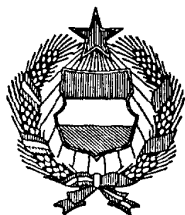


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 189 111

A bejelentés napja: (22) 84. 05. 11.

(21) 1848/84

A bejelentés elsőbbsége: (33) US: 83. 05. 12. (32) (31) (493 883)

A közzététel napja: (41) (42) 1985. 08. 28.

Megjelent: (45) 1988. 04. 29.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZC₄
C 07 D 277/28



Feltaláló(k): (72)

MARZONI Gifford Purnell, szerves vegyész, Indianapolis, Indiana, US

Szabadalmaz: (73)

Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, US

(54)

ELJÁRÁS TIAZOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tiazol-származékok előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

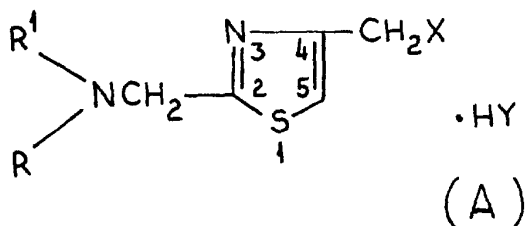
A találmány szerinti eljárással előállítható tiazol-származékok az (A) általános képletnek felelnek meg. Ebben a képletben

X jelentése bróm-, klór- vagy jódatom;

Y a dehidratáló szerből származó klór- vagy brómatom, és

R és R¹ egymástól függetlenül 1-3 szénatomos alkilcsoport.

Az (A) általános képletű tiazol-származékok közbenső termékek gyomorfekély ellenes szerek hatóanyagainak az előállításánál.



A találmány tiazol-származékok előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

Az eljárással előállítható tiazol-származékok közbenső termékek értékes gyomorfekély elleni gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként szolgáló vegyületek előállításánál.

Tiazol-származékokat eddig a találmány szerinti eljárással rokon módszerekkel állítottak elő. Hooper és Johnson például barbitursavakkal való munkájuk közben 1934-ben 1,3-diklór-propanont és tioacetamidot reagáltatott [J. Am. Chem. Soc., 56, 470-471 (1934)]. Brown és Dubarry 4-klórmetil-4-hidroxi-2-fenil-2-tiazolint állított elő tiobenzamid és 1,3-diklór-propanon reakciójával [Tet. Let., 2797-2798 (1969)]. Hasonló reakciók vannak leírva más irodalmi helyeken is 4-klórmetil-tiazolok és 2-tiazolinek előállítására. A szokásos Hautzsch-körülmények, a savas közegben vagy erős bázis, így piridin jelenlétében végzett reakció azonban nem megfelelőek arra, hogy a jelenleg kívánt terméket elő lehessen állítani. Ennek oka valószínűleg a helyettesített aminometil-csoport a kívánt termék 2-es helyzetében. Brown és Dubarry például igen rossz kitermelést ír le: ennek okaként az oldhatósági problémákat tartják, melyek a tioamid-reagensen levő szabad aminocsoport jelenlétére vezethetők vissza. Meglepő módon úgy találtuk, hogy a találmány szerinti módosított reakció magas kitermeléssel megy végbe.

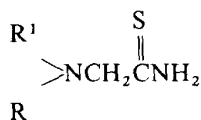
A találmány tárgya tehát eljárás (A) általános képletű 4-halogénmetil-tiazolok előállítására, e képletben

X jelentése bróm-, klór- vagy jódatom;

Y a dehidratáló szerből származó klór- vagy brómatom; és

R valamint R¹ egymástól függetlenül 1-3 szénatomos alkilcsoport.

Az eljárás abban áll, hogy valamely



általános képletű tiamidot vagy tioamidsót egy



általános képletű dihalogén-propanonnal, amelyben X¹ jelentése bróm-, klór- vagy jódatom, valamely alkánhalogénid-oldószer és alkálifém-hidrogénkarbonát jelenlétében reagáltatunk, a kapott (I) általános képletű hidroxi-tiazolin közbenső terméket valamely PCl₃, PBr₃, PCl₅, PBr₅, POCl₃, POBr₃, SO₂Cl₂, SOCl₂ vagy SOBr₂ klór- vagy brómtartalmú dehidratáló szerrel dehidratáljuk.

