

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

66002

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 18.VII.1966 (140 869)

Pierwszeństwo: 31.VIII.1965 Australia

Opublikowano: 15.VII.1972

Kl. 12p,4/01

MKP C07d 91/16



Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries of Australia and New
Zealand Limited, Melbourne (Australia)

Sposób wytwarzania tiazolidyn

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania tiazolidyn mających znaczenie jako półprodukty do wytwarzania związków czynnych biologicznie.

Dotychczas wytwarzano 2-iminotiazolidynę sposobem żmudnym i kłopotliwym. Sposób ten wymagał poddania reakcji β -hydroksyetyloaminy z gazowym chlorowodem w chloroformie celem otrzymania chlorku 2-chloroetyloaminowego, a następnie reakcji otrzymanego związku z tiomocznikiem w środowisku wodnym, po czym z zasadą w celu uzyskania jako produktu końcowego 2-iminotiazolidyny.

Sposób według wynalazku polega na wytwarzaniu 2-iminotiazolidyny przez poddanie reakcji podstawionej azyrydyny z tiomocznikiem lub kwasem tiocyjanowym.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych tiazolidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy, chlorowcofenyłowy, nitrofenyłowy, trójfluorometylofenyłowy, alkilofenyłowy, naftyłowy, hydroksymetyłowy, benzylowy, fenoksymetyłowy, fenylotiometyłowy lub rodnik heterocykliczny 5- lub 6-członowy, zawierający 1 lub 2 heteroatomy, takie jak atom azotu, siarki lub tlenu, a R' i R'' są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy, polegający na tym, że azyrydynę o ogólnym wzorze 2, w którym R, R' i R'' mają wyżej wymienione znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem tiocyjanowym lub ze związkiem o ogólnym

2

wzorze 3, w którym A oznacza rodnik aminowy a D oznacza atom wodoru i wówczas związek ten stanowi izotiomocznik, przedstawiony w postaci izomerycznej wzorem 4.

5 Izomer tiomocznika przedstawiony wzorem 4 określa człon tworzącego się pierścienia w wyniku reakcji z azyrydyną i jest postacią tautomeryczną użytego do reakcji tiomocznika, w środowisku reakcji. Z tych względów określenia tiomocznik i izotiomocznik są równoznaczne.

Również jest oczywiste, że kwas tiocyjanowy powstaje in situ z jego soli, zwłaszcza z tiocyjanianu sodu lub potasu i odpowiedniego kwasu.

15 Sposób według wynalazku jest zwłaszcza korzystny do wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy, 2-, 3- lub 4-chlorofenyłowy, 3-bromofenyłowy, 4-fluorofenyłowy, 2-nitrofenyłowy, 3-nitrofenyłowy, 4-nitrofenyłowy, 4-metylofenyłowy, 3-trójfluorometylofenyłowy, 2,3,4-trójchlorofenyłowy, benzylowy, fenoksymetyłowy, fenylotiometyłowy, 2-tienylowy lub 2-furyłowy, a R' i R'' każdy oddzielnie, oznaczają atom wodoru.

25 Proces według wynalazku prowadzi się korzystnie w środowisku wodnym lub w mieszaninie wody z rozpuszczalnikiem organicznym rozpuszczalnym w wodzie, w obecności kwasu. Proces również przebiega w środowisku organicznego rozpuszczalnika w obecności kwasu, który w warunkach reakcji jest donorem protonu.

Odpowiednimi rozpuszczalnikami organicznymi są alkohole o 1–5 atomach węgla, aceton, dwuosan, czterowodorofuran, dwumetyloformamid i sulfolan.

Odpowiednimi kwasami są kwas siarkowy, solny, azotowy, nadchlorowy, p-toluenosulfonowy, fosforowy, mrówkowy, octowy, maleinowy, tiocyjanowy i szczawiowy, przy czym kwas stosuje się korzystnie w nadmiarze w celu zobojętnienia tworzącej się zasady w wyniku reakcji wystarczająco 2–3 równoważników molowych w stosunku do azyrydyny, jednak korzystniej w nadmiarze molowym 0,1–0,5. Proporcja reagentów użytych do syntezy nie jest istotną, lecz mały nadmiar tiomocznika lub kwasu tiocyjanowego jest korzystny.

