

Warszawa, 11 lutego 1939 r.

2

URZĄD PATENTOWY



607 d 91/32

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 27720.

Kl. 12 p. 4.

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft
(Frankfurt n. M., Niemcy).

Sposób wytwarzania 4-alkylo-5-oksyalkylotiazolów.

Zgłoszono 25 września 1936 r.

Udzielono 12 grudnia 1938 r.

Wykryto, że otrzymuje się 4 - alkylo - 5 - oksyalkylotiazole, jeśli ketony, zawierające w położeniu α względem grupy ketonowej odpowiedni do wymiany podstawnik, np. atom chlorowca związany z atomem węgla, w których ten atom węgla jest podstawiony jednocześnie resztą alkylową, zawierającą grupę wodorotlenową albo grupę, nadającą się do przemiany w grupę wodorotlenową, będzie się wprowadzało znanymi metodami w reakcję z solami kwasu rodanowego, a otrzymane początkowo ketorodanki będzie się kondensowało działając mocnymi kwasami na odpowiednie związki 2 - oksytiazolowe, podstawione w położeniu 5 powyżej wspomnianą resztą alkylową, i jeśli następnie grupę wodorotlenową w położeniu 2 przemieni się działaniem

haloidku fosforowego na chlorowiec i ten chlorowiec zastąpi za pomocą środka redukującego wodorem, przy czym jeżeli grupa alkylowa, znajdująca się w położeniu 5 utworzonego związku tiazolowego, posiada podstawnik, który można przeprowadzić w grupę wodorotlenową, podstawnik ten przeprowadza się znanymi metodami w grupę wodorotlenową. Odpowiednimi ketonami opisanego powyżej typu są np. 1 - oksy - 2 - chlorowco - 3 - oksobutany albo odpowiednie estry, np. estry z kwasami chlorowcowodorowymi albo kwasami organicznymi takimi, jak kwas octowy albo benzoowy. Można również stosować homologi wymienionych związków, w których grupa okso- i atom chlorowca albo inny dający się wymienić podstawnik znajdują się w

położeniach sąsiadujących ze sobą. W razie zastosowania związków, w których grupa wodorotlenowa jest zestryfikowana, resztę kwasową odszczepia się po zakończeniu przemiany w tiazol.

Zamiast związków wodorotlenowych i ich pochodnych można również stosować, jako materiały wyjściowe, związki zawierające zamiast grupy wodorotlenowej grupę karboksylową, ewentualnie zestryfikowaną grupę karboksylową, albo grupę aminową. Do kondensacji z solami kwasu rodanowego można stosować np. estry kwasu 3 - chlorowco - 4 - oksopentanokarbonowego albo ich homologi i estry kwasu 2 - - oksy - 4 - alkylotiazolo - (5) - alkylokarbonowego, otrzymywane przez traktowanie powstających najpierw związków rodanowych mocnymi kwasami, można przeprowadzać w 4 - alkyl - 5 - oksyalkylotiazole zastępując w wyżej podany sposób grupę wodorotlenową, znajdującą się w położeniu 2, wodorem i przeprowadzając grupę estrową kwasu alkylokarbonowego za pomocą redukcji w grupę oksyalkylową, albo najpierw działaniem amoniaku lub hydrazyny — w amid względnie w hydrazyd kwasu alkylokarbonowego, a następnie przekształcając grupę tę metodą Hofmanna lub Curtiusa w grupę aminoalkylową i przemieniając wreszcie tę ostatnio wymienioną grupę działaniem kwasu azotawego na grupę oksyalkylową.

Kondensację opisanego powyżej szczególnie związku ketonowego z solami kwasu rodanowego na tiazole przeprowadza się łatwo w obecności rozpuszczalnika albo rozcieńczalnika takiego, jak woda, alkohol lub aceton, z zastosowaniem soli potasowcowych albo wapniowcowych kwasu rodanowego. Ketorodanki, powstające początkowo przy opisanej powyżej reakcji z wydzielaniem haloidku metalu, kondensuje się wewnątrzcząsteczkowo na tiazole przez traktowanie mocnymi kwasami takimi, jak

kwasy chlorowcowodorowe i kwas siarkowy.