Az (I) általános képletű hidroxi-tiazolin közbenső termékek, amelyekben R és R¹ metilcsoport, újak.

A hőmérsékletértékeket a leírásban Celsius-fokokban adjuk meg.

Az itt használt „1-3 szénatomos alkilcsoport” megjelölés metil-, etil-, propil- és izopropilcsoport-ra vonatkozik.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket a szakember könnyen felismeri ugyan, de a jobb érthetőség kedvéért néhány jellegzetes terméket megemlítünk.

4-klórmetil-2-dimetilaminometil-tiazol;
4-klórmetil-2-(etil-metil-amino-metil)-tiazol;
4-brómmetil-2-dipropilaminometil-tiazol;
4-jódmethyl-2-(izopropil-metil-amino-metil)-

tiazol;

4-klórmetil-2-(etil-propil-amino-metil)-tiazol.

A találmány szerinti eljárással előállítható termékek bizonyos csoportjai és az eljárás során használt bizonyos kiindulási vegyületek előnyösek. A következő táblázatban felsorolunk előnyös helyettesítő csoportokat, amelyek ilyen előnyös termékekben és kiindulási anyagokban vannak. Az előnyös csoportok természetesen kombinálhatók további korlátozottabb csoportok kialakítására.

A. X klór- vagy brómatom;
B. X¹ klór- vagy brómatom;
C. R metil- vagy etilcsoport;
D. R¹ metil- vagy etilcsoport;
E. X ugyanaz, mint X¹;
F. X és X¹ mindkettő klóratom;
G. R ugyanaz, mint R¹;
H. R és R¹ mindkettő metilcsoport.

A 4-klórmetil-tiazolok közbenső termékeként használhatók. Ezeket a megfelelő merkaptóalkilaminnak a nátriumsójával reagáltatva gyógyászati-lag értékes vegyületeket kapunk. Ilyen például a különösen előnyös (II) képletű nizatidin.

A találmány szerinti eljárás során használt valamennyi kiindulási vegyület könnyen beszerezhető vagy könnyen előállítható a szakterületen járatos szerves vegyész számára.

A találmány szerinti eljárás első lépése az előnyös lépés. Ebben a lépésben a dihalogén-propanont a tiamiddal vagy annak sójával reagáltatjuk valamely alkálifém-hidrogénkarbonát jelenlétében és halogénalkán-oldószerben. Nátrium-, kálium- és lítium-hidrogénkarbonátokat használhatunk, amelyek közül a nátrium-hidrogénkarbonát az előnyös.

A tioamid kiindulási vegyület savaddíciós sókat alkot, amelyek szintén alkalmas reagensek. A tioamid hidrokloridja, hidrobromidja, szulfátja, nitrátja, foszfátja, metánszulfonátja, toluolszulfonátja, oxalátja, acetátja, maleátja, foszfonátja és hasonló sói szabadon használhatók kiindulási vegyületekként.

A legelőnyösebb halogénalkán-oldószer az 1,2-diklór-etán, de kívánt esetben különböző halogénalkánokat használhatunk, ilyenek például az 1,1,2-triklór-etán, 1,1-dibrommetán, 1,2-dibrometán, 1,1-diklór-etán, diklórmetán, 1-klór-2-brometán, kloroform, bromoform, széntetraklorid és hasonló. Nem feltétlen szükséges tiszta halogénalkánt használni reakcióoldószerként. Mérsékelt mennyiségben más oldószereket is használhatunk ezekkel elegyítve mindaddig, ameddig a reakcióoldat túlnyomó mennyisége halogénalkán. Ilyen más oldószerek például a ketonok, éterek és amidok, így az aceton, metil-izobutil-keton, tetrahidrofuran, di-etil-éter, dimetil-formamid, dimetil-acetamid és ha-

sonlók. Általában a reakcióoldószer $\frac{2}{3}$ részének kell halogénalkánnak lennie.

A kiindulási vegyületek koncentrációja a reakcióoldatban nem lényeges. Nem szükséges felesleget használni sem a kiindulási vegyületből, sem a bázisból. A kevésbé költséges kiindulási vegyületből kis felesleget, így 1–10 százalék felesleget, előnyös alkalmazni annak érdekében, hogy biztosítva legyen a költségesebb kiindulási vegyület teljes felhasználása. Abban az esetben, ha a tioamidot sóformában használjuk, akkor az egyenértéknyi mennyiségen túli hidrogénkarbonát jelenléte kívánatos a reakcióelegyben, egyébként egy egyenértéknyi hidrogénkarbonát elegendő.