Temperatura reakcji w sposobie według wynalazku nie ma istotnego znaczenia, jednak różni się nieco w zależności od tego, czy stosuje się kwas tiocyjanowy czy tiomocznik oraz zależna jest również od charakteru podstawników R' i R". Zamknięcie pierścienia przy użyciu kwasu tiocyjanowego następuje w temperaturze otoczenia, natomiast przy użyciu tiomocznika wymagana jest temperatura podwyższona. Na ogół przy użyciu kwasu tiocyjanowego najlepsze wyniki uzyskuje się stosując w początkowym okresie reakcji 5–60 minut temperaturę od –10°C do 50°C, następnie w ciągu 0,25–5 godzin, korzystnie 0,25–2 godzin temperaturę 60–180°C, a przy użyciu tiomocznika — w zakresie temperatur wyżej podanych, w ciągu 2–4 godzin. Reakcja przebiega również w temperaturach wyższych i niższych.

Podczas syntezy wydzielono produkt przejściowy, co wskazuje nie unikając w teoretyczne rozważania, że reakcja przebiega w dwóch etapach. W pierwszym etapie, w przypadku stosowania tiomocznika jako związek przejściowy powstaje sól izotiomocznika, co wykazano w przykładzie IA, natomiast w przypadku stosowania kwasu tiocyjanowego powstaje addycyjna sól kwasowa tiocyjanianu o wzorze $R.CHOH.CH_2.NH.CHR'.CHR''$.SCN. kwas.

W drugim etapie związek przejściowy ulega cyklizacji, tworząc pochodną tiazolidyny. W przypadku użycia do reakcji tiomocznika, powstała w pierwszym etapie reakcji sól przejściowa może być wydzielona i drugi etap reakcji można prowadzić oddzielnie, natomiast addycyjna sól tiocyjanianu szybciej ulega cyklizacji. W procesie dwustadiowym warunki temperatury reakcji są w zasadzie takie same jak w procesie jednostadiowym, a mianowicie od –10 do 50°C, korzystnie 5–30°C i czasie reakcji 5–60 minut podczas pierwszego etapu wytwarzania soli przejściowej. W celu zamknięcia pierścienia w drugim etapie stosuje się temperaturę reakcji 60–180°C, przy czym przy użyciu tiomocznika cyklizację korzystnie prowadzi się w temperaturze 80–120°C, w ciągu 2–4 godzin. Proces może przebiegać również w szerszym zakresie temperatur, jednakże w środowisku wodnym lub wodno-organicznym stosowanie temperatury reakcji powyżej 120°C nie wpływa korzystnie na wzrost wydajności.

Dalszą cechą wynalazku jest dwuetapowy sposób wytwarzania związku o ogólnym wzorze 1, w którym R, R' i R" ma wyżej podane znaczenie, przez

poddanie reakcji związku o ogólnym wzorze 2, w którym R, R' i R" mają wyżej podane znaczenie, z tiomocznikiem. W pierwszym stadium procesu reakcję prowadzi się w zakresie temperatur od –10 do 50°C, korzystnie 5–30°C w środowisku wodnym lub wodno-organicznym, w obecności kwasu do wytworzenia związku pośredniego o ogólnym wzorze 5, w którym R, R' i R" mają wyżej podane znaczenie. W drugim stadium otrzymany wyżej wymieniony związek o wzorze 5 poddaje się cyklizacji przez ogrzewanie w temperaturze 60–180°C, korzystnie 80–120°C, ewentualnie w innym środowisku reakcji niż stosowane w pierwszym stadium procesu, korzystnie w rozpuszczalniku organicznym o temperaturze wrzenia 120–180°C, takim jak jednooctan glikolu etylowego.

Korzystniej jest prowadzić proces w sposób jednostadiowy, przy czym przy stosowaniu innego kwasu niż jeden z wyżej wymienionych mocnych kwasów, należy środowisko reakcji doprowadzić do kwasowości $pH = 1-3,6$.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej w postaci soli przez odparowanie, krystalizację lub wytrącenie. Stwierdzono, że związki o ogólnym wzorze 1, w którym R, R' i R" mają wyżej podane znaczenie w postaci soli z kwasem tiocyjanowym są trudno rozpuszczalne w wodzie i w większości rozpuszczalników organicznych. Sól z kwasem tiocyjanowym wytwarza się w sposobie według wynalazku przez użycie do reakcji tiocyjanianu z małym nadmiarem dwóch równoważników molowych kwasu tiocyjanowego o ile jako reagent o ogólnym wzorze 3, stosuje się tiocyjanian lub przez dodanie jednego równoważnika kwasu tiocyjanowego do soli związku o ogólnym wzorze 1, w którym R, R' i R" mają wyżej podane znaczenie, po zakończeniu reakcji. Wytrąconą sól tiocyjanianową łatwo wydzieli się z mieszaniny poreakcyjnej przez odsączenie i po przemyciu oraz wysuszeniu w celu ewentualnego przetworzenia otrzymanego związku w chlorowodorek, otrzymaną sól zawieszają w obojętnym bezwodnym środowisku, takim jak izopropanol i wysycą suchym chlorowodorem, otrzymując chlorowodorek związku o wzorze 1, o wysokiej czystości.