Przykład I. 144 g octanu aceto-propolu (patrz „Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft” t. 22, str. 1196) rozpuszcza się w 300 cm³ eteru absolutnego i do tego roztworu oziębiając go wkrapla się 160 g bromu. Po skończonym bromowaniu przemywa się roztwór eterowy wodą, oziębiając lodem, oraz roztworem węglanu sodowego, po czym suszy się nad chlorkiem wapnia i odpędza eter w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w 100 cm³ alkoholu z 200 g rodanku barowego w ciągu 24 godzin. Reakcja zachodzi podczas ogrzewania. Po dodaniu wody, aż do rozpuszczenia wydzielonego bromku barowego, mieszaninę reakcyjną wyciąga się eterem, przemywa wodą i odparowuje eter. Pozostałość rozpuszcza się w 100 cm³ lodowatego kwasu octowego i do roztworu tego dodaje się 5 cm³ stężonego kwasu siarkowego oraz ogrzewa w ciągu 2 godzin do 90 — 100°C. Wówczas ciecz reakcyjną wylewa się do wody oziębionej lodem, zobojętnia się oziębiając zasadami, np. ługiem sodowym, i wytworzony tiazol wyciąga się eterem. Podczas stężania i oziębiania roztworu eterowego wydzieli się 2 - oksy - 4 - metylo - 5 - acetoooksyetylotiazol w postaci kryształów. Topnieje on w temperaturze 87°C.

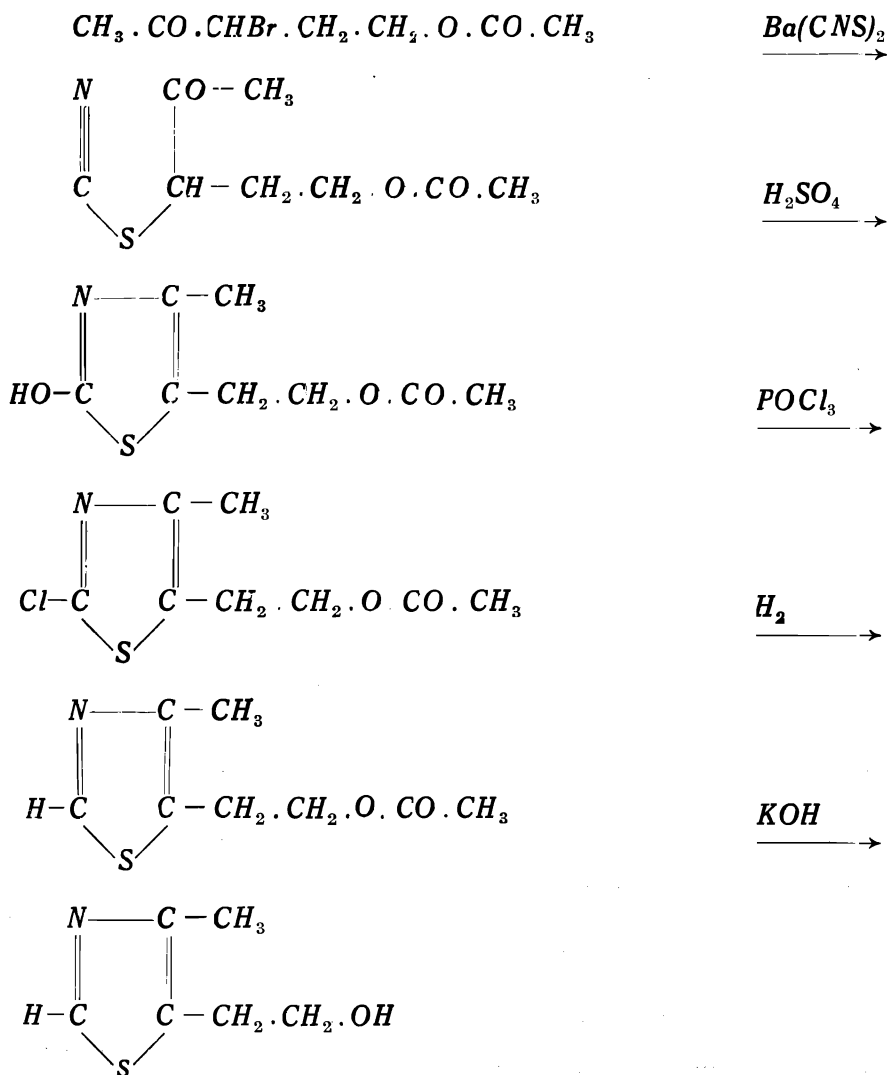
20,1 części wagowych 2 - oksy - 4 - metylo - 5 - acetooksyetylotiazolu gotuje się w ciągu 2 godzin ze 100 częściami wagowymi tlenochlorku fosforu. Nadmiar tlenochlorku fosforu usuwa się za pomocą destylacji w próżni, a pozostałość zadaje się zimną wodą i węglanem sodowym. Następnie mieszaninę reakcyjną wyciąga się eterem, roztwór eterowy suszy się nad chlorkiem wapnia, po czym destyluje się go. Otrzymuje się 2 - chloro - 4 - metylo - 5 - acetooksyetylotiazol w postaci bezbarwnego oleju, wrzącego w temperaturze 104°C pod ciśnieniem 0,2 mm.

