



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.01.75 (P. 177524)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 14.02.76

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1979

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.²
C07D 333/52

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: American Cyanamid Company, Wayne (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cykloalkano (b) tienylomocznika

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych cykloalkano (b) tienylomocznika o ogólnym wzorze 1, w którym M i U są jednakowe lub różne i oznaczają dwuwartościową grupę o wzorach $>C=O$, $>CHOH$ lub $>CH_2$, a A oznacza grupę $-N/R_1-C/=X-NHR_2$, która jest przyłączona do związku o wzorze 1 w pozycji 4,5 lub 7 i w której X oznacza atom tlenu siarki, R_1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a R_2 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—12 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, grupę alilową, metallilową, 2-butenylową, 2-propynylową, hydroksylową, alkoksyłową o 1—6 atomach węgla, alililoksyłową, metalliloksyłową, 2-butenyloksylową, metoksymetylową, fenoksyłową, grupę o wzorze $(-CH_2-CH_2-OH)_n$, $(-CH_2-CH_2-O-CH_2)_n$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_1)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CO_2R_1$, $-NH-CO_2R_1$, $-C/=O/R_1$, $-C/=O/CCl_3$, grupę o wzorach 2—9 lub grupę o wzorze 10, w której $n=0, 1$ lub 2 i gdy $n=0$, to Q oznacza atom wodoru, grupę 4-chlorową, 3,4-metylenodwuoksyłową, 2/3 lub 4-metoksyłową, 4-etoksyłową, 4-butoksyłową, 4-metylotiolową, 2,4-dwumetylową, 2,4-dwumetoksyłową, 2,4-dwuchlorową, 4-nitrową lub 2-metylo-4-bromową, gdy $n=1$ to Q oznacza atom wodoru, grupę 4-chlorową, 4-metoksyłową lub 3,4-metylenodwuoksyłową, a gdy $n=2$, to Q oznacza atom wodoru.

2

Sposobem według wynalazku wytwarza się związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie, przez reakcję związku o wzorze 11, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze R_2NCX , w którym X oznacza atom tlenu lub siarki, a R_2 ma wyżej podane znaczenie, stosowanym w ilości około 1 do około 1,5 równoważnika molowego, w organicznym rozpuszczalniku obojętnym względem reagentów, w temperaturze od około 0 do około 100°C w czasie wystarczającym do przebiegu reakcji przyłączenia i przy pH mieszaniny reakcyjnej wynoszącym 5—7. Pochodne cykloalkano(b)tienylomocznika mogą występować w postaci izomerów cis i trans oraz mieszanin racemicznych lub optycznie czynnych izomerów. Szczególnie użytecznymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są związki o wzorze 13, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki oraz o wzorze 15, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki.

W przypadku wytwarzania związku o ogólnym wzorze 13, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki, związek o wzorze 14 poddaje się reakcji z równomolową ilością do 50% molowego nadmiaru wodnego roztworu cyjanianu lub tiocyjanianu sodowego lub potasowego o pH 5—7 w temperaturze 10—80°C oraz wydziela się uzyskany produkt. W przypadku wytwarzania związku o ogólnym wzorze 15, w którym X oznacza atom

tlenu lub siarki, związek o ogólnym wzorze 16 poddaje się reakcji z równomolową ilością do 50%-molowego nadmiaru wodnego roztworu cyjanianu lub tiocyjanianu sodowego lub potasowego o pH 5—7 w temperaturze 10—80°C oraz wy-
dziela się uzyskany produkt.

W sposobie według wynalazku stosuje się w przybliżeniu równomolowe ilości izocyjanianu lub izotiocyjanianu oraz aminy lub kwaśnej soli aminy. Korzystne jest jednak zazwyczaj stosowanie 5 do 50%-owego nadmiaru izocyjanianu lub izotiocyjanianu, w którym pierścień cykloalkanowy nie zawiera grupy hydroksylowej. Reakcję tę prowadzi się pod ciśnieniem atmosferycznym lub wyższym w temperaturze 0—100°C, korzystnie pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze 0—70°C, w obecności organicznego rozpuszczalnika.