Az eljárás első lépését mérsékelt hőmérsékleten körülbelül 0–35° hőmérséklet-tartományban vitelezzük ki. Az első lépést előnyösen körülbelül szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

Az első lépés reakciója meglehetősen gyors és a sebesség nehézségeket okozhat, ha a reagenseket nagy mennyiségben gyorsan adagoljuk. Előnyösen először a hidrogénkarbonátot és a tioamidot viszszük be a reaktorba, utána pedig a dihalogénpropanon oldatát olyan sebességgel adagoljuk hozzá, hogy a gázfeloldást könnyen szabályozhassuk és a gázt eltávolíthassuk.

Abban az esetben, ha az első lépés reakciója lejártszódott vagy a vége felé közeledik, akkor megindíthatjuk a második lépést oly módon, hogy megszűrjük a reakcióelegyet és hozzáadjuk a dehidratáló szert vagy a szűrletet adjuk a dehidratáló szerhez. Nem szükséges, hogy tisztítsuk vagy elkülönítsük a 4-hidroxi-2-tiazolint, amely az első lépésben képződött. Másrészt kívánt esetben el is különíthetjük azt. Az elkülönítést úgy végezzük, hogy vízzel extraháljuk a halogénalkános reakcióoldatból, előnyösen azonban szokásos módszerekkel, így a halogénalkán ledesztillálásával, különítjük el az elegyből.

A hidroxi-tiazolin közbenső termék nem nagyon stabilis és nem tárolható néhány napnál tovább anélkül, hogy jelentős bomlás ne menne végbe. Éppen ezért előnyös, ha nem különítjük el a közbenső terméket, hanem közvetlenül felhasználjuk.

A dehidratáló szert a foszfor-triklorid, foszfortribromid, foszfor-pentaklorid, foszfor-pentabromid, foszfor-oxiklorid, foszfor-oxibromid, szulfuril-klorid, tionil-klorid vagy a tionil-bromid közül választjuk ki. Előnyös, ha a dehidratáló szert az itt felsorolt klórvegyületekből választjuk ki, a legelőnyösebb, ha szulfuril-kloridot vagy tionil-kloridot alkalmazunk.

Nem szükséges ugyan a dehidratáló szert feleslegben alkalmazni, de mivel ezek a szerek viszonylag nem költségesek és könnyen hozzáférhetők, ajánlatos kis feleslegben alkalmazni ezeket, annak érdekében, hogy a hidroxi-tiazolint teljesen átalakítsuk.

Előnyös, ha a második lépést emelt hőmérsékleten, általában körülbelül környezeti hőmérséklet és körülbelül 100° közötti hőmérséklet-tartományban hajtjuk végre. Ahogy a szerves kémiában általában előnyös, a reakciót környezeti nyomáson és a reakcióelegy visszafolyatási hőmérsékletén vitelezzük ki. Az oldószert, amelyben a reakciót végrehajtjuk,

úgy választjuk meg, hogy a kívánt visszafolytatási hőmérsékletet biztosítsa. Más változatban az eljárás első lépést mérsékelt nyomáson vitelezzük ki avégett, hogy növeljük az elegy forráshőmérsékletét.

Ahogy az előzőekben említettük, a második lépést az első lépésből származó reakcióelegyben hajtjuk végre. Abban az esetben, ha a hidroxi-tiazolint elkülönítettük és új reakcióelegyet készítettünk a második lépés számára, akkor minden olyan oldószert használhatunk, amely nem reagál a dehidratáló szerrel. Étereket, halogénalkánokat, aromásokat, halogénezett aromásokat, nitroaromásokat, amidokat és ketonokat használhatunk kívánt esetben az egyedi esetekben. Olyan oldószerek, mint az aceton, metil-etil-keton, dietil-éter, tetrahidrofuran, dimetil-acetamid, nitro-benzol, klórbenzol, diklór-metán, toluol, xilol és hasonlók szabadon használhatók a szakember választása szerint.

