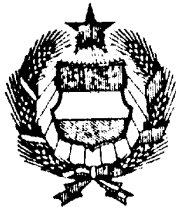


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

189674

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 D 257/04

A bejelentés napja: (22) 1983. III. 23. (21) 978/83

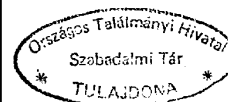
A bejelentés elsőbbsége: (33) JP

(32) 1982. III. 24.

(31) 47846/82

A közzététel napja: (41) (42) 1983. XII. 28.

Megjelent: (45) 1989. 03. 30.



Feltaláló(k): (72)

Nagata Wataru, vegyész, Nishinomiya, Nishitani Yasuhiro,
vegyész, Izumi, Sato Hisao, vegyész, Ikoma, JP

Szabadalmas: (71)

Shionogi and Co., Ltd., Osaka, JP

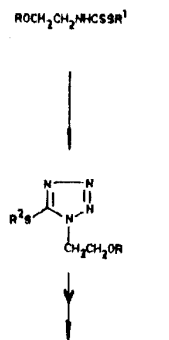
(54)

Javított eljárás hidroxietil-tetrazol-tiol előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás alkoxycsoporttal vagy fenilcsoporttal adott esetben helyettesített alkilcsoporttal vagy tetrahidropiranicsoporttal éterezett 1-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-tiol és alkálifémsói, valamint a szabad hidroxivegyület előállítására oly módon, hogy hidroxilcsoportján éterformában védett N-(2-hidroxi-etil)-ditiokarbaminsav-alkilésztert azid jelenlétében gyűrűzárásnak vetnek alá, majd a savval semlegesítés során felszabadított tiol alkohol-védőcsoportját kívánt esetben eltávolítják vagy az éterezett tiol alkálifémsóját képezik.

A vegyületek főleg cefalosporin-intermediereként használhatóak.



A találmány tárgya tökéletesített eljárás a (III) általános képletű 1-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-tiolnak, valamint új éterezett származékainak és utóbbiak alkálifém-sóinak az előállítására oly módon, hogy egy, a hidroxilcsoportján éterformában védett (I) általános képletű N-(1-hidroxi-etil)-fítiokarbaminsav-alkilészter alkálifém- vagy alkáliföldfém-azik jelenlétében közömbös oldószerben melegítünk, majd a (II) általános képletű, megfelelő 1-(védett 2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-tiol alkálifém- vagy alkáliföldfém-sójából a tiolt felszabadítjuk, ezt követően az alkohol-védőcsoportot kívánt esetben eltávolítjuk vagy a (II) általános képletű tiol visszaalakítjuk alkálifém-sójává.

Az eljárást vázlatosan az (A) reakcióvázlat szemlélteti, a képletekben R adott esetben egy 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy három fenilcsoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy tetrahidropiránil-csoport, R¹ 1-4 szénatomos alkilcsoport és R² hidrogén-, alkálifém- vagy alkáliföldfématom.

Az (III) általános képletű vegyületek ismertek, például az 51-68 588 és 52-33 692 számú nyilvánossághozott japán szabadalmi bejelentésekből. Amikor azonban átvizsgáltuk ezeknek a szabadalmi bejelentéseknek a példait, azt állapítottuk meg, hogy a kitermelés körülbelül 20-30%. Több megoldással próbálkoztunk a hozam javítására és azt találtuk, hogy ha a (2-hidroxi-etil)-ditiokarbamat hidroxilcsoportja éter formájában védett, a hozam 90%-ig növelhető. Erre a megállapításra alapova dolgoztuk ki a találmány szerinti eljárást.

A korábbi eljárás kiindulási anyaga, az N-(2-hidroxi-etil)-ditiokarbaminsav-alkilészter ismert vegyület. A hidroxilcsoportján éteralakban védett (I) általános képletű vegyületek azonban újak. Ez a megvédés a (2-hidroxi-etil)-vegyületet a reakcióközegben védi az azik bázikusságtól és reaktivitásától. Előnyös fent megnevezett védőcsoportok azok, amelyek enyhe körülmények között eltávolíthatók.

