethyl- amino	ohne	50	65–66
2-Dimethylamino-5- phenyl- (IIIh)	C ⁴⁾	Ph OEt	Dimethylamin- acetat	Ph	Dimethyl- amino	ohne	38	130–131

1 Die Ausbeuten beziehen sich auf die Rohprodukte.

2 Durch Vereinigung äquimolarer Mengen Amin und Säure direkt im Reaktionsgemisch erzeugt.

3 Hydrochlorid.

4 Reaktionszeit 5 Std.