Odpowiednimi rozpuszczalnikami organicznymi stosowanymi w sposobie według wynalazku są rozpuszczalniki aprotone, takie jak benzen, toluen i ksylen, chlorowane węglowodory, takie jak chlorek metylenu, chloroform, i dwuchloroetan, etery, takie jak tetrahydrofuran, eter etylowy, dwumetoksyetan, eter dwumetylowy glikolu dwuetylowego lub dioksan, niższe kationy alkilowe o 1—4 atomach węgla, takie jak aceton, metyloetyloketon, metylobutyloketon i metyloizobutyloketon lub mieszaniny takich rozpuszczalników.

W przypadku przeprowadzenia reakcji przy użyciu kwaśnej soli addycyjnej cykloalkano(b)tiiofenaminy, pożądane jest wprowadzenie do mieszaniny reakcyjnej akceptora kwasu. Odpowiednimi akceptorami kwasu są: trójalkilaminy, takie jak trójetylamina, trójmetyloamina, pirydyna itp., węglany metali alkalicznych, jak węglan sodowy i potasowy, węglany metali ziem alkalicznych, takie jak węglan wapniowy oraz silne zasadowe żywice jonowymiennne oraz wodne roztwory ługu w układzie dwufazowym, to jest łącznie z nie mieszającym się rozpuszczalnikiem węglowodorowym, takim jak benzen lub toluen albo chlorowanym węglowodorem, takim jak chloroform lub dwuchloroetan.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki znajdują zastosowanie jako środki przyspieszające wzrost zwierząt, takich jak drób, zwierzęta hodowlane i zwierzęta hodowane na futra, przy czym zastosowanie tych związków daje dodatkową korzyść w postaci zwiększenia przerobu karmy przez te zwierzęta. Użyty tu termin przerób karmy oznacza stosunek jednostki wagowej karmy na jednostkę wagową przyrostu wagi i ulepszenia przerobu karmy oznacza zwiększenie przyrostu wagi na daną jednostkę zużytej karmy.

W praktyce, przyspieszającą wzrost ilość pochodnej cykloalkano(b)tienylomocznika lub optycznie czynnej izomeru podaje się żywionym zwierzętom zazwyczaj w/lub z karmą zwierzęcą. Związek ten można również jednak podawać w postaci podskórnych wszczepów lub wstrzykuje zwierzętom parenteralnie. Kurczakom, indykom, owcom, bydłu, kozom itp. zwierzętom podaje się zazwyczaj około 0,0001 do 0,08% wagowych, korzystnie 0,001 do 0,04% wagowych wytwarzanej spo-

sobem według wynalazku pochodnej mocznika w przeliczeniu na masę karmy. Dawka ta zazwyczaj skutecznie zwiększa szybkość wzrostu i polepsza przerób karmy. Przy podawaniu tym zwierzętom związku w postaci paranteralnych zastrzyków lub podskórnych wszczepów stosuje się zazwyczaj dawkę około 0,001 mg do 0,2 mg, korzystnie 0,005 mg do 0,10 mg aktywnego związku na kilogram ciężaru ciała na dzień, co powoduje pożądane zwiększenie przyrostu wagi i wzmacnia przerób karmy.

W testach przeprowadzonych z jednodniowymi kurczakami stwierdzono, że podanie 1 ppm do 9 ppm 4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylomocznika w karmie kurczaków zwiększa o 3,3 do 6,6% przyrost wagi w stosunku do grupy kurczaków kontrolnych, którym nie podano tego związku oraz podobnie wywołuje zwiększenie przerobu karmy o 2,7 do 4,7%.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki znajdują również zastosowanie jako środki chwastobójcze. Zwalczają one skutecznie niepożądane chwasty szerokolistne i trawiaste przez wprowadzenie związku do gleby zawierającej nasiona tych chwastów lub wprowadzenie go na ulistnienie takich roślin. Do skutecznego zwalczania niepożądanych roślin wystarcza zazwyczaj dawka około 5,60 kg/ha do 16,8 kg/ha, korzystnie 9 kg/ha—11,2 kg/ha aktywnego związku.