Oczyszczanie związku o wzorze 1 przez wytrącenie tiazolidyny w postaci soli tiocyjanianowej jest korzystne ze względu na małe straty i dużą czystość otrzymanej soli.

Innym sposobem wydzielenia tiazolidyny z wodnego środowiska masy poreakcyjnej jest wytworzenie wolnej zasady przez zalkalizowanie produktu reakcji do wartości $pH = 10-13$, wyekstrahowanie zasady rozpuszczalnikiem organicznym nierozpuszczalnym w wodzie, np. chloroformem, odwodnienie otrzymanego ekstraktu, a następnie wprowadzenie do ekstraktu drugiego rozpuszczalnika, hydrofilowego i mieszejącego się z pierwszym rozpuszczalnikiem, np. etanolu, po czym wytworzenie chlorowodoru przez wprowadzenie suchego chlorowodoru i oddzielenie powstałego chlorowodoru tiazolidyny.

Produkty wyjściowe o ogólnym wzorze 2, w którym R, R' i R" mają wyżej podane znaczenie, uzyskuje się przez poddanie reakcji związku

o ogólnym wzorze 6, w którym R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o ogólnym wzorze 7; w którym R ma wyżej podane znaczenie, w obecności polarnego rozpuszczalnika organicznego, np. etanolu lub izopropanolu i korzystnie w obecności katalizatora zdolnego do przenoszenia jonów hydroksylowych w środowisku wodnym lub w środowisku silnej zasady alkalicznej, w zakresie temperatur 50–150°C, korzystnie 90–130°C i odpowiedniej prężności pary środowiska reakcji.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają duże znaczenie jako półprodukty, dające po zamknięciu pierścienia czynne biologicznie w zwalczaniu robaczyc, związki o ogólnym wzorze 8, w którym R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, z których szczególnie korzystnym związkiem jest 6-fenilo-2,3,5,6-czterowodorimidazo-(2,1-b)-tiazol.

Wynalazek objaśniają, lecz nie ograniczają niżej podane przykłady wytwarzania odpowiednich tiazolidyn.

Przykład I. 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidyna.

Sposób A. Do 76 g = 1 mola tiomocznika rozpuszczonego w 1800 ml 2 N kwasu solnego i oziębionego do temperatury 0° wdroplono mieszając 163 g = 1 mola 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyny rozpuszczonej w acetonie, a następnie odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując z prawie teoretyczną wydajnością surowy chlorowodorek 5-[2-(2'-hydroksy-2'-fenyloetyloamino)-etylo]-izotiomocznika. Budowę tego związku o wzorze 9 potwierdziło jego widmo w podczerwieni, wykazujące silne pasmo przy 1615 cm⁻¹. Otrzymaną sól rozpuszczono w czterokrotnej ilości wagowej wody i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowano z etanolu, otrzymując 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidynę z wydajnością 86%, w postaci chlorowodoru. W podobny sposób otrzymywano bromowodorek.

Sposób B. Postępowano jak w sposobie A, lecz zamiast tiomocznika rozpuszczono w 2 N kwasie solnym 1,1 mola tiocyjanianu potasowego. Po dodaniu 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyny rozpuszczonej w acetonie, masę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym odparowano do suchości. Suchą pozostałość przekrystalizowano z metanolu, otrzymując 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidynę w postaci chlorowodoru z dobrą wydajnością i o dużej czystości.

Przykład powtórzone stosując jako rozpuszczalnik dwuoksan zamiast acetonu i otrzymano również powyższy związek z dobrą wydajnością i o dużej czystości.