4 części wagowe tego produktu rozpuszcza się w 15 częściach wagowych lodowatego kwasu octowego w temperaturze 60°C i redukuje 5 częściami wagowymi pyłku cynkowego, wprowadzanego małymi porcjami. Po skończonej reakcji masę reakcyjną rozcieńcza się wodą, oziębiając zobojętnia się węglanem sodu i oddziela się 4 - metylo - 5 - acetooksyetylotiazol przez wyciąganie eterem i odparowanie rozpuszczalnika. Pikrynian otrzymanego związku topnieje w temperaturze 133°C.

W celu odszczepienia grupy acetylowej gotuje się 4 - metylo - 5 - acetooksyetylo-

tiazol w ciągu godziny w alkoholowym łożu potasowym, odpędza się alkohol za pomocą pary wodnej i wyciąga pozostałość eterem. Po wysuszeniu nad węglanem potasowym odpędza się rozpuszczalnik i oczyszcza surową zasadę za pomocą destylacji. Otrzymany 4 - metylo - 5 - oksy - etylotiazol jest bezbarwnym olejem gęstym, wrzącym w temperaturze 135°C pod ciśnieniem 7 mm. Jego pikrynian tworzy długie igły o punkcie topnienia 164°C.

Reakcje opisane powyżej można przedstawić za pomocą wzorów następujących;



Przykład II. 158 g estru γ - aceto-
masłowego (patrz Helv. Chim. Acta tom II,
rok 1919, str. 152) bromuje się, jak opisa-
no w przykładzie I, za pomocą 160 g bro-
mu w 300 cm³ eteru absolutnego i za po-
mocą 200 g rodanku barowego prze-
kształca w surowy ester rodano - γ - ace-
tomasłowy. Zamknięcie pierścienia tiazol-
owego skutecznia się podczas dwugodzin-
nego ogrzewania estru powyższego z około
10% -owym alkoholowym roztworem kwasu
siarkowego.

40 części wagowych estru etylowego
kwasu 2 - oksy - 4 - metylo - tiazolylo - 5 -
- propionowego gotuje się w ciągu 2 go-
dzin pod chłodnicą zwrotną ze 160 g tleno-
chlorku fosforu. Po odparowaniu w próż-
ni nadmiaru tlenochlorku fosforu pozosta-
łość traktuje się zimną wodą i węglanem
sodowym oziębiając i oczyszcza się wydzie-
lony ester etylowy kwasu 2 - chloro - 4 -
- metylo - tiazolylo - 5 - propionowego za
pomocą destylacji. Związek ten wrze w
temperaturze 148 — 150°C pod ciśnieniem
7 mm.