Niniejszy wynalazek dokładniej ilustrują przedstawione poniżej reprezentatywne przykłady otrzymywania, jak również testowania typowych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku.

Przykład I. Otrzymywanie 1-metylo-3-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienilo)]mocznika.

Mieszaninę 1,89 g to jest 0,01 mola chlorowodoru 4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tiiofeno-4-)aminy w 20 ml suchego benzenu miesza się i kolejno dodaje się 1,05 g, to jest 0,01 mola trójetylaminy i 1,7 ml (z nadmiarem) izocyjanianu metylu. Po dodaniu tego ostatniego składnika temperatura zwiększa się zgodnie z przebiegiem egzotermicznej reakcji i mieszanina staje się bardzo kleista. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze 45°C i po oziębieniu do temperatury pokojowej osad zbiera się i starannie przemywa benzenem oraz wodą. Po wysuszeniu otrzymuje się 1,7 g, to jest z wydajnością 81% produktu o temperaturze topnienia 181—186°C. Po krystalizacji z acetonu otrzymuje się 1,23 g produktu o temperaturze topnienia 187,5—189°C. Wychoząc z 0,05 mola substratu otrzymuje się 9,15 g to jest z wydajnością 83% surowego produktu o temp. topn. 181—186°C. Po krystalizacji z acetonu otrzymuje się 6,5 g produktu o temperaturze topnienia 184,5—187°C.

Postępując sposobem podanym w przykładzie I, w reakcji 4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tiiofeno)aminy z izocyjanianem n-heksylu otrzymuje się 1-(n-heksylo)-3[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienilo)]mocznik o temperaturze topnienia 122—124°C.

Postępując sposobem opisanym w przykładzie I, chlorowodorek 4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tiiofeno)aminy poddaje się reakcji z izocyjanianem cykloheksylu w tetrahydrofuranie i otrzymuje się 7 g

1-cykloheksylo-3-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)]mocznika o temperaturze topnienia 222—225°C. Przykład II. Otrzymywanie 1-etylo-3-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)]mocznika.

Sposobem opisanym w przykładzie I, izocyjanian etylu poddaje się reakcji z chlorowodorkiem 4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tiofeno)-aminy i otrzymuje się 10,1 g 1-etylo-3-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)]mocznika. W wyniku krystalizacji surowego produktu z mieszaniny 2-propanolu z wodą w stosunku 9:1 otrzymuje się kryształy, które rozpuszcza się w chloroformie, kolejno przemycia się kwasem siarkowym, wodą i nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodowego. Po odparowaniu chloroformu otrzymuje się pożądaną produkt o temperaturze topnienia 184—188,5°C.

Przykład III. Otrzymywanie 1-izopropilo-3-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)]mocznika.

5,35 g 4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tiofeno)aminy miesza się w 100 ml eteru etylowego w atmosferze azotu i powoli dodaje się 3,57 g izocyjanianu izopropylu w 40 ml eteru etylowego uzyskując kryształiczny produkt. Miesza się w ciągu 0,5 godziny i mieszaninę pozostawia się na noc. Po odsączeniu otrzymuje się 8,3 g 1-izopropilo-3-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)]mocznika o temperaturze topnienia 223—226°C.

Przykład IV. Otrzymywanie 4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)-mocznika.

Mieszaninę 50 g chlorowodoru aminy (w rzeczywistości około 45 g w przeliczeniu na 90%ową czystość związku) w 100 ml wody miesza się w temperaturze około 15°C i wkrapla się roztwór 23,1 g cyjanianu potasowego w 100 ml wody. Po zakończeniu wkrapiania mieszaninę ogrzewa się powoli do temperatury 70—75°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 1 godziny. Po oziębieniu mieszaniny zbiera się biały osad, który przemycia się wodą. Osad suszy się powietrzem, proszkuje się i przemycia acetonitrylem. Po wysuszeniu otrzymuje się 37,5 g surowego produktu, na który działa się około 1200 ml gorącego acetonu i uzyskuje się 11,45 g wymienionego w tytule związku o temperaturze topnienia 200—204°C.

