

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-3843**
(22) Přihlášeno: **26.04.2001**
(30) Právo přednosti: **23.05.2000** AT A895/2000
(40) Zveřejněno: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)
(47) Uděleno: **10.03.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **21.04.2010**
(Věstník č. 16/2010)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2001/004693**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/090089**

(11) Číslo dokumentu:

301 567

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 277/32 (2006.01)

C07D 277/20 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 0 260 560; EP 0 794 180; EP 0 763 531; EP 0 446 913.

(73) Majitel patentu:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, Basel, CH

(72) Původce:

Krich Sylvia, Altenberg, AT
Burger Christian, Leonding, AT
Altreiter Johann, Neumarkt, AT
Zwölfer Birgit, Timelkam, AT

(74) Zástupce:

Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu

(57) Anotace:

Způsob přípravy 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu, jehož podstata spočívá v tom, že se (a) allylisothiokyanát vzorce $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NCS}$ uvede v reakci při teplotě od -40 do 30 °C, v rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek, a případně v inertní plyné atmosféře, s 1 až 2 mol chloračního činidla na mol allylisothiokyanátu, přičemž uvedené chlorační činidlo je zvoleno ze souboru sestávajícího z Cl_2 , SO_2Cl_2 , PCl_3 , PCl_5 a POCl_3 ; (b) k získané směsi ze stupně (a) se při teplotě od 0 °C do teploty varu reakční směsi přidá 1 až 5 mol oxidačního činidla na mol allylisokyanátu, přičemž uvedené oxidační činidlo je zvoleno ze souboru sestávajícího z Br_2 , N-halogenimidu a dihalogendialkylhydantoinu, případně za použití UV-světla a/nebo v přítomnosti iniciátoru, a případně v inertní plyné atmosféře; a (c) 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol se izoluje z reakční směsi ze stupně (b); a (d) případně se izolovaný 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol ze stupně (c) převede krystalizací na vysoce čistý 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol.

CZ 301567 B6

Způsob přípravy 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu

Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu přípravy 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (CCT).

Dosavadní stav techniky

10

2-Chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol je cenným meziproduktem při výrobě pesticidů nebo farmaceutických produktů. Z literatury je známo mnoho nejrozličnějších způsobů přípravy 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu.

15

Tak je například v patentových dokumentech EP 0 260 560 a EP 0 446 913 popsána příprava 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu reakcí allylisothiokyanátu, případně allylisothiokyanátu substituovaného odlučitelnou skupinou s chloračním činidlem nebo je v patentovém dokumentu EP 0 763 531 popsána reakce 2-chlorallylisothiokyanátu s chloračním činidlem. Tyto způsoby jsou nevýhodné například vzhledem k tomu, že při první variantě se tvoří několik vedlejších produktů, v důsledku čehož má takto připravený 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol pouze malou čistotu, zatímco výchozí materiál použitý při druhé variantě lze získat s vynaložením vysokých nákladů. Kromě toho musí být použit značný přebytek chloračního činidla a musí se pracovat při velkém zředění. Rovněž je nezbytné přesně udržovat reakční teplotu a stabilní meziprodukty tvořící se v průběhu reakce musí být exotermně v dodatečném reakčním stupni převedeny na požadovaný finální produkt. Jisté zlepšení představuje příprava 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu z 1,3-dichlorpropenu a thiokyanátové soli přes 3-chlor-1-isothiokyanát-1-propen, která je popsána v patentovém dokumentu EP 0 794 180.

20

25

30

Další varianty, mezi které například patří způsob podle patentového dokumentu EP 0 775 700, při kterém se 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol připraví přes 2-amino-5-methylthiazol diazotací a následnou chlorací, vykazují rovněž nedostatky spočívající v tom, že získaný 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol je znečištěn četnými vedlejšími produkty, které v podstatě nelze oddělit anebo je možné je jen velmi obtížně oddělit na úkor vysokých ztrát výtěžku požadovaného produktu.

35

Cílem vynálezu tedy bylo nalézt nový způsob, který by umožnil přípravu 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu s vysokou čistotou a ve vysokém výtěžku.