A találmány szerinti eljárásban előnyösen alkalmazható R éterképző csoport egy 4-6 szénatomos tercier alkilcsoport, valamely 1-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)- vagy a trifenil-metil-csoport, különösen előnyös a terc-butil-, 1-etoxi-etil-, 1-izobutoxi-etil-, 1-metoxi-1-metil-etil-, tetrahidropirán-2-il- vagy tritilcsoport. R² előnyösen nátrium- vagy káliumatom.

Az N-(2-hidroxi-etil)-ditiokarbaminsav-alkilészter hidroxilcsoportja a specifikus védőcsoportok bevezetésére ezen a téren szokásos módon megvédhető, például egy olefinhez adva az észtert, vagy azt egy halogéniddel kondenzálva.

A tetrazolgyűrű zárását úgy végezzük, hogy a hidroxilcsoportján éterezett (I) általános képletű N-(2-hidroxi-etil)-ditiokarbaminsav-alkilésztert alkálifém- vagy alkáliföldfém-azik jelenlétében közömbös oldószerben melegítjük. A reakciót az (A) reakcióvázlat első része szemlélteti, R és R¹ az előzőekben meghatározott, R² alkálifém- vagy alkáliföldfématom.

A közömbös oldószer lehet vizes oldószer, például 1-4 szénatomos alkanol, 4-6 szénatomos egyenesláncú vagy ciklikus éter, vagy más, iparilag alkalmazható, vízzel elegyedő oldószer vagy ezek elegyei.

A reakció 30-150 °C-on, 0,5-10 óra alatt lejár szűrik. Az előállított (II) általános képletű 1-(védett 2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-tiolok merkaptidsói és a megfelelő tiolok is új vegyületek. A vegyületek szoká-

sos eljárással izolálhatók és tisztíthatók, például bepárlással, megosztással, extrahálással, mosással, adszorpcióval, eluálással, kristályosítással és/vagy szárítással. A merkaptidsóból a szabad tiol-vegyület savval, például foszforsavval szabadítható fel. A szabad tiolból merkaptidsó általában úgy képezhető, hogy a vegyületet ismert módon bázissal reagáltatjuk.

A (II) általános képletű köztitermék védőcsoportjának eltávolítását a védőcsoportok eltávolítására ismert, szokásos eljárásokkal végezhetjük, például hidrolizissal, savval például Lewis-savval, ásványi savval, karbonsavval vagy szulfonsavval eliminálva, vagy bizonyos csoportokat hidrogenolizissal, palládium- vagy nikkel-katalizátor jelenlétében. Így kapjuk a (III) képletű 1-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-tiol az (A) reakcióvázlat második része szerint, ahol a képletekben R és R² a fenti jelentésűek.

A védőcsoport eltávolítását végezhetjük iners ipari oldószerben, előnyösen poláris oldószerrel használunk protonos savval és nem-poláris oldószerrel Lewis-savval végzett védőcsoport-eltávolításához. Ilyen oldószernek például a víz, C₁-C₆-alkanolok, C₃-C₆-egyenes láncú vagy ciklikus éterek, C₃-C₆-alkanonok, C₁-C₆-halogén-alkánok vagy C₆-C₈-aromás szénhidrogének vagy ezek keverékei.

A védőcsoport eltávolítását előnyösen vizes oldószerben végezzük, 0-4 pH-értéken, ásványi savval, karbonsavval vagy szulfonsavval, vagy vízmentes oldószerben Lewis-savval, mindkét esetben -20-+150 °C hőmérsékleten 5 perc-10 óra reakcióidő alatt.

1 mól kiindulási anyagra általában 0,4-10 mólegyenérték azid reagenst használunk. Kívánt esetben a reakciót iners gáz-, például nitrogénatmoszférában végezhetjük.

A tetrazolgyűrű képzésére és a védőcsoport eltávolítására fent megadott reakciókörülmények előnyös határértékeket jelentenek, de nem tekinthetők kritikusnak.