Podobnie, 2-metylo- i 3-metylo-4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)]mocznik otrzymuje się jako produkty o temperaturze topnienia odpowiednio 232—233°C i 227—230°C (rozkład). W przypadku użycia chlorowodoru [N-metylo-4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tiofeno)]-aminy otrzymuje się 1-metylo-1-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)]-mocznik o temperaturze topnienia 151,5—154,5°C.

Sposobem podanym w przykładzie VI, na chlorowodorek 7-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tiofeno)-aminy działa się cyjanianem potasowym i otrzymuje się 7-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)-mocznik o temperaturze topnienia 211—213°C. Konwersja soli aminy daje 1-metylo-4-(3-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)-mocznik.

Przykład V. Otrzymywanie 1-etylo-3-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)]-tio-mocznika.

Próbkę 9,48 g chlorowodoru 4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tiofeno)aminy miesza się w 100 ml suchego tetrahydrofuranu i dodaje się 6,06 g trój-

etyloaminy. Miesza się w ciągu 15 do 30 minut, po czym wkrapla się 5,25 g izotiocyjanianu etylu w 20 ml suchego tetrahydrofuranu oraz mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 50°C. Mieszaninę oziębia się i przesącza, a osad przemycia się heksanem. Przesącz odparowuje się do sucha i wylewa na lód. Uzyskany olej ekstrahuje się eterem i ekstrakt przemycia się 1n kwasem siarkowym, wodą i nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodowego. Eterowy ekstrakt suszy się i odparowuje do sucha uzyskując olej. Olej ten krystalizuje się z eteru i otrzymuje się 1-etylo-3-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)]-tio-mocznik o temperaturze topnienia 106—112°C.

Przykład VI. Otrzymywanie 4-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)]-mocznika.

8,8 g soli 4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tiofeno)aminy i kwasu (R)-(+) -N-benzoilglutaminowego wprowadza się do rozdzielacza zawierającego mieszaninę wody z lodem i dodaje się 3,5 g wodorotlenku sodowego w 55 ml wody. Mieszaninę wytrząsa się aż do uzyskania roztworu i dwukrotnie ekstrahuje się eterem etylowym. Eterowe ekstrakty przemycia się nasyconym roztworem chlorku sodowego oraz po dodaniu lodu mieszaninę ekstrahuje się 2,36 ml stężonego kwasu solnego i 25 ml wody. Na kwasową warstwę działa się 2,29 g cyjanianu potasowego w 30 ml wody w temperaturze 20°C. Miesza się w ciągu 1 godziny, po czym mieszaninę ogrzewa się w ciągu 0,5 godziny i chłodzi się. Produkt odsącza się, przemycia wodą i po wysuszeniu otrzymuje się 2,75 g 4-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)]-mocznika o temperaturze topnienia 218,5—221,5°C, (α)₅₈₉²⁵ — 63,2°, (α)₄₃₆ — 149,9°, (α)₃₆₅ — 271,5°.

Podobnie, sól 4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tiofeno)-aminy i kwasu (S)-(-)-N-benzoilglutaminowego poddaje się powyższym reakcjom i otrzymuje się 4-[4-(+)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)]-mocznik o temperaturze topnienia 218—220°C, (α)₅₈₉²⁵ + 60°, (α)₄₃₆ + 149,8°, (α)₃₆₅ + 272,5°.

Przykład VII. Otrzymywanie 4-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tienylo)]-mocznika.

Próbkę 19,9 g 4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)tiofeno)-aminy oziębia się w kolbie i powoli dodaje się roztwór 12 ml 12n kwasu solnego w 50 ml wody. Następnie w ciągu 0,5 godziny dodaje się roztwór 11,7 g cyjanianu potasowego w 80 ml wody w temperaturze około 20°C. Miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej oraz ogrzewa się do temperatury 60°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 0,5 godziny. Mieszaninę pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej, po czym produkt zbiera się, przemycia wodą uzyskując 21 g produktu o temperaturze topnienia 206—209°C.