40

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je proto způsob přípravy 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu, jehož podstata spočívá v tom, že se

45

(a) allylisothiokyanát vzorce $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NCS}$ uvede v reakci při teplotě od -40 do 30°C , v rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek, a případně v inertní plynné atmosféře, s 1 až 2 mol chloračního činidla na mol allylisothiokyanátu, přičemž uvedené chlorační činidlo je zvoleno ze souboru sestávajícího z Cl_2 , SO_2Cl_2 , PCl_3 , PCl_5 a POCl_3 ;

50

(b) k získané směsi ze stupně (a) se při teplotě od 0°C do teploty varu reakční směsi přidá 1 až 5 mol oxidačního činidla na mol allylisothiokyanátu, přičemž uvedené oxidační činidlo je zvoleno ze souboru sestávajícího z Br_2 , N-halogenimidu a dihalogendialkylhydantoinu, případně za použití UV-světla a/nebo v přítomnosti iniciátoru, a případně v inertní plynné atmosféře; a

(c) 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol se izoluje z reakční směsi ze stupně (b) a

(d) případně se izolovaný 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol ze stupně (c) převede krystalizací na vysoce čistý 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol.

Výhodně se inertní rozpouštědlo zvolí ze souboru sestávajícího z alifatického nebo aromatického uhlovodíku, který může být halogenován, etheru, nitrilu, amidu a sulfoxidu. Výhodně je chlorač-
 5 ním činidlem chlor nebo sulfurylchlorid. Výhodně je oxidačním činidlem N-chlor- nebo N-bromsukcinimid nebo -ftalimid nebo dichlordimethylhydantoin. Výhodněji je oxidačním činid-
 10 lem N-chlorsukcinimid. Výhodně se stupeň (b) provádí za použití UV-světla a/nebo v přítomnosti iniciátoru. Výhodně se stupeň (a) a stupeň (b) provádějí za bezvodých podmínek za
 použití absolutních rozpouštědel a čistého allylisothiokyanátu, případně v inertní plynné atmosfé-
 ře. Výhodně se při izolaci 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu reakční směs ze stupně (b), která
 se případně ochladí a zbaví sraženiny, zalkalizuje, rozpouštědlo se oddělí a surový 2-chlor-5-
 chlormethyl-1,3-thiazol se přečistí destilací. Výhodně se ve stupni (d) izolovaný 2-chlor-5-
 chlormethyl-1,3-thiazol ze stupně (c) krystalizuje ochlazením na teplotu od 0 do -40 °C, krys-
 15 taly se podtlakově odfiltrují a za studena digerují v alifatickém uhlovodíku, etheru nebo esteru a
 potom se vysuší.

Jako výchozí sloučenina pro přípravu 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu podle vynálezu se
 20 použije allylisothiokyanát vzorce $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NCS}$.

Tato sloučenina se ve stupni a) uvede v reakci s chloračním činidlem. Jako chlorační činidlo při-
 tom přichází v úvahu chlor a sloučeniny, které odštěpují chlor za reakčních podmínek. Těmito
 sloučeninami jsou například sulfurylchlorid, chlorid fosforečný, chlorid fosforitý a POCl_3 .

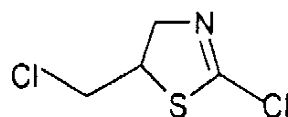
25 Chlorační činidlo podle vynálezu se použije v množství 1 až 2 mol na mol allylisothiokyanátu.
 Výhodně se použije 1 až 1,6 a obzvláště výhodně 1 až 1,3 mol chloračního činidla na mol allyl-
 isothiokyanátu.

Tato reakce probíhá v rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek. Vhodnými rozpouš-
 30 tědly jsou například alifatické a aromatické uhlovodíky, jako například benzen, toluen, hexan,
 heptan a oktan, halogenované alifatické nebo aromatické uhlovodíky, jako například dichlor-
 methan, 1,2-dichlorethan, tetrachlormethan, 1,1,2,2-tetrachlorethan, trichlormethan- a ethan,
 chlorbenzen, dichlorbenzen a trichlorbenzen, ethery, jako například diethylether, diisopropyl-
 ether, tetrahydrofuran, dioxan a dimethoxyethan, nitrily, jako například acetonitril a propionitril,
 35 amidy, jako například dimethylformamid, methylpyrrolidon a diethylformamid, a sulfoxidy, jako
 například dimethylsulfoxid. Výhodnými rozpouštědly jsou halogenovaná alifatická nebo aroma-
 tická rozpouštědla z množiny zahrnující dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrachlormethan,
 1,1,2,2-tetrachlorethan, trichlormethan- a ethan, chlorbenzen a dichlorbenzen.