A találmány szerinti eljárással előállított terméket hidrohalegenid-sóként kapjuk. Abban az esetben, ha a dehidratáló szer valamely klórvegyület, akkor hidroklorid keletkezik és amennyiben brómvegyületet használunk dehidratáló szerként, akkor hidrobromidsót kapunk. A söt szabad bázissá alakíthatjuk külön lépésben szokásosan úgy, hogy a terméket erős bázissal kezeljük. Ez az átalakítás azonban nem előnyös.

A találmány szerinti eljárással előállított termék egy közbenső termék és felhasználható további kémiai lépésekben. Azt találtuk, hogy nem szükséges elkülöníteni a terméket. A reakcióelegyet az eljárás végén felhasználhatjuk minden tisztítás nélkül és a legközelebbi szintézis-lépésben használhatjuk fel, ahogy az 1. előállításmódon bemutatjuk. A találmány szerinti eljárással előállított terméket elkülöníthetjük oly módon, hogy vízzel extraháljuk, vagy a kicsapott terméket kiszűrjük az elegyből.

A példák első csoportja a találmány szerinti eljárás első lépését mutatja be, a hidroxi-tiazolin-előállítását.

1. példa

4-klórmetil-4-hidroxi-2-dimetilaminometil-2-tiazolin

Megfelelő edénybe beviszünk 44,5 g dimetilamino-tioacetamid-hidrokloridot, 40,4 g 1,3-diklórpropanont, 224 ml 1,2-diklór-etánt és 53,4 g nátrium-hidrogénkarbonátot. Endoterm reakció játszódik le és a reakcióelegy 13°-os hőmérsékletre hűl le. Az elegyet ezután éjszakán át keverjük környezeti hőmérsékleten és a reakció 24 óra alatt lényegében befejeződik, amelyet vékonyréteg-kromatográfiásan kimutatunk. A vékonyréteg-kromatográfiás rendszer szilikagél, az eluáló szer 36 : 4 : 1 arányú kloroform(metanol)ammónium-hidroxid-elegy. Az elegyet ezután szűrjük és a szűrőpogácsát 1,2-diklór-etánnal mossuk. A szűrletet vákuumban szárazra pároljuk és így 59,5 g nyers terméket kapunk, amelyet etil-acetáttal mosunk. A mosott szilárd anyagot levegőn szárítjuk és így 52,5 g lényegében tiszta terméket kapunk.

Op. 90–92°.

A terméket mágneses magrezonanciás elemzéssel

azonosítottuk egy 60 MHz készüléken $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-D_6$ elegyben, amelynek a jellemző vonalai δ 2,3 (s, 6H); 3,1–3,7 (m, 4H); 3,8 (s, 2H) értéknél voltak.

2. példa

4-klórmetil-4-hidroxi-2-dimetilaminometil-2-tiazolin

Egy 100 ml-es lombikba beviszünk 10 g dimetil-amino-tioacetamid-hidrokloridot, 9 g 1,3-diklór-propanont, 15 g kálium-hidrogénkarbonátot és 40 ml 1,2-diklóretánt. Az elegyet környezeti hőmérsékleten keverjük 24 óra hosszat és utána szűrjük. A szűrletet vákuumban szárazra pároljuk és így 12,3 g terméket kapunk. A kapott anyagot azonosítottuk és megállapítottuk, hogy az lényegében azonos az 1. példa szerinti termékkel.

3. példa

4-klórmetil-4-hidroxi-2-dimetilaminometil-2-tiazolin

2,4 g dimetilamino-tioacetamidot, 2,8 g 1,3-diklór-propanont és 1,9 g nátrium-hidrogénkarbonátot 25 ml kloroformmal elegyítünk és az elegyet 24 óra hosszat keverjük. Az elegyet ezután szűrőpárnán szűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk, így 4,7 g szennyezett terméket kapunk, amelyet mágneses magrezonanciás úton megelemezünk. Az elemzés azt mutatja, hogy a termék analitikailag lényegében azonos az 1. példa szerinti termékkel. A termék szemmel láthatóan olajosabb, mint az 1. és 2. példa szerint kapott anyag.