Przykład VIII. W tablicy wskazano związki, które otrzymuje się metodami opisanymi w przykładzie I i III przy użyciu odpowiednich amin (eter etylowy jako rozpuszczalnik) lub chlorowodoru amin (tetrahydrofuran jako rozpuszczalnik) oraz odpowiednich izocyjanianów lub izotiocyjanianów.

Tablica I
Związek o wzorze 17

R ₁	X	R ₂	Rozpuszczalnik	Temperatura topnienia °C
1	2	3	4	5
-CH ₃	O	n-heksyl	eter	70,5—74,5
-CH ₃	S	etyl	eter	104 —107
H	S	etyl	THF	118 —121
H	O	etyl	THF	209 —211
H	O	II-rzęd.-butyl	THF	182,5—185
H	O	n-heksyl	THF	118 —120
H	S	etyl	THF	120,5—123,5
H	O	II-rzęd.-butyl	THF	197 —198
H	O	n-heksyl	THF	148 —150
H	O	-CH ₂ CH=CH ₂	THF	175 —176
H	O	-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	THF	147 —149
H	S	-C(=O)C ₆ H ₅	eter	122 —125
H	O	wzór 18	eter	219 —221
H	O	-n-C ₁₅ H ₃₃	eter	109 —111
H	S	wzór 19	eter	122 —125
H	O	wzór 4	eter	279 —283
H	O	-n-C ₄ H ₉	eter	94 —96
H	O	-CH ₂ CH ₂ -OH	eter	140 —154
H	S	-n-C ₈ H ₁₇	THF	66 —69
H	S	wzór 20	THF	125 —129
H	S	-CH ₂ CH=CH ₂	THF	101 —103
H	S	wzór 22	THF	123 —127
H	S	wzór 23	THF	137 —144
H	O	-CH ₂ -C=CH	eter	188 —189
H	O	wzór 24	THF	287 —292
H	S	-OCH ₃	CH ₂ Cl ₂	74 —77
H	O	OC ₂ H ₅	CH ₂ Cl ₂	90 —94
H	O	-OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ Cl ₂	70 —73
H	O	cykloheksyl	CH ₂ Cl ₂	180 —181
H	O	-O-n-C ₆ H ₁₃	eter	54 —57
H	O	-CH(CH ₃) ₂	CH ₂ Cl ₂	113 —116
H	O	-CH ₂ -CH=CH ₂	eter	69 —72
H	O	-C ₂ H ₅	THF	209 —211
H	O	-2-C ₄ H ₉	THF	181 —184
H	S	-C ₂ H ₅	THF	116 —118,5
H	O	H	H ₂ O	234,5—236,5
H	O	-n-C ₆ H ₁₃	THF	111 —121
H	O	H	H ₂ O	225 —227
H	S	-C ₂ H ₅	THF	121 —125
H	O	-2-C ₄ H ₉	THF	197 —198
H	O	-n-C ₆ H ₁₃	THF	148 —150
H	S	-C ₂ H ₅	THF	153 —157
H	O	-2-C ₄ H ₉	THF	181 —183,5
H	O	wzór 25	THF	203 —209
H	O	H	H ₂ O	233 —237
H	O	wzór 26	eter	235 —236
H	O	-n-C ₄ H ₉	CH ₂ Cl ₂	159 —161
H	O	-CH ₂ CN	THF	179 —181
H	O	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	eter	142 —144
H	O	-CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃	eter	128 —130
H	O	wzór 8	eter	183 —185
H	O	CH ₂ -C=CH	eter	105 —108
H	O	CH ₂ -C(CH ₃)=CH ₂	eter	182 —185
H	O	-NH-CO ₂ CH ₃	eter	183 —186
H	O	wzór 5	CH ₃ OH	278 —279
H	O	wzór 27	CH ₂ Cl ₂	171 —172