40 Reakční teplota se pohybuje mezi -40 a 30 °C, výhodně mezi -30 a 10 °C a obzvláště výhodně
 mezi -20 a 0 °C.

Reakční směs se míchá po dobu několika minut až několika hodin při odpovídající reakční tep-
 lotě. Výhodně se reakční směs míchá po dobu asi 5 minut až 5 hodin a obzvláště výhodně se
 45 reakční směs míchá po dobu asi 20 minut až 2 hodin.

Reakcí allylisothiokyanátu s chloračním činidlem se získá meziprodukt vzorce



50 který se však z reakční směsi neizoluje.

Reakční směs získaná ve stupni a), která obsahuje výše uvedený meziprodukt, se ihned po stupni a) podrobí následné reakci s oxidačním činidlem (stupeň b)).

5 Za tím účelem se reakční směs ve stupni b) uvede v reakci s 1 až 5 mol oxidačního činidla na mol allylisothiokyanátu. Vhodnými oxidačními činidly jsou například peroxykyseliny, jako například kyselina peroxyoctová nebo kyselina m-chlorperoxybenzoová, směsi kyselina/H₂O₂, anorganické nebo organické peroxidy, jako například peroxid niklu, hydroperoxidy nebo chinony, jako například dichlorkyanochinon.

10 Uvedená reakční směs může být však také uvedena v reakci s 1 až 5 mol oxidačního činidla, které působí současně jako halogenační činidlo, přičemž oxidace probíhá za halogenace a následuje dehydrohalogenace. Takovými výhodnými halogenačními činidly jsou chlorované a bromované sloučeniny, jako například Cl₂, Br₂, sulfurylchlorid, N-halogenimid, jako například N-chlor- nebo N-bromsukcinimid nebo N-chlor- nebo N-bromftalimid, nebo dihalogendialkyl-

15 hydantoiny, jako například dichlordimethylhydantoin.

Výhodně se použije 1,2 až 4 mol, výhodně 1,8 až 3 mol oxidačního činidla, popřípadě halogenačního činidla na mol allylisothiokyanátu.

20 Výhodně se jako oxidační činidla popřípadě halogenační činidla použijí chlorované nebo bromované sloučeniny a obzvláště výhodně se takto použije N-chlor- nebo N-bromsukcinimid, N-chlor- nebo N-bromftalimid a dichlordimethylhydantoin.

25 Použije-li se jako oxidační činidlo halogenující sloučenina, potom dochází k substituci, která je například iniciována a urychlována ultrafialovým světlem nebo přidáním vhodného iniciátoru. Takovými vhodnými iniciátory jsou obvyklé sloučeniny, které jsou pro tento účel známé z dosavadního stavu techniky. Jsou jimi například peroxidy, jako například dibenzoylperoxid, diacetylperoxid, azosloučeniny, jako například azobisisobutyronitril.

30 Tento iniciátor se použije v množství 0,05 až 10 mol. %, výhodně v množství 0,1 až 8 mol. % a obzvláště výhodně v množství 0,5 až 5 mol. %, vztaženo na allylisothiokyanát.

Oxidační činidlo nebo/a iniciátor mohou být přidány buď v jediné porci, nebo rozděleny do několika porcí.

35 Reakční teplota se pohybuje mezi 0 °C a teplotou varu použitého rozpouštědla. Výhodně se reakční teplota pohybuje mezi 20 °C a teplotou varu použitého rozpouštědla a obzvláště výhodně se reakční teplota pohybuje mezi 30 a 80 °C.

40 Je obzvláště výhodné pro dosažení dobré čistoty 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu, když se reakce ve stupních a) a b) provádějí pokud možno za bezvodých podmínek. Toho se dosáhne použitím absolutního (bezvodého) rozpouštědla a čistého allylisothiokyanátu a případně provedením uvedených reakcí pod inertní atmosférou.

45 Za účelem izolace získaného 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu se reakční směs případně nejdříve ochladí.

V případě, že se jako oxidační činidlo použije N-halogenimid, potom se vyloučený imid oddělí případně například filtrací. Potom se zbylá reakční směs zalkalizuje za účelem vázání případně přítomných kyselin, jakými jsou kyselina chlorovodíková nebo kyselina bromovodíková. To lze například provést promytím v roztoku vhodných bází nebo přidáním vhodných bází. Vhodnými bázemi jsou v tomto případě například roztoky hydrogenuhličitanu sodného, roztoky hydrogenuhličitanu draselného, roztoky uhličitany sodného, roztoky uhličitany draselného, zředěný roztok hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, čpavková voda, suchý uhličitán sodný nebo

50 suchý uhličitán draselný.