4. példa

4-klórmetil-4-hidroxi-2-dimetilaminometil-2-tiazolin

Egy 50 ml-es lombikba beviszünk 1,2 g dimetil-amino-tioacetamidot, 1,4 g 1,3-diklór-propanont és 0,9 g nátrium-hidrogénkarbonátot és az elegyhez hozzáadunk 10 ml diklór-metánt. Az elegyet 16 óra hosszat keverjük környezeti hőmérsékleten, majd 20 ml diklór-metánt és 30 ml vizet adunk hozzá. A kétfázisú elegyet alaposan összekeverjük. Az elegy két fázisra válik szét. A vizes fázist 2×20 ml diklór-metánnal extraháljuk és a szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. Így módon 2,3 g terméket kapunk, amelyet mágneses magrezonanciás módszerrel megelemezünk, amely szerint a kapott termék lényegében az 1. példa szerinti termékkel azonos.

A következő példák a találmány szerinti eljárás második lépését mutatják be, amelynek során a hidroxi-tiazolint dehidratáljuk.

5. példa

4-klórmetil-2-dimetilaminometil-tiazol-hidroklorid

10 g 4-klórmetil-4-hidroxi-2-dimetilaminometil-2-tiazolint feloldunk 50 ml 1,2-diklór-etánban és az oldathoz hozzáadunk 8,6 g tiolin-kloridot 30 ml 1,2-diklór-etánban oldva. Az elegyet környezeti hőmérsékleten keverjük éjszakán át, majd továbbkeverjük 35° -on 35 percig, utána pedig 1 óra hosszat 50° -on. Ezután az elegyet 5° -ra hűtjük, szűrjük és a szilárd anyagot 1,2-diklór-etánnal mossuk, majd 20 ml metanol és 50 ml etil-acetát elegyében feliszapoljuk. A kapott kristályos anyagot szűrővel elkülönítjük és szárítjuk, így 6,4 g viszonylag tiszta terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja $137\text{--}140^\circ$.

A terméket analízissel azonosítjuk $\text{DMSO}-D_6$ -ban, egy 60 MHz készüléken, jellemző vonalakat δ 3,05 (s, 6H); 4,85 (s, 2H); 4,90 (s, 2H); 7,85 (s, 1H) értékeknél kaptunk.

6. példa

4-klórmetil-2-dimetilaminometil-tiazol-hidroklorid

5 g 4-klórmetil-4-hidroxi-2-dimetilaminometil-2-tiazolint hozzáadunk 25 ml 1,2-diklór-etán és 2,1 g szulfuril-klorid 10 ml diklór-etánnal készített elegyéhez. Exoterm reakció indul meg és az elegy felmelegszik 35° -ra amint a hozzáadás megindul, így az elegyet hűtjük a hozzáadás folyamán. Az elegyet ezután környezeti hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük és utána rövid időre 42° -ra melegítjük. Ekkor kétfázisú elegy képződik. Az olajos részt elkülönítjük és 10 ml metanolban feloldjuk. A metanolt vákuumban eltávolítjuk és a maradékot részlegesen oldjuk 10 ml metanolban és utána kicsapjuk 25 ml etil-acetát hozzáadásával. Az elegyet ezután hűtőben lehűtjük és a kristályokat szűrővel elkülönítjük, etil-acetáttal mossuk és vákuumban 30° -on szárítjuk, így 1,4 g kívánt terméket kapunk, amely NMR analízis szerint lényegében megegyezik az 5. példa szerinti termékkel.

7. példa

4-klórmetil-2-dimetilaminometil-tiazol-hidroklorid

1,9 g 4-klórmetil-4-hidroxi-2-dimetilaminometil-2-tiazolint és 19 ml 1,2-diklóretánt beviszünk egy 100 ml-es lombikba. Az elegyet hűtjük és hozzáadunk 1,53 g foszfor-oxikloridot 10 ml 1,2-diklóretánban oldva cseppenként. Az elegyet 30 percig keverjük 23° -on, majd 1 óra hosszat 50° -on. Ezután az elegyet lehűtjük és 25 ml vizet adunk hozzá. A rétegeket szétválasztjuk és mindkét réteget megvizsgáljuk vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel, ahogy az 1. példában leírtuk. A szerves rétegben sem terméket, sem kiindulási anyagot nem észlelünk. A vizes réteg tartalmazza az egész terméket és nem mutatható ki maradék kiindulási anyag.