1	2	3	4	5
H	O	wzór 28	CH ₃ OH	184 —187
H	O	wzór 25	CH ₂ Cl ₂	234 —237
H	O	wzór 3	eter	195 —197
H	O	-CH ₂ C=CH	eter	188 —120
H	O	wzór 29	CH ₂ Cl ₂	201 —204
H	O	wzór 30	CH ₂ Cl ₂	192 —195
H	O	wzór 31	CH ₂ Cl ₂	188 —191
H	O	-CH ₂ CF ₃	CH ₂ Cl ₂	208 —211
H	O	-CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ Cl ₂	68 — 70
H	O	III-rzęd.-butyl	CH ₂ Cl ₂	187 —192
H	O	wzór 23	CH ₂ Cl ₂	216 —217
H	O	wzór 20	CH ₂ Cl ₂	175 —178
H	O	CH ₂ C≡CH	CH ₂ Cl ₂	112 —115
H	O	wzór 32	CH ₂ Cl ₂	231 —234
H	O	wzór 33	CH ₂ Cl ₂	241 —242,5
H	O	wzór 34	CH ₂ Cl ₂	242 —245
H	O	wzór 35	CH ₂ Cl ₂	200 —204
H	O	wzór 36	CH ₂ Cl ₂	221 —225
H	O	wzór 37	CH ₂ Cl ₂	183 —186
H	O	-CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ Cl ₂	121 —123
H	O	wzór 24	CH ₂ Cl ₂	223 —226
H	O	wzór 38	CH ₂ Cl ₂	159 —161
H	O	wzór 21	CH ₂ Cl ₂	131 —133

Przykład IX. Związki wskazane w tablicy II otrzymuje się na drodze reakcji chlorowodoru 4-(4,5,6,7-tetrahydro-7-ketobenzo(b)tiofeno)-aminy lub chlorowodoru z RNCX w obecności równomolowej ilości trójetylaminy w rozpuszczalniku, takim jak chlorek metylenu, czterowodorofuran lub benzen.

Tablica II
Związek o wzorze 39

R ₃ -	Temperatura topnienia °C
CH ₃ -	212—215
C ₂ H ₅ -	188—190
Cl ₃ C-CO-	185—188
(CH ₃) ₂ CH-	188—190
CH ₂ =CH-CH ₂ -	171—174

Przykład X. Otrzymywanie [4-(4,5,6,7-tetrahydro-7-ketobenzo(b)tienylo)]mocznika.

45 g chlorowodoru N-formylo-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-7-ketobenzo(b)tiofeno)]-aminy ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 430 ml 95% EtOH i 450 ml 2,5n HCl. Po zakończonej hydrolizie (około 2 godzin) alkohol z mieszaniny odzyskuje się pod próżnią, a roztwór ekstrahuje się CH₂Cl₂. pH roztworu ustala się na 6 przy pomocy 50% NaOH i mieszaninę filtruje się usuwając nierozpuszczalne zanieczyszczenia. Placek filtracyjny przemywa się 52 ml wody i związane filtraty miesza się dodając w ciągu 10 minut 37,32 g (0,46 mola) KNCO w 90 ml wody. Mieszaninę miesza się przez kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej i zbiera cząsteczki produktu. Placek filtracyjny miesza się w dalszym ciągu z 110 ml alkoholu metylowego, zbiera i przemywa zimnym

alkoholem metylowym. Otrzymuje się 42 g produktu o temperaturze topnienia 240—242°C i krystalizuje się ponownie z alkoholu metylowego uzyskując kryształy 4-(4,5,6,7-tetrahydro-7-ketobenzo(b)tienylo)-mocznika o temperaturze topnienia 246—246,5°C (z rozkładem).

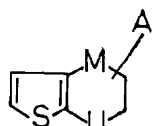
Następujące związki podane w tablicy III otrzymuje się przez reakcję 4-(4,5,6,7-tetrahydro-7-ketobenzo(b)tiofeno)-aminy lub jej chlorowodoru (dodając równomolową ilość Et₃N) ze związkiem o wzorze RNCX w chlorku metylenu, tetrahydrofuranie, benzenie:

Tablica III
Związek o wzorze 12

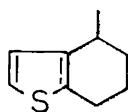
R	Temperatura topnienia °C
Cl ₃ CCO	185—188
CH ₂ =CH-CH ₂	171—174
C ₂ H ₅	188—190
(CH ₃) ₂ CH	198—200
CH ₃	212—215
H	247—249
H	243—246
HC=C-CH ₂	171—174
CH ₃	185—188,5
n-C ₈ H ₁₇	105—108
wzór 40	204—207
n-C ₁₀ H ₂₁	104—107
n-C ₁₂ H ₂₅	83—86, 116—118
H-CO-	138—145
CH ₃ O	88— 90
n-C ₁₇ H ₃₅	114—116