55

Následně se oddělí rozpouštědlo a surový 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol se přečistí například pouhou destilací.

5 Za účelem dalšího zvýšení čistoty může být potom destilát obsahující 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol podroben krystalizaci a promytí s případnou digescí v alifatickém uhlovodíku, jakým je například hexan a heptan, etheru nebo esteru. Výhodné jsou alifatické uhlovodíky.

10 Za účelem získání vysoce čistého 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu je výhodné po oddělení vyloučeného aminu, bazickém promytí, oddělení rozpouštědla a destilaci takto získaný destilát podrobit krystalizaci jeho ochlazením na teplotu 0 až -40 °C, výhodně na teplotu -5 až -40 °C a obzvláště výhodně na teplotu -15 až -40 °C, odsát vyloučené krystaly a podrobit je za chladu digesci v alifatickém, výhodně ledově chladném uhlovodíku, výhodně v hexanu nebo heptanu nebo v etheru nebo esteru a následně krystaly vysušit při teplotě místnosti za vakua, případně pod
15 dusíkovou atmosférou.

Při krystalizaci obsahuje kapalina nacházející se nad krystaly většinou až 29 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu, což znamená, že od koncentrace 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu vyšší než 30 % může být z takových surových produktů získán vysoce čistý materiál.

20 Krystalizací mohou být však dále přečištěny nejen destiláty, nýbrž také pevný v obchodě dostupný 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol. Za tím účelem se k přečištění určený 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol nejdříve rozpustí v alifatickém uhlovodíku, etheru nebo esteru, k získanému roztoku se případně přidá aktivní uhlí, načež se případně pevný podíl odfiltruje. Potom se provede krystalizace s následnou digescí způsobem, který je analogický s krystalizací a digescí, které
25 byly popsány výše.

Provedením reakcí podle vynálezu se získá 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol, který má podstatně vyšší čistotu než 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol získaný způsoby spadajícími do
30 dosavadního stavu techniky. Srovnávací pokusy ukazují, že surový 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol neobsahuje vysokomolekulární vedlejší produkty, které jsou obsaženy v 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu připraveném způsobem podle patentového dokumentu EP 0 260 560. Tyto vysokomolekulární produkty jsou jen krajně obtížně detekovatelné nebo vůbec nejsou detekovatelné plynovou chromatografií, avšak mohou být prokázány prostřednictvím HPLC-MS. Zpracováním a čištěním 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol způsobem podle vynálezu se získá
35 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol v podstatně vyšší čistotě ve srovnání s postupy dosavadního stavu techniky.

40 Další výhodou způsobu podle vynálezu je, že se provádí v jediné reakční nádobě a že nevyžaduje použití nákladných aparatur.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí příkladů jeho konkrétních provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují vlastní rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků a obsahem popisné části.

Příklady provedení vynálezu

50 Příklad 1

K 20 g (0,2 mol) destilovaného alkylisothiokyanátu ve 200 ml dichlormethanu se při teplotě -10 až 15 °C přidá 29,7 g (0,22 mol) sulfurylchloridu a směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -15 °C. Potom se přidá 53,36 g (0,4 mol) N-chlorsukcinimidu a 0,65 g (4 mmol) azobisisobutyronitrilu a získaná směs se zahřívá k varu pod ultrafialovým světlem po dobu 3 hodin.
55

Reakční směs se potom ochladí, vyloučený sukcinimid se odfiltruje a sraženina se dvakrát promyje vždy 5 až 10 ml chladného dichlormethanu. Filtráty se dvakrát promyjí vždy 50 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší nad síranem sodným a zbaví rozpouštědla jeho odehnaním.

5 Analytický výtěžek: 22,18 g CCT (což odpovídá 66 % teoretického výtěžku).

Kvantitativní analýza plynovou chromatografií se vždy provede za použití tetradekanu jako vnitřního standardu nebo za použití odvozené metody s vnějším standardem.

10 Získaný surový produkt byl přečištěn destilací při teplotě 60 až 65 °C/0,2 kPa. Byl získán destilát s obsahem 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu rovným 85 %.