1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydynę, użytą jako związek wyjściowy, można wytworzyć w następujący sposób: 43 g etylenoiminy, 120 g tlenku styrenu, 400 ml etanolu i 2 g sproszkowanego wodorotlenku sodu, mieszając ogrzewa się w autoklawie, w temperaturze 110°C, w ciągu 2 godzin, po czym usuwa się etanol przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość

destyluje się w wysokiej próżni, otrzymując 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydynę w postaci bezbarwnej, krystalicznej substancji, z wydajnością 75% w stosunku do etylenoiminy i o czystości powyżej 80%. Przez krystalizację z czterochloru węgla uzyskuje się bezbarwny, krystaliczny związek o temperaturze topnienia 77°C.

Oczywiście azyrydyny użyte jako produkty wyjściowe w dalszych przykładach otrzymuje się również w podobny sposób.

Przykład II. 2-imino-3-[2'-hydroksy-2'-(2"-tienylo)-etylo]tiazolidyna. Związek ten wytwarza się w sposób jak opisano w przykładzie XIV, stosując jako związek wyjściowy 16,9 g 1-[2'-hydroksy-2'-(2"-tienylo)-etylo]-azyrydynę.

Przykład III. Chlorowodorek 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-4-metylotiazolidyny.

Do oziębionej lodem mieszaniny 50 ml 2 N roztworu wodnego kwasu tiocyjanowego w 100 ml 1 N kwasu solnego dodano 17,7 g 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-2-metyloazyrydyny i mieszając ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 1 godziny, po czym wodę odparowano w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Po krystalizacji pozostałości z etanolu otrzymano żądany związek.

Przykład IV. Chlorowodorek 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenylo)-4-n-heksylo-tiazolidyny. Związek ten otrzymano w sposób jak opisano w przykładzie VI, stosując jako reagenty 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-2-(n-heksylo)-azyrydynę i tiomocznik.

Przykład V. Chlorowodorek 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidyny. Do roztworu 76 g tiomocznika w mieszaninie 1000 ml wody i 175 ml stężonego kwasu solnego, oziębionego do temperatury 0° wdroplono w ciągu 1 godziny mieszając i chłodząc roztwór 163 g nieoczyszczonej 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyny w 200 ml dwuoksanu, po czym mieszano jeszcze w ciągu 1 godziny, utrzymując temperaturę 0°C, a następnie doprowadzono mieszaninę do temperatury pokojowej i pozostawiono w tej temperaturze jeszcze w ciągu 2 godzin. Nadmiar kwasu zobojętniono roztworem wodnym wodorotlenku sodowego do wartości pH 3,6 i otrzymany roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny, a następnie odparowano wodę pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono na gorąco w 400 ml absolutnego etanolu, odsączono nierozpuszczalne chlorki amonu i sodu, po czym przesącz wysycono w temperaturze pokojowej suchym chlorowodorem a następnie ochłodzono i pozostawiono do całkowitego wytrącenia się żądanego chlorowodoru. Odsączony osad przemyto dwukrotnie absolutnym etanolem o temperaturze 0°C, otrzymując 155 g chlorowodoru. Badania za pomocą spektroskopii w podczerwieni MR i chromatograficzne cienkowarstwowe wykazały dużą czystość otrzymanego związku. Próbkę po oczyszczeniu przez krystalizację z absolutnego etanolu, lekko zakwaszonego suchym chlorowodorem, przedstawiała białe kryształy o temperaturze topnienia 224–225°C.

Przykład VI. Chlorowodorek 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidyny. Do roztworu 76 g tiomocznika w mieszaninie 700 ml wody i 109 g 98% kwasu siarkowego oziębionego do temperatury 10°C, mieszając, dodano w ciągu 10 minut roztwór 165 g surowej 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyny w 85 ml butanolu, nie dopuszczając do przekroczenia temperatury 40°C w masie reakcyjnej, po czym kontynuowano mieszanie w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji roztwór zatężono przez oddestylowanie 100 ml fazy ciekłej a następnie ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym ochłodzono do temperatury 25–30°C i mieszając dodano 750 ml chloroformu oraz 40% roztwór wodorotlenku sodowego, do wartości pH 11,5. Oddzieloną warstwę chloroformową wysuszono bezwodnym siarczanem sodowym, po czym przedmuchano powietrzem w celu usunięcia rozpuszczonego amoniaku i po dodaniu 80 ml absolutnego etanolu wysycono suchym chłorowodorem w ilości około 40 g, do osiągnięcia małego nadmiaru. Otrzymaną mieszaninę zatężono przez odparowanie w temperaturze 50°C w ciągu około 2 godzin, do objętości 350 ml i wytrącony biały osad odsączono, po czym przemyto niewielką ilością zimnego chloroformu i wysuszono, otrzymując żądany związek o temperaturze topnienia 222–223°C, w ilości 150 g, co stanowi 58% wydajności w stosunku do surowej 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyny oraz w stosunku do tlenku styrenu.