Zastrzeżenia patentowe

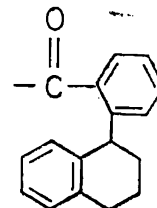
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych cykloalkano(b)tienylomocznika o ogólnym wzorze 1, w którym M i U są jednakowe lub różne i oznaczają dwuwartościową grupę o wzorach $>C=O$, $>CHOH$ lub $>CH_2$. A oznacza grupę o ogólnym wzorze $-N(R_1)C(=X)-NHR_2$, która przyłączona jest do związku o wzorze 1 w pozycji 4,5 lub 7 i w której R_1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, X oznacza atom tlenu lub siarki, a R_2 oznacza grupę taką jak atom wodoru, grupa alkilowa o 1—12 atomach węgla, grupa cykloalkilowa o 3—6 atomach węgla, grupa alilowa, metaalilowa, 2-butenylova, 2-propynylova, hydroksylova, alkoksylova o 1—6 atomach węgla, aliloksylova, metalliloksylova, 2-butenyloksylova, metoksymetylova, fenoksylova, grupa $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S-CH_3$, $-CH_2-CH(OR_1)_2$, CH_2-CF_3 , CH_2-CN , $-CH_2-CO_2R_1$, $-NH-CO_2R_1$, grupę $-C(O)-R_1$, $-C(O)-CCl_3$ lub grupę o wzorach 2—9 lub grupę o wzorze 10, w którym n oznacza 0,1 lub 2, przy czym gdy $n=0$, to Q oznacza atom wodoru, grupę 4-chlorową, 3,4-metylenodwuoksylową, 2/3 lub 4(-metoksylową, 4-etoksylową, 4-butoksylową, 4-metylotio, 2,4-dwumetylową, 2,4-dwumetoksylową, 2,4-dwuchlorową, 4-nitrową lub 2-metylo-4-bromową,



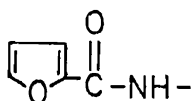
WZÓR 1



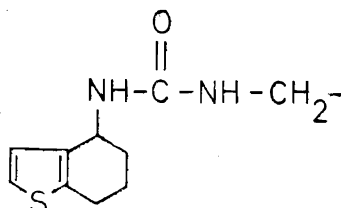
WZÓR 4



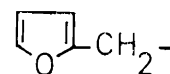
WZÓR 7



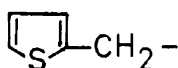
WZÓR 2



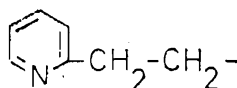
WZÓR 5



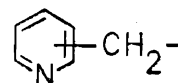
WZÓR 8



WZÓR 3



WZÓR 6

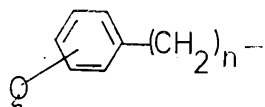


WZÓR 9

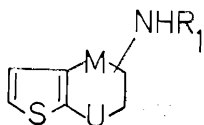
gdy $n=1$, to Q oznacza atom wodoru, grupę 4-chlorową, 4-metoksylową lub 3,4-metylenodwuoksylową, a gdy $n=2$, to Q oznacza atom wodoru, znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 11, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze R_2NCX , w którym X oznacza atom tlenu lub siarki, a R_2 ma wyżej podane znaczenia, stosowanym w ilości 1—1,5 równoważnika molowego na 1 równoważnik związku o wzorze 11, w organicznym rozpuszczalniku obojętnym względem reagentów, w temperaturze $0-100^\circ C$ w czasie wystarczającym do przebiegu reakcji przyłączenia, przy pH mieszaniny reakcyjnej wynoszącym 5—7.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że aminę stosuje się w postaci kwaśnej soli addycyjnej i reakcję prowadzi się w obecności akceptora kwasu.