Analytický výtěžek: 17,75 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (což odpovídá 52 % teoretického výtěžku).

15 Předestilovaný surový produkt se přivede ochlazením na teplotu -20 °C ke krystalizaci, načež se získané krystaly odsají, dvakrát promyjí vždy 5 ml chladného hexanu a vysuší za vakua při teplotě místnosti.

Výtěžek: 13,8 g bezbarvých krystalů obsahujících 99,8 % 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (41 % teoretického výtěžku).

20

Příklad 2

25 Ke 4,9 g (50 mmol) destilovaného allylisothiokyanátu v 60 ml dichlormethanu se při teplotě -10 °C v průběhu 30 minut přidá 6,7 g (50 mmol) sulfurylchloridu a získaná směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -10 °C. Potom se přidá 13,3 g N-chlorsukcinimidu a směs se zahřeje k varu. Následně se po částech v průběhu 3 hodin přidá celkem 240 mg (1,5 mmol) azobisisobutyronitrilu ve 4 ml dichlormethanu a směs se zahřívá po další půl hodinu. Reakční směs se potom promyje 25 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 20 ml vody, vysuší nad síranem sodným a zfiltruje.

30 Analytický výtěžek: 4,6 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol (55 % teoretického výtěžku).

Získaný surový produkt byl přečištěn destilačně při teplotě 103 až 110 °C/1,7 kPa. Destilát obsahuje 74 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu.

Analytický výtěžek: 4,0 g 2-chlor-5-chlormethylthiazolu (48 % teoretického výtěžku).

35

Příklad 3

40 K 19,6 g (0,2 mol) destilovaného allylisothiokyanátu ve 240 ml dichlormethanu se při teplotě -10 °C v průběhu 75 minut přidá 26,8 g (0,2 mol) sulfurylchloridu a získaná směs se míchá při teplotě 10 °C po dobu jedné hodiny. Potom se přidá 26,6 g (0,2 mol) N-chlorsukcinimidu a 0,32 g (2 mmol) azobisisobutyronitrilu v 8 ml dichlormethanu a směs se zahřeje k varu. Potom se třikrát v hodinových odstupech přidá vždy 13,3 g (0,1 mol) N-chlorsukcinimidu a 0,32 g (2 mmol) azobisisobutyronitrilu v 8 ml dichlormethanu a směs se nakonec zahřívá ještě po dobu 45 2 hodin na teplotu varu.

Analytický výtěžek: 21,7 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (64,5 % teoretického výtěžku).

Reakční směs se promyje 150 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a třikrát vždy 100 ml vody, vysuší nad síranem sodným a zbaví rozpouštědla.

50 Analytický výtěžek: 18,8 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (56 % teoretického výtěžku).

Příklad 4

K 9,9 g (0,1 mol) destilovaného allylisothiokyanátu ve 100 ml dichlormethanu se při teplotě –10 °C přidá v průběhu 45 minut 14,8 g (0,11 mol) sulfurylchloridu a získaná směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 10 °C. Potom se přidá 29,3 g (0,22 mol) N-chlorsukcinimidu a 0,32 g (2 mmol) azobisisobutyronitrilu v 5 ml dichlorethanu, načež se směs míchá po dobu 2 hodin při teplotě 70 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu –5 °C a vyloučená sukcinimid se odfiltruje.

Analytický výtěžek: 9,46 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (56,3 % teoretického výtěžku).

Příklad 5

K 24,8 g (0,25 mol) destilovaného allylisothiokyanátu ve 100 ml dichlormethanu se při teplotě –10 °C a v průběhu 90 minut přidá 37,1 g (0,27 mol) sulfurylchloridu a získaná směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 10 °C. Potom se přidá 33,4 g (0,25 mol) N-chlorsukcinimidu a 0,82 g (5 mmol) azobisisobutyronitrilu a směs se zahřívá na teplotu 70 °C. Po 30 minutách a po jedné hodině se vždy přidá dalších 20,0 g (0,15 mol) N-chlorsukcinimidu a 0,41 g (2,5 mmol) azobisisobutyronitrilu a směs se nakonec míchá ještě po dobu 2 hodin při teplotě 70 °C. Reakční směs se potom ochladí na teplotu okolí a vyloučený sukcinimid se odfiltruje.

Analytický výtěžek: 16,8 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (40 % teoretického výtěžku).