Atom chloru w położeniu 2 zastępuje
się wodorem przez traktowanie pyłkiem
cynkowym i lodowatym kwasem octowym,
jak opisano w przykładzie I. Tak otrzyma-
ny ester etylowy kwasu 4 - metylo - tiazol-
ylo - 5 - propionowego wrze w temperatu-
rze 130 — 132°C pod ciśnieniem 7 mm.

19,9 części wagowych tego produktu
ogrzewa się w ciągu 12 godzin w tempera-
turze 120 — 130°C w autoklawie z 250 cm³
nasyconego w 0°C roztworu amoniaku w
alkoholu metylowym. Po oziębieniu alkohol
metylowy odparowuje się. Pozostałość po
roztarciu z eterem stanowi krystaliczną
masę. Otrzymuje się bezbarwne kryształy
amidu kwasu 4 - metylo - tiazolylo - (5) -
- propionowego, które topnieją w tempera-
turze 96°C po przekrystalizowaniu z mie-
szaniny alkoholu i eteru.

7,7 części wagowych tego związku
proszkuje się miało i zrasza zimnym roz-

tworem 7,3 części wagowych bromu w 100
częściach wagowych 2,5-normalnego wod-
nego roztworu wodorotlenku potasowe-
go i całą tę masę miesza się, aż do cał-
kowitego rozpuszczenia. Następnie dodaje
się 15 części wagowych wodorotlenku pota-
su i ogrzewa do 90 — 100°C w ciągu 2 go-
dzin. Powstały roztwór nasyci się węgla-
nem potasu i kilkakrotnie wyciąga się eterem.
Po wysuszeniu nad wyprażonym wę-
glańcem potasu odparowuje się rozpuszczal-
nik i pozostałość destyluje się. Otrzymany
4 - metylo - 5 - aminoetylotiazol wrze w
temperaturze 103°C pod ciśnieniem 7 mm.
Jego chlorowodorek tworzy bezbarwne i-
gły topniejące w temperaturze 246°C; je-
go pikrynian topnieje w temperaturze
227°C.

Ten sam związek można otrzymać, je-
śli będzie ogrzewało się do wrzenia w cią-
gu 3 godzin ester etylowy kwasu 4 - mety-
lo - tiazolylo - 5 - propionowego w roztwo-
rze alkoholowym z nadmiarem wodzianu
hydrazyny, następnie odpędzi alkohol oraz
hydrazynę i doda do roztworu wytworzo-
nego surowego hydrazidu kwasu 4 - mety-
lo - tiazolylo - 5 - propionowego w 20% -
owym kwasie solnym przy oziębianiu wyli-
czoną ilość azotynu sodowego, po czym
rozszczenia się azyd przez dwugodzinne
ogrzewanie do 90 — 100°C. Z wydziele-
niem azotu powstaje 4 - metylo - 5 - ami-
noetylotiazol, który można wyosobnić z
mieszaniny reakcyjnej za pomocą stałego
wodorotlenku potasowego, dodanego w
nadmiarze.

14,3 części wagowych 4 - metylo - 5 -
- aminoetylotiazolu rozpuszcza się w 120
częściach wagowych 15-normalnego kwa-
su siarkowego i dodaje na zimno stężony
roztwór 7,5 części wagowych azotynu so-
dowego. Masę reakcyjną pozostawia się w
spokoju przez kilkanaście godzin, a na-
stępnie nasyci się węglanem potasu i wy-
tworzony 4 - metylo - 5 - oksyetylotiazol
wyciąga się eterem. Właściwości tego

związku są takie same, jak podano w przykładzie I.

Przykład III. 223 części wagowe estru etylowego kwasu β - bromo - lewulinowego (patrz „Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft” tom 17, str. 2285) i 200 części wagowych rodanku baru rozpuszcza się w ciągu 15 godzin w 100 częściach wagowych alkoholu. Do masy reakcyjnej dodaje się wody i wyciąga się eterem. Po odparowaniu eteru pozostaje ester etylowy kwasu β - rodanolewulinowego. 83 części wagowe tego związku wkrapla się do wrzącego roztworu 30 części wagowych stężonego kwasu siarkowego w 300 częściach wagowych alkoholu i ogrzewa do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie alkohol oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje się wody oraz węglanu sodowego i wydzielony ester etylowy kwasu 2 - oksy - 4 - metylotiazolylo - 5 - octowego odsacza się. Topnieje on w temperaturze 97°C.