8. példa

4-klórmetil-2-dimetilamino-tiazol-hidroklorid

Egy 50 ml-es lombikba beviszünk 20 ml 1,2-diklór-etánt és 2,1 g 4-klórmetil-4-hidroxi-2-dimetilaminometil-2-tiazolint. Az elegyet jeges fürdőben hűtjük és közben cseppenként hozzáadunk 0,9 g foszfor-trikloridot 10 ml 1,2-diklór-etánban oldva. A jeges fürdővel való hűtést abbahagyjuk, amikor az elegy hőmérséklete 15°-ot elér. A hőmérséklet 26°-ra emelkedik az adagolás befejeztével. Az elegyet ezután 25–26°-on keverjük 90 percig, ekkor a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat csak nyomokban jelenlévő kiindulási anyagot mutat. Az elegyet még 3 napig keverjük. Ezután szűrjük az elegyet, a szilárd anyagot 1,2-diklór-etánnal mossuk és vákuumban 50°-on szárítjuk, így 3,3 g kívánt terméket kapunk. Az NMR analízis azt mutatja, hogy a kapott termék lényegében azonos az 5. példa szerinti termékkel.

9. példa

4-klórmetil-2-dimetilaminometil-tiazol-hidroklorid

Egy 100 ml-es lombikba beviszünk 2,1 g 4-klórmetil-4-hidroxi-2-dimetilaminometil-2-tiazolint és 25 ml 1,2-diklór-etánt. Az elegyhez cseppenként hozzáadjuk 2,1 g foszfor-pentaklorid 50 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatát és közben az elegy hőmérsékletét 17–25° hőmérséklet-tartományban tartjuk. Ezután az elegyet szűrjük és a szűrőpogácsát 1,2-diklór-etánnal mossuk, majd vákuumban 50°-on szárítjuk, így 2,4 g kívánt terméket kapunk. Az NMR analízis azt mutatja, hogy a termék lényegében megegyezik az 5. példa szerint előállított vegyülettel.

A következő példák olyan kiviteli módokat mutatnak be, amelyekben a lépéseket a hidroxi-tiazolin elkülönítése nélkül vitelezzük ki.

10. példa

4-klórmetil-2-dimetilaminometil-tiazol-hidroklorid

Egy 500 ml-es lombikba beviszünk 260 ml 1,2-diklór-etánt, 52,7 g dimetilamino-tioacetamid-hidrokloridot, 48,2 g 1,3-diklór-propanont és 63 g nátrium-hidrogénkarbonátot. Az elegyet éjszakán át keverjük és utána szűrjük. A szűrőpogácsát 250 ml 1,2-diklór-etánnal mossuk, az egyesített szűrleteket 1000 ml-es lombikba adjuk és jeges fürdőben hűtjük. Az elegyhez cseppenként hozzáadunk 30,7 ml szulfuril-kloridot. Az elegyet oltó-kristályokkal beoltjuk, utána 30°-ra melegítjük és az elegyet a hozzáadás befejezése után 30 percig keverjük. Ezután az elegyet 60°-ra melegítjük és még 30 percig keverjük, majd környezeti hőmérsékletre hűtjük, utána pedig szűrjük. A szűrőpogácsát 100 ml 1,2-diklór-etánnal mossuk és száraz nitrogéngázzal fűjük. A szilárd anyagot vákuumban 45°-on szárítjuk, így 75,3 g kívánt terméket kapunk. A vékonyréteg-kromatográfiás elemzés azt mutatja, hogy a termék lényegében megegyezik az 5. példa szerint előállított vegyülettel.

11. példa

4-klórmetil-2-dimetilaminometil-tiazol-hidroklorid

Egy 3 literes edénybe beviszünk 1170 ml 1,2-diklór-etánt, 308 g dimetilaminometil-tioacetamid-hidrokloridot, 279 g 1,3-diklór-propanont és 370 g nátrium-hidrogénkarbonátot. Az elegyet 8 óra hosszat keverjük, 500 ml 1,2-diklór-etánt adunk még hozzá és az egészet még egy rövid ideig keverjük. Ezután az elegyet szűrjük, a szűrőpogácsát 670 ml 1,2-diklór-etánnal mossuk, a szűrleteket egyesítjük és jeges fürdőben hűtjük. A szűrlethez hozzáadunk 157 ml tionil-kloridot cseppenként alapos keverés közben, utána az egészet melegítjük és éjszakán át környezeti hőmérsékleten, majd 30 percig 65–70°-on keverjük. A reakcióelegyet ezt követően lehűtjük, szűrjük és a szilárd anyagot még 500 ml 1,2-diklór-etánnal mossuk, majd szárítjuk, így 427 g kívánt terméket kapunk. Az NMR analízis azt mutatja, hogy a termék lényegében megegyezik az 5. példa szerint előállított vegyülettel.