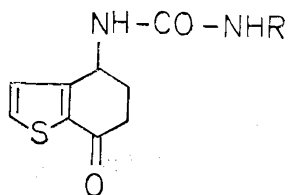
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że aminę stosuje się w formie kwaśnej soli addycyjnej oraz, że reakcję prowadzi się w aromatycznym węglowodorze lub schlorowanym węglowodorze jako rozpuszczalniku, w obecności wodnego roztworu akceptora kwasu, takiego jak kwaśny węglan, węglan lub wodorotlenek sodu lub potasu.



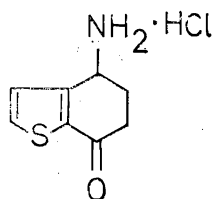
WZÓR 10



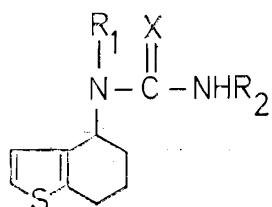
WZÓR 11



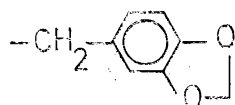
WZÓR 12



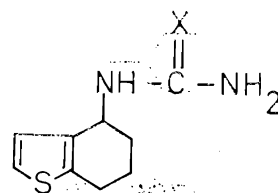
WZÓR 16



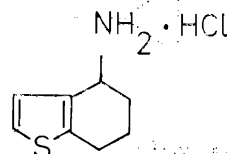
WZÓR 17



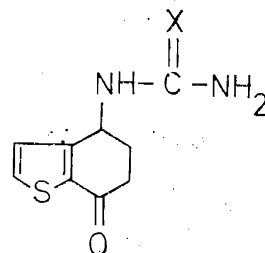
WZÓR 18



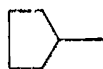
WZÓR 13



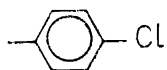
WZÓR 14



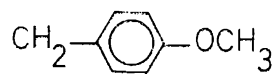
WZÓR 15



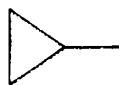
WZÓR 19



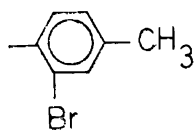
WZÓR 25



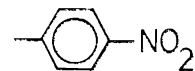
WZÓR 31



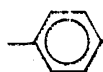
WZÓR 20



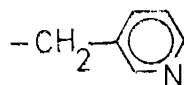
WZÓR 26



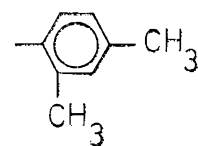
WZÓR 32



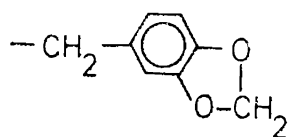
WZÓR 21



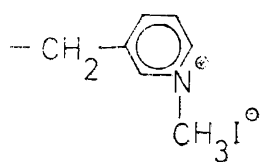
WZÓR 27



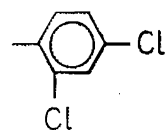
WZÓR 33



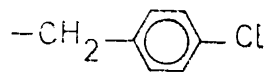
WZÓR 22



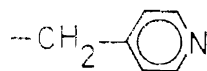
WZÓR 28



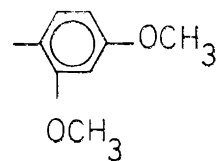
WZÓR 34



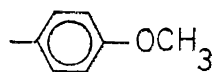
WZÓR 23



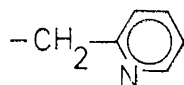
WZÓR 29



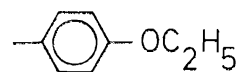
WZÓR 35



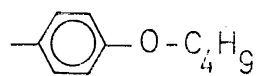
WZÓR 24



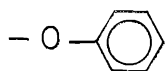
WZÓR 30



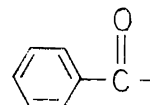
WZÓR 36



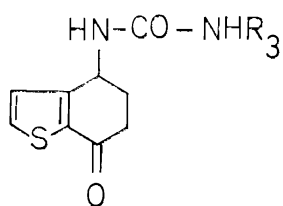
WZÓR 37



WZÓR 38



WZÓR 40



WZÓR 39