A találmány szerinti eljárás egy tipikus kivitteli módja szerint egy (I) általános képletű ditiokarbaminsav-alkilésztert, amelynek képletében R tercier butil-, 1-(C₁-C₄-alkoxi)-C₁-C₃-alkil-, tetrahidropirán-2-il- vagy trifenil-metilcsoport és R¹ C₁-C₃-alkilcsoport, 1-3 mólegyenérték alkálifém-azid jelenlétében 1-40 súlyrész C₁-C₆-alkanol vagy C₄-C₆-dioxacikloalkán és 1-10 súlyrész víz keverékében 35-330 percig 40-150 °C hőmérsékleten melegítünk, így a (II) általános képletű vegyület képződik, mint alkálifém-merkaptidsó (R² = alkálifém). Ezt a terméket a szokásos módon feldolgozva kapjuk (II) általános képletű szabad tiolt, amelynek képletében R² hidrogénatom.

A védőcsoport egy tipikus eltávolítási módja szerint a (II) általános képletű 1-(védett-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-tiol, amelynek képletében R tercier butil-, 1-(C₁-C₄-alkoxi)-C₁-C₃-alkil-, tetrahidropirán-2-il- vagy trifenil-metilcsoport és R² hidrogén- vagy alkálifématom, 0,5-4 pH-értéken tartjuk 0-30 súlyrész súlyrész C₁-C₆-alkanol, C₃-C₆-alkanon vagy C₄-C₆-dioxacikloalkán és 0-33 súlyrész víz keverékében, 0-40 °C hőmérsékleten 5-330 percig, így kapjuk a (III) képletű szabad tiol-vegyületet.

Hasonlóképpen (III) képletű tiol-vegyületet kapunk, ha a fenti kiindulási anyagot (II) feloldjuk 0-20 súlyrész C₁-C₆ halogénezett-szénhidrogén, 0,5-5 súlyrész trifluor-ecetsav vagy 0,5-5 mólegyenérték alumí-

nium- vagy titánklorid és 1–5 súlyrész anizol keverékében, az oldatot -10 – +40 °C hőmérsékleten tartjuk 5 perc – 3 óra időtartamig, majd bepárolva, az illó anyagot eltávolítjuk és a reagens és a melléktermékek eltávolítása céljából a terméket mossuk.

Az ily módon előállított termék alkalmazható mint elasztifikátor, vagy mint kiindulási anyag számos gyógyszerek, például cefalosporinok szintéziséhez vagy mezőgazdasági vegyszerek előállításához.

Az (I) általános képletű kiindulási vegyületek és a (II) általános képletű köztermékek új vegyületek. A vegyületeket az (A) reakcióvázlat szemlélteti, a képletekben R, R¹ és R² a fenti jelentésűek.

Az R csoport terc-butil-, 1-etoxi-etil-, 1-izobutoxi-etil-, 1-metoxi-1-metil-etil-, tetrahidropiran-2-il- vagy tritilcsoport. Előnyös R¹ csoportok a metil-, etil- vagy propilcsoport. Előnyös R² csoportok az alkálifémek, például lítium-, nátrium- vagy káliumatom.

A kiindulási anyag (I) előállítása:

A. Nem védett ditiokarbaminsavak:

30,54 g etanol-amint 370 ml etanol és 30 ml víz keverékében feldolunk, és az oldathoz 15 °C-on 60,6 g trietil-amint és 45 g széndiszulfidot adunk. Az elegyet 1 órán át keverjük, majd 15 °C-on 80 g metil-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, 350 ml vízzel és hexánnal hígítjuk, összerázzuk és a vizes réteg elválása céljából egy ideig állni hagyjuk. A vizes fázist 1,5 ml foszforsavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk kisozási körülmények között. Az extraktumot bepárolva az oldószert eltávolítjuk, így kapjuk az N-(2-hidroxi-etil)-ditiokarbaminsav-metilésztert (81,7g).

NMR spektrum (CDCl₃) δ: 2,63 (s, 3H), 2,73-3,08 (m, 1H), 3,60-4,17 (brs, 4H), 7,50-8,17 (m, 1H).