Surową 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydynę użytą jako związek wyjściowy otrzymuje się w sposób jak opisano w przykładzie I lub w sposób niżej podany.

Do 86 g = 2 mole etylenoiminy, ogrzewanej w autoklawie w temperaturze 100°C, dodaje się mieszając, w ciągu 20 minut, 120 g tlenku styrenu, miesza jeszcze w tej samej temperaturze w ciągu 10 minut, a następnie oddestylowuje nieprzereagowaną etylenoiminę, w końcowych warunkach destylacji 60–70°C przy 25 mm Hg odzyskując 41,2 g = 0,96 mola etylenoiminy. Pozostałość w ilości 165 g, stanowiącą surową 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydynę, zestala się po ochłodzeniu do temperatury pokojowej. Analiza miareczkowa tiosiarczanem i spektroskopowa MRJ wykazuje w produkcie zawartość 90–95% azyrydyny w przeliczeniu na żądany związek, natomiast dokładna analiza widmowa MRJ i na chromatografii kolumnowym wykazuje co najmniej 75% żadanego związku.

Przykład VII. Chlorowodorek 2-imino-2-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidyny. W sposób jak opisano w przykładzie VI, z tą różnicą, że zamiast surowej 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyny użyto 163 g czystego związku, a zamiast kwasu siarkowego użyto roztwór 80 g chłorowodoru w roztworze 145 g chlorku potasowego w 1000 ml wody, otrzymano 252,8 g żadanego związku o temperaturze topnienia 224–225°C, co stanowi 97,8% wydajności.

Przykład VIII. Chlorowodorek 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidyny. Do oziębionej

lodem mieszaniny 2,33 g drobno sproszkowanego tiomocznika zdyspergowanego w 120 ml czterowodorofuranu, zawierającej 10 ml 0,618 M roztworu chłorowodoru w czterowodorofuranie, wkroplono energicznie mieszając w ciągu 75 minut 5 g 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyny rozpuszczonej w 20 ml czterowodorofuranu i kontynuowano mieszanie w ciągu 1 godziny. Po zdekantowaniu rozpuszczalnika osad rozpuszczono w wodzie i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym ochłodzono i zalkalizowano wodnym roztworem węglanu sodu.

Wolną zasadę wyekstrahowano 150 ml chloroformu, ekstrakt wysuszono siarczanem sodowym, dodano 30 ml izopropanolu i wysycono suchym chłorowodorem w niewielkim nadmiarze, po czym zatężono przez odparowanie do objętości 30 ml i ochłodzono. Wytrącony krystaliczny osad odsączono, otrzymując 4,4 g żadanego związku o temperaturze topnienia 221–223°C, co stanowi 55,2% wydajności.

Przykład IX. Chlorowodorek 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidyny. Do mieszaniny 15,2 g drobno sproszkowanego tiomocznika i 250 ml etanolu, zawierającego 7,6 suchego chłorowodoru, wkroplono w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin, energicznie mieszając, 32,6 g 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyny rozpuszczonej w 50 ml etanolu. Otrzymany roztwór przeniesiono do autoklawu i ogrzewano w temperaturze 160°C w ciągu 30 minut. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej roztwór odsączono od chlorku amonowego i przesącz zatężono przez odparowanie do objętości około 125 ml. Po ochłodzeniu odsączono wytrącony osad, otrzymując 41,8 g związku o temperaturze topnienia 222–223°C, co stanowi 81% wydajności.

Przykład X. Chlorowodorek 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidyny. Do mieszaniny 20 g tiocyjanianu potasowego i 300 ml II-rzęd. butanolu, zawierającego 15,1 g suchego chłorowodoru, wkroplono w temperaturze 0–5°C, w ciągu 45 minut, energicznie mieszając, 32,6 g 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyny rozpuszczonej w 50 ml II-rzęd. butanolu, po czym mieszano jeszcze w ciągu dalszych 20 minut w temperaturze pokojowej, a następnie zatężono do połowy pierwotnej objętości w ciągu 40 minut. Po ochłodzeniu odsączono wytrącony osad, otrzymując 42,3 g związku o temperaturze topnienia 221–223°C co stanowi 82% wydajności.