8 części wagowych tego estru gotuje się w ciągu 2 godzin z 40 częściami wagowymi tlenochloru fosforu i przekształca w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymuje się ester etylowy kwasu 2 - chloro - 4 - metylotiazolylo - 5 - octowego, który wrze w temperaturze 132°C pod ciśnieniem 8 mm. Przez redukcję pyłkiem cynkowym, jak opisano w przykładzie I, albo wodorem w obecności palladu otrzymuje się ester etylowy kwasu 4 - metylotiazolo - 5 - octowego w postaci oleju, wrzącego w temperaturze 123°C pod ciśnieniem 8 mm.

W celu zredukowania grupy estrowej w estrze etylowym kwasu 4 - metylo - 5 - octowego rozpuszcza się 9,3 części wagowych tego związku w 150 częściach wagowych wrzącego alkoholu absolutnego i redukuje się przez dodanie 10 części wagowych sodu metalicznego. Po odpędzeniu alkoholu za pomocą pary wodnej wyciąga się 4 - metylo - 5 - oksyetylotiazol eterem

i oczyszcza się, jak opisano w przykładzie I.

Przykład IV. 206 g benzoesanu aceto-propanolu (wytwarzanego przez działanie chlorku benzoylowego na acetopropanol w obecności pirydyny; punkt wrzenia 167 — 168°C pod ciśnieniem 3 mm) rozpuszcza się w 600 cm³ eteru i do roztworu tego dodaje się stopniowo 160 g bromu w temperaturze 0 — 5°C. Wytworzony roztwór eterowy przemycza się wodą i oddestylowuje eter pod ciśnieniem zmniejszonym. Pozostałość miesza się w ciągu 15 godzin w temperaturze 30°C w 200 cm³ alkoholu ze 120 g rodanku potasowego. Do masy reakcyjnej dodaje się wody i wyciąga eterem. Po odparowaniu eteru pozostałość wkrapla się w temperaturze 30 — 35°C do 100 cm³ stężonego kwasu siarkowego, roztwór w kwasie siarkowym wylewa się na lód i wyciąga eterem. Stężając ten roztwór otrzymuje się 2 - oksy - 4 - metylo - 5 - benzoylooksyetylotiazol w postaci kryształów. Po przekryształizowaniu z alkoholu otrzymuje się bezbarwne kryształy topniejące w temperaturze 148°C.

Ten sam związek otrzymuje się stosując zamiast 120 g rodanku potasowego 130 g rodanku wapniowego i postępując w taki sam sposób.

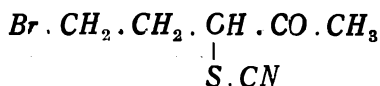
15 g tego związku ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu pół godziny z 40 g tlenochloru fosforu. Nadmiar tlenochloru fosforu usuwa się przez destylację, a do pozostałości oziębiając dodaje się wody i amoniaku. Wydziela się 2 - chloro - 4 - metylo - 5 - benzoylooksyetylotiazol w postaci jasnego oleju. Olej ten rozpuszcza się w eterze, po czym eter odparowuje się. Pozostałość ogrzewa się do 80°C w 30 g lodowatego kwasu octowego i stopniowo dodaje się 10 g pyłku cynkowego. Następnie masę reakcyjną ogrzewa się jeszcze w ciągu pół godziny do temperatury 80 — 90°C, rozcieńcza wodą i zobojętnia w temperaturze 0°C ługiem sodo-

wym. Przez wstrząsanie z eterem wyciąga się 4 - metylo - 5 - benzoylooksyetylotiazol, którego pikrynian topnieje w temperaturze 189°C.

Aby odszczepić resztę benzoylową, gotuje się wspomniany powyżej produkt w ciągu godziny do wrzenia z alkoholowym ługiem potasowym, odpędza się alkohol przez destylację z parą wodną i wydziela z nasyconego roztworu 4 - metylo - 5 - oksyetylotiazol za pomocą węglanu potasowego, jak opisano w przykładzie I. Wykazuje on takie same właściwości, jak produkt według przykładu I.

