

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

60972

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 19.XI.1966 (P 117 474)

Pierwszeństwo: 10.III.1966 Wielka
Brytania

Opublikowano: 20.XI.1970

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d, 91/14

UKD

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania
2-imino-3-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-tiazolidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2-imino-3-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-tiazolidyny o wzorze 4, stosowanej jako związek pośredni do wytwarzania d l 2,3,5,6-czterowodoru-6-fenylimidazo-(2,1-b)-tiazolu, czynnego związku przeciw robaczycy.

Z holenderskiego opisu patentowego nr 74 694 znany jest sposób wytwarzania 2-imino-3,4-dwumetylo-5-fenylotiazolidyny o wzorze 1 przez cyklizację chlorowodoru 1-chlorowco-1-fenilo-2-metyloamino-propanu z solą kwasu tiocyjanowego, w środowisku obojętnym lub zasadowym. Również z publikacji Elderfielda „Heterocyclic Compounds” (Wiley, 1957), tom V, str. 685 znany jest sposób wytwarzania 2-amino-5-fenylotiazolidyny o wzorze 2 i 2-imino-5-fenylotiazolidyny o wzorze 3 przez poddanie reakcji chlorowodoru 2-chloro-1-fenyletyloaminy lub chlorowodoru 2-chloro-2-fenyletyloaminy z tiocyjankiem potasu.

Wymienionymi sposobami otrzymuje się związki, w których rodnik fenylowy połączony jest z atomem węgla w pierścieniu tiazolidyny lub tiazolidyny.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się natomiast związki nie zawierający rodnika fenylowego przyłączonego do atomu węgla w pierścieniu tiazolidyny.

Sposobem według wynalazku 2-imino-3-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-tiazolidynę o wzorze 4, wytwarza się przez poddanie reakcji tiomocznika lub kwasu tiocyjanowego z solą amoniową o wzorze $C_6H_5 \cdot$

2

$CH(OH) \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot X \cdot HX$, w którym X oznacza atom chlorowca korzystnie chloru lub bromu lub rodnik p-toluenosulfonyloksyowy i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w addycyjną sól z kwasami.

Reakcję prowadzi się w roztworze rozpuszczalnika lub rozpuszczalnika, np. izopropanolu lub n-butanolu, przy czym można reakcję przyspieszyć lub zakończyć przez ogrzewanie.

Jako addycyjne sole z kwasami mogą występować różne sole kwasów nieorganicznych lub organicznych, przy czym szczególnie korzystną jest sól kwasu p-toluenosulfonowego, ze względu na szczególną przydatność do wytwarzania d l 2,3,5,6-czterowodoru-6-fenylimidazo-(2,1-b)-tiazolu.

Sól amoniową o wzorze $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot X \cdot HX$, w którym X ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się in situ przez poddanie reakcji N-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-azyrydyny z kwasem chlorowcowodorowym lub p-toluenosulfonylowym lub przez poddanie reakcji w środowisku rozpuszczalnika w równoważnych ilościach molowych bromku N-(2-bromoetylo)-N-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-amoniowego, tiomocznika i kwasu p-toluenosulfonowego.

Kwas tiocyjanowy może być wytwarzany in situ przez wprowadzenie tiocyjanianu metalu alkalicznego, np. tiocyjanianu potasowego lub sodowego, do kwasu środowiska reakcji, np. do środowiska pow-

stałego w wyniku wytwarzania in situ soli amoniowej, przy użyciu nadmiaru kwasu.

Proces prowadzi się w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. izopropanolu lub n-butanolu, w temperaturze otoczenia lub z zastosowaniem ogrzewania w celu przyspieszenia lub zakończenia reakcji.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu, przy czym części oznaczają części wagowe.

Przykład I. Roztwór 2,77 części bromku N-(2-bromoetylo)-N-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-amoniowego i 0,65 części tiomocznika w 20 częściach n-butanolu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym ochładza i mieszając dodaje 1,47 części kwasu p-toluenosulfonowego. Uzyskaną mieszaninę odsącza się i stały osad przemywa 20 częściami acetonu a następnie suszy, otrzymując p-toluenosulfonian 2-imino-3-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-tiazolidyny o temperaturze topnienia 242–244°C i widmie absorpcyjnym w pasmach max 3350, 3060, 1680 i 1635 cm⁻¹.