Przykład XI. Chlorowodorek 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidyny. Do roztworu 2,33 g tiomocznika i 4 g 90% kwasu mrówkowego w 80 ml wody dodano małymi porcjami w ciągu 15 minut, utrzymując temperaturę 0–5°C, 5 g 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyny w postaci stałej, a następnie dodano 1 ml stężonego kwasu solnego i roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3,5 godzin. Produkt wyodrębniono w spo-

sób jak opisano w przykładzie VI, otrzymując 5,5 g chlorowodoru o temperaturze topnienia 223—224°C, co stanowi 69,5% wydajności.

Przykład XIII. Chlorowodorek 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidyny. W sposób jak opisano w przykładzie XI, z tą różnicą, że zamiast kwasu mrówkowego użyto kwasu octowego, otrzymano 5 g wymienionego chlorowodoru o temperaturze topnienia 222—224°C, co stanowi 63% wydajności.

Przykład XIII. Chlorowodorek 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidyny. W sposób jak opisano w przykładzie XI, z tą różnicą, że zamiast kwasu mrówkowego użyto 10,3 g 88% kwasu fosforowego, otrzymano 7,65 g wymienionego chlorowodoru o temperaturze topnienia 221—223°C, co stanowiło 46,5% wydajności.

Przykład XIV. Chlorowodorek 2-imino-3-(2'-hydroksy-3'-fenyloetiopropyl)-tiazolidyny. Do roztworu 9,5 g tiomocznika i 26 ml stężonego kwasu solnego w 200 ml wody, chłodzonego z zewnątrz lodem, wdroplono w ciągu 15 minut, stale mieszając, roztwór 26 g 1-(2'-hydroksy-3'-fenyloetiopropyl)-azyrydyny w 60 ml dwuosanu i kontynuowano mieszanie w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, a następnie ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3,5 godzin, po czym ochłodzono. Mieszanie reakcyjną wyekstrahowano mieszaniną 15 ml n-butanolu i 25 ml chloroformu i oddzieloną warstwę wodną zalkalizowano 3 N wodorotlenkiem sodu do wartości pH 11,5, po czym wyekstrahowano dwukrotnie po 75 ml chloroformu. Połączone warstwy chloroformowe wysuszono bezwodnym siarczanem sodu i po odsączeniu dodano do przesączu etanolowego roztworu chlorowodoru do trwałego zakwaszenia na wskaźnik lakmusowy po czym roztwór zatężono przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Po ochłodzeniu wytrącił się żądany produkt w postaci krystalicznej, w ilości 23,2 g, co stanowi 61% wydajności. Z próbki przekrystalizowanej z mieszaniny izopropanolu i etanolu w proporcji objętościowej 2:1 otrzymano bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 130,5—132°C. Budowę związku potwierdziła analiza widmowa w podczerwieni i MRJ oraz analiza elementarna.

Przykład XV. Chlorowodorek 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-(4'-pirydylo)-etylo)-tiazolidyny. Związek otrzymano w sposób jak opisano w przykładzie XIV. Surowy chlorowodorek przekrystalizowano z izopropanolu.

Przykład XVI. Chlorowodorek 2-imino-3-(2',3'-dihydroksypropyl)-tiazolidyny. W sposób jak opisano w przykładzie VI poddano reakcji 1-(2',3'-dihydroksypropyl)-azyrydynę z tiomocznikiem i otrzymano wymieniony związek o temperaturze topnienia 188—194°C.

Przykład XVII—XXXIII. Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 10 oraz znaczenie symbolu R przedstawiono w niżej podanej tablicy.