12. példa

4-klórmetil-2-dimetilaminometil-tiazol-hidroklorid

118 g dimetilamino-tioacetamid, 92,4 g nátrium-hidrogénkarbonát, 140 g 1,3-diklór-propanon és 600 ml 1,2-diklór-etán elegyét környezeti hőmérsékleten keverjük 24 óra hosszat, utána pedig szűrjük. A szűrlethez, a jeges fürdő hőmérsékletén hozzáadunk 131 g tionil-kloridot cseppenként. Ezután 100 ml további 1,2-diklór-etánt adunk az elegyhez, majd az egészet 2 óra hosszat környezeti hőmérsékleten és 1 óra hosszat visszafolyatás közben melegítjük és keverjük. Az elegyet éjszakán át hűtjük, utána környezeti hőmérsékletre melegítjük és szűrjük. A szűrőpogácsát 200 ml 1,2-diklór-etánnal mossuk és fűvással szárítjuk. A szilárd anyagot ezután éjszakán át vákuumban szárítjuk és így 202,5 g kívánt terméket kapunk, amely lényegében megegyezik az 5. példa szerint előállított vegyülettel.

13. példa

4-klórmetil-2-dimetilaminometil-tiazol-hidroklorid

Egy 1000 ml-es lombikba beviszünk 77 g dimetilamino-tioacetamid-hidrokloridot, 70 g 1,3-diklór-propanont, 92,4 g nátrium-hidrogénkarbonátot és 350 ml 1,2-diklór-etánt. Az elegyet környezeti hőmérsékleten keverjük 26 óra hosszat, majd szűrjük. A szűrőpogácsát 118 ml 1,2-diklór-etánnal mossuk, a szűrleteket egyesítjük és acetonos-jeges fürdőben hűtjük. A szűrlethez cseppenként hozzáadunk 39,5 ml tionil-kloridot 13–18° hőmérséklet-tartományban és az elegyet 20°-on keverjük 30 percig, utána pedig 50°-ra melegítjük. Ezt követően további 100 ml 1,2-diklór-etánt adunk az elegyhez és az egészet 30 percig 60°-on keverjük, utána környezeti hőmérsékletre hűtjük és hozzáadunk 82 ml ionmentesített vizet. A rétegeket szétválasztjuk, és a szerves réteget előbb 28 ml, utána pedig 14 ml ionmentesített vízzel mossuk. A vizes rétegeket egyesítjük és vékonyréteg-kromatográfiásan bizo-

nyítjuk, hogy a kívánt termék a vizes rétegekben gyűlt össze.

1. előállításmód

4-[S-(2-amino-etil)-tiometil]-2-dimetilaminometil-tiazol

A 13. példa szerint kapott oldathoz hozzáadunk 56,7 g 2-amino-etántiol-hidrokloridot. Az elegyet melegítjük és keverjük, majd desztilláljuk. A desztillációt megszüntetjük akkor, ha az edény hőmérséklete 133°-ra emelkedik, így 22 ml szerves és 115 ml vizes desztillátumot kapunk. A desztilláló lombikban visszamaradó anyaghoz hozzáadunk 100 ml ionmentesített vizet és 100 ml diklórmetánt, majd 100 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxidot cseppenként jeges fürdőben való hűtés közben. Ezután az elegyet szűrjük és a szűrőpogácsát diklórmetánnal mossuk. A szűrlet vizes rétegét kétszer extraháljuk 100–100 ml diklórmetánnal, a szerves rétegeket egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban szárazra pároljuk és így 97,7 g kívánt terméket kapunk, amely gázkromatográfiás elemzés szerint 79,8%-os tisztaságú. Az elemzéshez 180 cm-es Gas-chrom-Q oszlopot használunk, amelynek az átmérője 2 mm volt és 10% OV-210-et tartalmazott. Vivőanyagként 25 ml/perc sebességű héliumot alkalmaztunk 170°-os izotermikus hőmérsékleten.