Příklad 6

Ke 31,45 g (0,315 mol) allylisothiokyanátu ve 100 ml dichlormethanu se při teplotě –15 až –10 °C a v průběhu 2 hodin přidá 44,67 g (0,331 mol) sulfurylchloridu a směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě –10 °C. Potom se přidá 42,02 g (0,315 mol) N-chlorsukcinimidu a získaná směs se zahřívá pod ultrafialovým světlem k varu. Po 30 minutách a po další hodině se vždy přidá dalších 25,35 g (0,19 mol) N-chlorsukcinimidu a směs se potom ještě míchá po dobu 2 hodin a třiceti minut pod ultrafialovým světlem. Reakční směs se potom ochladí na teplotu místnosti a vyloučený sukcinimid se odfiltruje.

Analytický výtěžek: 25,4 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (48 % teoretického výtěžku).

K získanému surovému produktu se přidá 50,0 g (0,47 mol) uhličitanu sodného, načež se získaná směs míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti, zfiltruje a zbaví rozpouštědla jeho odehnaním.

Analytický výtěžek: 24,94 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (47 % teoretického výtěžku).

Surový produkt se přečistí destilací při teplotě 66 až 70 °C, přičemž se získá destilát obsahující 77 % hmotnosti 2-chlor-5-chlorfenyl-1,3-thiazolu.

Analytický výtěžek: 36 % teoretického výtěžku.

Příklad 7

Do roztoku 10,91 g (0,11 mol) allylisothiokyanátu ve 100 ml dichlormethanu se zavádí při teplotě –15 až –10 °C a v průběhu 1 hodiny 7,8 g (0,11 mol) chloru, načež se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě –10 °C. Potom se přidá 22,03 g (0,165 mol) N-chlorsukcinimidu a 0,36 g (2,2 mmol) azobisisobutyronitrilu a směs se potom zahřívá k varu. Potom se pětikrát ve třicetiminutových intervalech vždy přidá 1,47 g (0,11 mmol) N-chlorsukcinimidu a 70 mg (0,44 mmol) azobisbutyronitrilu a směs se potom zahřívá ještě po dobu 10 hodin k varu. Reakční směs se ochladí na teplotu 5 °C a vyloučený sukcinimid se odfiltruje.

Analytický výtěžek: 10,54 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (57 % teoretického výtěžku).

Srovnávací příklad I

5 (příklad provedený podle EP 0 260 560)

75 ml chloroformu se při teplotě varu nasatí chlorem. Do tohoto roztoku se při teplotě varu a v průběhu 2 hodin přičerpá 25 g (250 mmol) allylisokyanátu v 50 ml chloroformu a současně se do roztoku zavede 133,7g (1,91 mmol) plynného chloru tak, aby byl stále k dispozici přebytek
10 plynného chloru. Potom se v průběhu 30 minut a při teplotě varu zavede dodatečný podíl 17,5 g (0,25 mol) chloru. Přebytečný chlor se potom odežene dusíkem a stanoví se výtěžek analýzou provedenou plynovou chromatografií. Získaný roztok (199,29 g) obsahuje 6,99 % hmotnosti, popřípadě 43 FI% 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu.

Analytický výtěžek: 13,93 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (33 % teoretického výtěžku).

15

Srovnávací příklad II

75 ml chloroformu se nasatí chlorem při teplotě varu. Do roztoku se při teplotě varu a v průběhu
20 jedné hodiny přičerpá 25 g (250 mmol) allylisokyanátu v 50 ml dichloromethanu a současně se zavede 100 g (1,43 mol) plynného chloru tak, aby byl neustále k dispozici přebytek plynného chloru. Potom byl v průběhu 30 minut při teplotě varu zaveden dodatečný podíl 85 g (1,21 mol) chloru. Přebytečný chlor se odežene dusíkem a stanoví se výtěžek analýzou provedenou plynovou chromatografií. Získaný roztok (80,02 g) obsahuje 15,43 % hmotnosti, popřípadě 38,8 FI%
25 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu.

Analytický výtěžek: 12,35 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (29 % teoretického výtěžku).

Příklad 8

30

33,56 g surového destilátu, získaného analogicky jako v příkladu 2 a obsahujícího 70 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu, se přivede ke krystalizaci ochlazením na teplotu -20 °C a přidáním zárodečných krystalů. Vyloučené krystaly se odsají a dvakrát digerují celkem 25 ml ledově chladného hexanu.