Tablica

Przykład	R	Wytworzono w sposób opisany w przykładzie Nr
XVII	2-furyl	II
XVIII	o-nitrofenyl	VI
XIX	m-nitrofenyl	VI
XX	p-nitrofenyl	VI
XXI	m-bromofenyl	IA
XXII	o-chlorofenyl	IA
XXIII	m-chlorofenyl	IB
XXIV	p-fluorofenyl	IB
XXV	m-trójfliuorometylofenyl	IA
XXVI	2-pirydyl	XIV
XXVII	3-pirydyl	XIV
XXVIII	4-tiazolil	XIV
XXIX	1-naftyl	IA
XXX	2,3,4-trójklorofenyl	XIV
XXXI	benzyl	IA
XXXII	p-tolil	X
XXXIII	fenoksymetyl	XIV

Przykład XXXIV. p-toluenosulfonian 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidyny. Do roztworu 2,33 g tiocyjanianu amonowego w 20 ml etanolu, chłodzonego lodem, wdroplono energicznie mieszając, 1,56 g stężonego kwasu siarkowego, po czym odsączono wytrącony osad i do przesączu dodano oziębiony roztwór 5,8 g kwasu p-toluenosulfonowego w 20 ml etanolu, a następnie mieszając i chłodząc wdroplono roztwór 5 g 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyny w 20 ml etanolu, przy czym wytrącał się osad. Po dalszym mieszanii w ciągu 30 minut w temperaturze 0—5°, mieszanie reakcyjną przesączono, otrzymując 6,9 g związku o temperaturze topnienia 238—240°C co stanowiło 57% wydajności. Po zatężeniu przesączu uzyskano dalszą ilość 3,9 g związku.

Przykład XXXV. Bis-(p-toluenosulfonian)-S-[2-(2'-hydroksy-2'-fenyloetyloamino)-etylo]-izotiomocznika. Do mieszaniny 2,33 g drobno sproszkowanego tiomocznika, 12,2 g kwasu p-toluenosulfonowego i 40 ml izopropanolu wdroplono w ciągu 45 minut, stale mieszając, roztwór 5 g 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyny, po czym otrzymany klarowny roztwór pozostawiono w ciągu 12 godzin w celu wykrystalizowania soli izotiomocznika. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymano związek o temperaturze topnienia 85—87°C. Związek zidentyfikowano analizą widmową w podczerwieni i MRJ. 5,2 g otrzymanego związku rozpuszczono w małej ilości wody i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu roztworu wytrącił się krystaliczny osad p-toluenosulfonianu 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidyny o temperaturze topnienia 238—240°C, opisany w przykładzie XXXIV.

Przykład XXXVI. Dwuwodoromaleinian S-[2-(2'-hydroksy-2'-fenyloetyloamino)-etylo]-izo-

tiomocznika. Do roztworu 3,8 g tiomocznika i 8,7 g 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyny w 60 ml suchego metanolu, ochłodzonego do temperatury 10°C, dodano roztwór 14 g kwasu maleinowego w 20 ml suchego metanolu, przy czym temperatura masy reakcyjnej lekko się podniosła, a po około 15 minutach wytrąciły się białe kryształy dwuwodromaleinianu S-[2-(2'-hydroksy-2'-fenyloetyloamino)-etylo]-izotiomocznika, o temperaturze topnienia 140°C, w ilości 18,9 g, co stanowi 74% wydajności.

Przykład XXXVII. Tiocyjanian 2-amino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidyny. Do 200 ml 1 N roztworu wodnego kwasu tiocyjanowego wkróplono, mieszając i utrzymując temperaturę 0°C, roztwór 16,3 g 1-hydroksy-1-fenylo-2-etylenoiminoetanu w 35 ml dwuoksanu, po czym jeszcze mieszano chłodząc w ciągu 1 godziny, a następnie ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny i ochłodzono. Otrzymany związek o temperaturze topnienia 160°C wykryształizował z 96% wydajnością.

Przykład XXXVIII. Chlorowodorek 2-imino-3-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-tiazolidyny.

5 g chlorowodoru chlorku S-[-2-(2'-hydroksy-2'-fenyloetyloamino)-etylo]-izotiomocznika, otrzymanego w sposób jak opisano w przykładzie IA rozpuszczono w 8 ml jednooctanu glikolu etylenowego i ogrzewano w ciągu 70 minut, w temperaturze 165°C. Po ochłodzeniu odsączono wytrącony chlorek amonowy i przesącz wlało do 50 ml eteru. Wytrącony osad po odsączeniu przekryształizowano z etanolu, otrzymując 3,1 g związku o temperaturze topnienia 222–224°C, co stanowiło 73% wydajności.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania tiazolidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy, chlorofenyłowy, nitrofenyłowy, trójfluorometylofenyłowy, alkilofenyłowy, naftyłowy, hydroksymetyłowy, benzyłowy, fenoksymetyłowy, fenylotiometyłowy lub rodnik heterocykliczny 5- lub 6- członowy, zawierający jeden lub dwa heteroatomy, takie jak atom azotu, siarki lub tlenu, a R', R'' są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że azyrydynę o ogólnym wzorze 2, w którym R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem tiocyjanowym lub ze związkiem o ogólnym wzo-