Stosowany jako substancja wyjściowa bromek N-(2-bromoetylo)-N-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-amoniowy wytwarza się w następujący sposób:

Do 4,5 części 48–50% bromowodoru w roztworze wodnym wprowadza się 1,63 części N-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-azyrydyny, z taką szybkością aby utrzymać temperaturę mieszaniny poniżej 40°C. Po upływie 1 godziny od zakończenia tej czynności dodaje się 10,5 części roztworu wodnego 48–50% kwasu bromowodorowego, po czym miesza do całkowitego wytrącenia osadu i odsącza się. Po wypłukaniu osadu 8 częściami acetonu i wysuszeniu, otrzymuje się bromek N-(2-bromoetylo)-N-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-amoniowy o temperaturze topnienia 148–150°C i widmie absorpcyjnym w pasmach max 3130, 3050 i 1560 cm⁻¹.

Przykład II. Roztwór 6,52 części N-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-azyrydyny w 30 częściach n-butanolu wprowadza się w ciągu 15 minut do mieszanego roztworu 15,6 części jednowodnego kwasu p-toluenosulfonowego w 30 częściach n-butanolu. Po zakończeniu tej czynności do otrzymanego roztworu zawierającego p-toluenosulfonian N-(2-p-toluenosul-

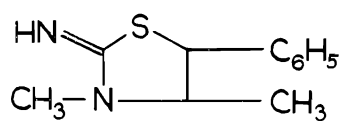
fonylooksyetylo)-N-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-amoniowy dodaje się 3,04 części tiomocznika, ogrzewa w temperaturze wrzenia, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 24 godzin, po czym chłodzi, odsącza i osad przemywa się 30 częściami izopropanolu. Odsączony osad miesza się w ciągu 15 minut z 40 częściami wody i odsącza, otrzymując p-toluenosulfonian 2-imino-3-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-tiazolidyny.

Przykład III. Do roztworu 3,9 części jednowodnego kwasu p-toluenosulfonowego w 15 częściach izopropanolu wprowadza się w ciągu 15 minut roztwór 1,63 części N-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-azyrydyny w 8 częściach izopropanolu i ogrzewa w temperaturze wrzenia, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 30 minut. Do otrzymanego roztworu, zawierającego p-toluenosulfonian N-(2-p-toluenosulfonylooksyetylo)-N-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-amoniowy dodaje się 0,97 części tiocyjanianu potasowego i ogrzewa w temperaturze wrzenia, pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Po ochłodzeniu i odsączeniu mieszaniny oraz wypłukaniu osadu 8 częściami wody, otrzymuje się p-toluenosulfonian 2-imino-3-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-tiazolidyny.

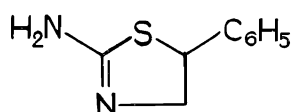
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2-imino-3-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-tiazolidyny o wzorze 4, **znamienny tym**, że tiomocznik lub kwas tiocyjanowy poddaje się reakcji z solą amoniową o wzorze ogólnym $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2X \cdot HX$, w którym X oznacza atom chlorowca lub rodnik p-toluenosulfonyloksylowy i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w addycyjną sól kwasową.

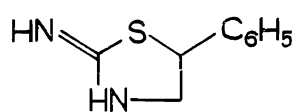
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania p-toluenosulfonianu 2-imino-3-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-tiazolidyny, poddaje się reakcji w środowisku rozpuszczalnika, w równoważnych ilościach molowych, bromek N-(2-bromoetylo)-N-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-amoniowy, tiomocznik i kwas p-toluenosulfonowy lub N-(2-hydroksy-2-fenyletylo)-azyrydynę z kwasem p-toluenosulfonowym, a następnie z tiomocznikiem lub z tiocyjanianem potasowym.



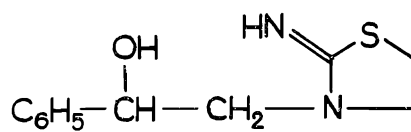
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4