35 Výtěžek: 15,08 g bezbarvých krystalů; krystaly obsahují 99,6 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu = 64 % z nasazeného množství 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (matečný louh obsahuje ještě 43 % 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu).

Příklad 9

40

12,20 g surového destilátu, který obsahuje 43,6 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu, se přivede ke krystalizaci ochlazením na teplotu -20 °C a přidáním zárodečných krystalů. Vyloučené krystaly se odsají a promyjí 2 ml ledově chladného hexanu.

45 Výtěžek: 2,23 g bezbarvých krystalů; krystaly obsahují 99,2 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu = 42 % z nasazeného množství 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (matečný louh obsahuje 27 % 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu).

Příklad 10

50

10,0 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (obsahujícího 98,2 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu a dostupného u společnosti Fine Organics) se při teplotě místnosti rozpustí ve 30 ml hexanu a k získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí. Směs se míchá po dobu

15 minut, načež se zfiltruje. Zbytek na filtru se dvakrát promyje celkem 4 ml hexanu a filtrát se ochladí na teplotu -20°C . Vyloučené krystaly se odfiltrují, digerují 5 ml hexanu a vysuší a vakua při pokojové teplotě.

5 Výtěžek: 6,74 g bezbarvých krystalů obsahujících 101,3 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu.

Příklad 11

10 10,0 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (obsahujícího 98,2 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu) se rozpustí při teplotě 50°C v 16 ml hexanu a získaný roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 minut, načež se roztok zfiltruje a filtrát se ochladí na teplotu -20°C . Vyloučené krystaly se odfiltrují, digerují 2 ml chladného hexanu a vysuší za vakua při teplotě místnosti.

15 Výtěžek: 9,06 g bezbarvých krystalů obsahujících 100,2 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu, **v y z n a ě n ý t í m**, že se
 - 25 (a) allylisothiokyanát vzorce $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NCS}$ uvede v reakci při teplotě od -40 do 30°C , v rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek, a případně v inertní plyné atmosféře, s 1 až 2 mol chloračního činidla na mol allylisothiokyanátu, přičemž uvedené chlorační činidlo je zvoleno ze souboru sestávajícího z Cl_2 , SO_2Cl_2 , PCl_3 , PCl_5 a POCl_3 ;
 - (b) k získané směsi ze stupně (a) se při teplotě od 0°C do teploty varu reakční směsi přidá 1 až
 30 5 mol oxidačního činidla na mol allylisokyanátu, přičemž uvedené oxidační činidlo je zvoleno ze souboru sestávajícího z Br_2 , N-halogenimidu a dihalogendialkylhydantoinu, případně za použití UV-světla a/nebo v přítomnosti iniciátoru, a případně v inertní plyné atmosféře; a
 - (c) 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol se izoluje z reakční směsi ze stupně (b) a
 - 35 (d) případně se izolovaný 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol ze stupně (c) převede krystalizací na vysoce čistý 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se inertní rozpouštědlo zvolí ze souboru sestávajícího z alifatického nebo aromatického uhlovodíku, který může být halogenován, etheru,
 40 nitrilu, amidu a sulfoxidu.

3. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že chloračním činidlem je chlor nebo sul-furylchlorid.

45 4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že oxidačním činidlem je N-chlor- nebo N-bromsukcinimid nebo -ftalimid nebo dichlordimethylhydantoin.

5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a ě n ý t í m**, že oxidačním činidlem je N-chlorsukcinimid.

50

6. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že stupeň (b) se provádí za použití UV-světla a/nebo v přítomnosti iniciátoru.

7. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se stupeň (a) a stupeň (b) provádějí za bezvodých podmínek za použití absolutních rozpouštědel a čistého allylisothiokyanátu, případně v inertní plyné atmosféře.
- 5 8. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že při izolaci 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu se reakční směs ze stupně (b), která se případně ochladí a zbaví sraženiny, zalkalizuje, rozpouštědlo se oddělí a surový 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol se přečistí destilací.
- 10 9. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že se ve stupni (d) izolovaný 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol ze stupně (c) krystalizuje ochlazením na teplotu od 0 do -40 °C, krystaly se podtlakově odfiltrují a za studena digerují v alifatickém uhlovodíku, etheru nebo esteru a potom se vysuší.

15

Konec dokumentu