rze 3, w którym A oznacza rodnik aminowy a D oznacza atom wodoru.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w środowisku wodnym lub w mieszaninie wody z rozpuszczalnikiem organicznym rozpuszczalnym w wodzie, w obecności kwasu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w obecności kwasu, który w warunkach reakcji jest donorem protonu.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w środowisku wodnym przy wartości pH = 1–3,6.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w środowisku mieszaniny wody z rozpuszczalnym w wodzie rozpuszczalnikiem organicznym i w obecności kwasu w ilości co najmniej równoważnej z ilością tworzących się zasad podczas reakcji.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym i w obecności kwasu w ilości co najmniej równoważnej z ilością tworzących się zasad podczas reakcji.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się alkohol o 1–5 atomach węgla, aceton, dwuoksan, czterowodorofuran, dwumetyloformamid, jednooctan glikolu etylenowego lub sulfolan.

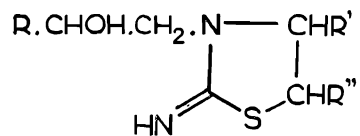
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w obecności co najmniej jednego kwasu, takiego jak kwas siarkowy, solny, azotowy, nadchlorowy, p-toluenosulfonowy, fosforowy, mrówkowy, octowy, maleinowy, tiocyjanowy lub szczawiowy.

9. Sposób według zastrz. 1–8, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności kwasu w nadmiarze molowym 0,1–0,5 w stosunku do ilości potrzebnej do zneutralizowania zasad tworzących się z azyrydyny w wyniku reakcji.

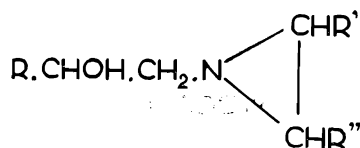
10. Sposób według zastrz. 1–9, **znamienny tym**, że reakcję zapoczątkowuje się w zakresie temperatur od –10 do 50°C, a następnie temperaturę podwyższa się w ciągu 15 minut do 60–180°C.

11. Sposób według zastrz. 1–10, **znamienny tym**, że jako reagent o wzorze 3 stosuje się kwas tiocyjanowy i reakcję w okresie ogrzewania prowadzi się w ciągu 0,25–2 godzin.

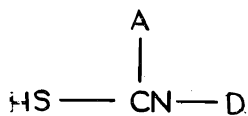
12. Sposób według zastrz. 1–10, **znamienny tym**, że jako reagent o wzorze 3 stosuje się tiomocznik i reakcję prowadzi się w środowisku wodnym lub uwodornionego rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze 80–120°C, w ciągu 2–4 godzin.



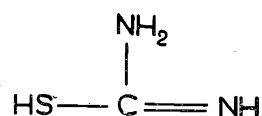
WZÓR 1



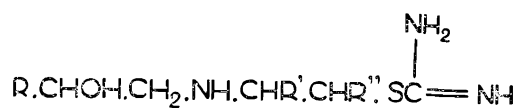
WZÓR 2



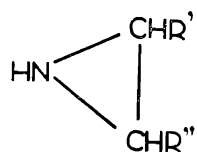
WZÓR 3



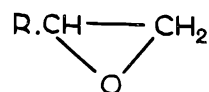
WZÓR 4



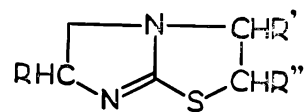
WZÓR 5



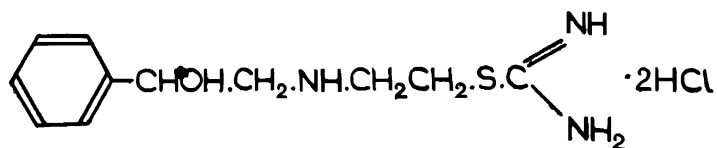
WZÓR 6



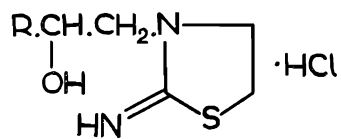
WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 9



WZÓR 10