14. példa

4-klórmetil-2-dimetilaminoetil-tiazol-hidroklorid

Egy lombikba beviszünk 150 ml 1,2-diklór-etánt, 38,5 g dimetilamino-tioacetamid-hidrokloridot, 34,9 g 1,3-diklór-propanont és 46,2 g nátrium-hidrogénkarbonátot. Az elegyet környezeti hőmérsékleten keverjük 22 óra hosszat és utána szűrjük. A szűrőpogácsát 50 ml 1,2-diklór-etánnal mossuk és az egyesített szűrleteket cseppenként hozzáadjuk 20 ml tionil-klorid 100 ml 1,2-diklór-etánnal készített oldatához. Az elegy hőmérsékletét 20–25°-on tartjuk a hozzáadás folyamán és a hozzáadás befejezése után az egészet környezeti hőmérsékleten keverjük éjszakán át. Az elegyet ezt követően 65–70°-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 30 percig. A reakcióelegyhez ezután hozzáadunk 75 ml vizet és az egészet 30 percig keverjük, majd a rétegeket szétválni hagyjuk. A szerves réteget 38 ml ionmentesített vízzel, utána pedig 18 ml ionmentesített vízzel extraháljuk. Valamennyi vizes réteget egyesítjük és megvizsgáljuk vékonyréteg-kromatográfián, amelyhez a fenti rendszert használjuk. A vizsgálat azt mutatja, hogy a vizes fázis tartalmazza a kívánt terméket.

2. előállításmód

4-[S-(2-amino-etil)-tiometil]-2-dimetilaminometil-tiazol

A 14. példa szerinti vizes fázishoz hozzáadunk 27 g 2-amino-etántiol-hidrokloridot. Az elegyet keverjük és addig melegítjük, ameddig hőmérséklete

el nem éri a 120°-ot. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten tartjuk 6 óra hosszat és utána 60°-ra engedjük lehűlni. A maradékhoz hozzáadunk 80 ml ionmentesített vizet és az elegyet környezeti hőmérsékletre engedjük lehűlni és ezen a hőmérsékleten tartjuk néhány napig. Az elegyhez ezután hozzáadunk 8 ml diklór-metánt és a pH-t 6,1-re állítjuk be 9 ml 50%-os nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával. A vizes réteget 40–40 ml diklór-metánnal kétszer extraháljuk és a vizes réteget 80 ml diklór-metánnal elegyítjük. Ezután a pH-t 12,6-ra állítjuk be 40 ml 50%-os nátrium-hidroxid-oldattal. A keletkező elegy vizes rétegét 40–40 ml diklór-metánnal kétszer extraháljuk és a két vizes réteget egyesítjük, utána szűrjük és vákuumban bepároljuk, így 31,5 g kívánt terméket kapunk, amelyről az 1. előállításmódban leírt módon analitikus úton megállapítjuk a tisztasági fokát. Eszerint a termék 74,7%-os tisztaságú.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (A) általános képletű 4-halogénmetil-tiazolok előállítására, e képletben

X jelentése bróm-, klór- vagy jódatom;

Y a dehidratáló szerből származó klór- vagy brómatom; amíg

R és R¹ egymástól függetlenül 1–3 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy valamely



általános képletű tioamidot vagy tioamidsót egy



általános képletű dihalogén-propanonnal, amelyben X¹ jelentése bróm-, klór- vagy jódatom, valamely halogénalkán-oldószert és alkálifém-hidrogénkarbonát jelenlétében reagáltatunk, a kapott (I) általános képletű hidroxi-tiazolin közbenső terméket valamely PCl₃, PBr₂, PCl₅, PBr₅, POCl₃, POBr₃, SO₂Cl₂, SOCl₂ vagy SOBr₂ képletű klór- vagy brómtartalmú dehidratáló szerrel dehidratáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (A) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R és R¹ egyaránt metilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy olyan tioamid kiindulási vegyületet használunk, amelyben R és R¹ mindegyike metilcsoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan dihalogén-propanont használunk, amelyben X és X¹ jelentése klór- vagy brómatom.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan dihalogén-propanont használunk, amelyben X és X¹ jelentése egyaránt klóratom.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a tioamidot és a dihalogén-propanont 0° és 35° közötti hőmérsékleten reagáltatjuk egymással.