B. Védett ditiokarbaminsavak:

1) 7,5 g N-(2-hidroxi-etil)-ditiokarbaminsav-metilészter 40 ml piridinnel készített oldatához 15 g trifenil-metil-kloridot adunk, a reakciókeveréket éjszaka át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot hígított sósavval és vízzel mossuk, szárítjuk. Az extraktumot hígított sósavval és vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert eltávolítása céljából bepároljuk. A maradékot diklór-metánészter keverékéből kristályosítjuk, így 14,73 g hozammal kapjuk az N-(2-trifenil-metoxi-etil)-ditiokarbaminsav-metilésztert.

2) Zárt üvegcsőbe teszünk 4,3 g N-(2-hidroxi-etil)-ditiokarbaminsav-metilésztert, 30 ml izobutént és 0,1 ml tömény kénsavat, -50 – -60 °C-on 20 ml diklór-metánban oldva. A keveréket lassan szobahőmérsékletre melegítjük, majd 17 órán át állni hagyjuk. Ezután a reakciókeveréket 0,5%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatban öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk, így kapjuk az N-[2-(terc-butoxi)-etil]-ditiokarbaminsav-metilésztert.

3) 81,7 g N-(2-hidroxi-etil)-ditiokarbaminsav-metilészter 300 ml diklór-metánnal készített oldatához 54 g dihidropiránt és 1,0 g p-toluolszulfonsav-monohidrártot adunk, és a keveréket 1 órán át keverjük. Ezután a reakciókeveréket vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, összerázzuk, az így kapott szerves fázist elkülönítjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. 129 g N-[2-(2-tetrahidropiránil)-oxietil]-ditiokarbaminsav-metilésztert kapunk.

4) 1,513 g N-(2-hidroxi-etil)-ditiokarbaminsav-metilészter és 1,92 ml etoxi-etilén jéghideg, kevert elegyhez 9,5 mg p-toluolszulfonsav-monohidrártot adunk. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, a homogén oldatot 8 μl trietil-aminnal keverjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A hozam 2,4 g N-[2-(1-etoxi-etoxi)-etil]-ditiokarbaminsav-metilészter.

5) 1,513 g N-(2-hidroxi-etil)-ditiokarbaminsav-metilészter és 2,59 ml izobutoxi-etilén keverékéhez 9,5 mg p-toluolszulfonsav-monohidrártot adunk. Az elegyet 30 percig keverjük, 8 μl trietil-amint adunk hozzá, és az így kapott oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A hozam 3,2 g (95%) N-[2-(1-izobutoxi-etoxi)-etil]-ditiokarbaminsav-metilészter.

6) 1,513 g N-(2-hidroxi-etil)-ditiokarbaminsav-metilészter és 1,92 ml 2-metoxi-propén keverékéhez 10 °C-on 9,5 mg p-toluolszulfonsav-monohidrártot adunk. Az elegyet 1 órán át keverjük, mikromennyiségű trietil-amint adunk hozzá és csökkentett nyomáson bepároljuk. 2,78 g N-[2-(2-metoxi-izopropoxi)-etil]-ditiokarbaminsav-metilésztert kapunk. A hozam 80%.

A találmány szerinti eljárás kiviteli módját közelebbről a példák szemléltetik.

Az alábbi példákban a bepárlást általában csökkentett nyomáson végezzük, amíg az alkalmazott illó oldószert eltávolítottuk, és a szárítást laboratóiumi használatra megfelelő nátrium- vagy magnézium-szulfáttal. Az MMR spektrum J-értékei a kapcsolási állapot Hz-ben, 60 Mc berendezésben adják meg.

1. példa

(Tetrazolgyűrű képzése)

N-(2-védett-hidroxi-etil)-ditiokarbaminsav-metilészter oldószeres oldatához vízben oldott nátrium-azidot adunk. A reakciókeveréket a táblázatban megadott ideig melegítjük, majd a keveréket bepárolva az oldószert eltávolítjuk, a maradékot vízben feloldjuk, etil-acetáttal mossuk, foszforsavval semlegesítjük (pH = 7) és etil-acetáttal ismét extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk, így kapjuk a megfelelő 1-[2-(védett-hidroxi)-etil]-1H-tetrazol-5-tiolt.