Przykład V. Do 58 g bromopropylometyloketonu (patrz „Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft“, tom 22, 1899, str. 1206) w 200 cm³ eteru dodaje się w temperaturze 0°C stopniowo 57 g bromu, następnie roztwór eterowy uwalnia się od kwasu bromowodorowego przez przemycie wodą oraz węglanem sodowym i suszy nad chlorkiem wapnia. Po odparowaniu eteru otrzymuje się metylo - 1,3 - dwubromopropylometyloketon w postaci oleju, wrzącego w temperaturze 85°C pod ciśnieniem 5 mm.

81 g tego produktu miesza się w ciągu 12 godzin z 60 g rodanku ołowiu. Produkt reakcji wyciąga się eterem, przemywa wodą i osusza nad chlorkiem wapnia. Po odparowaniu eteru otrzymuje się, jako pozostałość, surowy 1 - bromo - 3 - rodano - 4 - ketopentan w postaci czerwonego oleju. Ma on wzór następujący:



Ten sam produkt otrzymuje się stosując zamiast rodanku ołowiu około 22 g kwasu rodanowego z dodatkiem równoważnej ilości zasady takiej, jak wodorotlenek baru, amoniak, trójetylo - amina itd., i przeprowadzając reakcję poza tym w sposób opisany powyżej.

Związek ten można również otrzymać stosując w odpowiedniej ilości jako materiał wyjściowy 1 - bromo - 3 - jodo - 4 - oksopentan, który można wytworzyć z metylo - 1,3 - dwubromopropylometonu i częściowej ilości jodku sodowego w acetonie w temperaturze pokojowej.

63 g tego związku wkrapla się w temperaturze 10 — 20°C do 100 g stężonego kwasu siarkowego. Powstały roztwór wylewa się do 200 g lodu, wytworzony osad odsysa i przemywa wodą. Surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację z dużej ilości eteru. Otrzymuje się w ten sposób 2 - oksy - 4 - metylo - 5 - (β - bromoetylo -) - tiazol w postaci bezbarwnych kryształków topniejących w temperaturze 170°C.

5 g tego związku ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin z 5 g bezwodnego octanu potasowego i 20 cm³ lodowatego kwasu octowego. Masę reakcyjną rozcieńcza się wodą, nasycą roztwór węglanem potasu i wyciąga się eterem. Roztwór eterowy mocno się zagęszcza i oziębia. Wydziela się wówczas 2 - oksy - 4 - metylo - 5 - acetooksyetylotiazol w postaci bezbarwnych kryształów topniejących w temperaturze 86°C. Jest on taki sam, jak produkt pośredni, opisany w przykładzie I; poddaje się go obróbce ostatecznej w sposób opisany w tym przykładzie.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania 4 - alkylo - 5 - oksyalkylo - tiazolów, znamienny tym, że ketony, zawierające w położeniu α względem grupy ketonowej podstawnik, np. atom chlorowca, związany z atomem węgla, w których ten atom węgla jest jednocześnie podstawiony resztą alkylową zawierającą grupę wodorotlenową, albo grupę nadającą się do przemiany w grupę wodorotlenową, wprowadza się w reakcję z solami kwasu rodanowego, a otrzymane najpierw

związki rodanowe ketonów wyjściowych przekształca się działając mocnymi kwasami na odpowiednie 2 - oksytiazole, zawierające w położeniu 5 wspomnianą resztę alkylową, i następnie znajdującą się w położeniu 2 grupę wodorotlenową przemienia najpierw działaniem haloidku fosforowego na chlorowiec, który działaniem środka redukującego zastępuje się wodorem, przy czym jeżeli grupa alkylowa, znajdującą się w położeniu 5 tiazolu, zawiera podstawnik

nadający się do przemiany w grupę wodorotlenową, podstawnik ten przeprowadza się za pomocą zwykłych metod w grupę wodorotlenową.

I. G. Farbenindustrie
Aktiengesellschaft.
Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.