A reakciókörülményeket az I-1 Táblázat és a termékek fizikai jellemzőit a II-2 Táblázat szemlélteti.

2. példa

(A védőcsoport eltávolítása)

1) 1-(2-védett-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-tiol oldószeres oldatát az I-2 Táblázatban megadott savval a megadott pH-értékre megsavanyítjuk, és a keveréket az adott ideig az adott hőmérsékleten tartjuk. Ezután a reakciókeveréket csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot éterrel extraháljuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etilacetát-hexán-keverékéből kristályosítjuk, így kapjuk az 1-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-tiol, amelynek olvadáspontja 135–137 °C.

A reakciókörülményeket az I-2 Táblázat szemlélteti.

3. példa

(A védőcsoport eltávolítása)

0,2 g alumínium-klorid 1 ml anizollal készített oldatát 0 °C-ra lehűtjük, hozzáadunk 2 ml diklór-metánban oldott 0,202 g 1-[2-(terc-butoxi)-etil]-1H-tetrazol-5-tiolt és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Ezután a reakciókeveréket 10 ml 3 n sósav és 20 ml etil-acetát keverékébe öntjük, össze-

rázzuk és a szerves fázist elválasztjuk. Ezt a fázist 5%-os vizes nátrium-hidroxiddal extraháljuk. Az extraktumot sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal újra extraháljuk. Az extraktumot csökkentett nyomáson bepároljuk, így kapjuk az 1-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-tiol, amelynek olvadáspontja 135–136 °C.

4. példa
(Nátriumsó)
5 23 g 1-[2-(tetrahidropirán-2-il-oxi)-etil]-1H-tetrazol-5-tiol 8,4 g nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmazó 120 ml vízben feloldunk és az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot éter-hexán-keverékből kristályosítjuk, így kapjuk az 1-[2-(tetrahidropirán-2-il-oxi)-etil]-1H-tetrazol-5-tiol-nátriumsót (23,5 g), amelynek olvadáspontja 177–180 °C.
- 10

I-1 Táblázat

A tetrazolgyűrű képzésének reakciókörülményei és a hidrolízissel nyert tiol (R¹ metilcsoport, R² hidrogénatom) kitermelési adatai:

(I) → (II) (lásd [A] reakcióvázlát)

Szám	R	NaN ₃ (mól)	Oldószer (mennyiség)	Víz (mennyiség)	Idő (perc)	Hőm. (°C)	Kitermelés (%)
1	terc-C ₄ H ₉ -	1,2	C ₅ H ₅ OH 10	3,1	120	refl.	84
2	terc-C ₄ H ₉	3,0	dioxán 40	10,0	60	80	90
3	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{OCH-} \end{matrix}$	1,3	C ₂ H ₅ OH 6,7	3,3	80	refl.	80
4	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{OCH-} \end{matrix}$	1,1	CH ₃ OH 1,2	2,3	330	40	97
5	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{i-C}_4\text{H}_9\text{OCH} \end{matrix}$	1,3	C ₂ H ₅ OH 6,3	3,2	80	refl.	97
6	CH ₃ OC(CH ₃) ₂ -	1,0	C ₂ H ₅ OH 7,8	4,0	35	refl.	78
7	tetrahidropirán- -2-il	1,2	C ₂ H ₅ OH 2,6	1,7	150	refl.	80
8	(C ₆ H ₅) ₃ C-	1,2	C ₂ H ₅ OH 10,1	3,7	120	refl.	79

Megjegyzések:

- a) az oldószer és a víz mennyiségét súlyarányban fejezzük ki a ditiokarbamát kiindulási anyagra,
b) refl. visszafolyatás közben végett melegítést jelent.

45

50

189.674

I-2 Táblázat

A védőcsoport eltávolítása
(R² hidrogénatom)

(II) → (III) (lásd [A] reakcióvázlat)

Szám	R	Oldószer (mennyiség)	Víz (mennyiség)	pH (sav)	Hőm. (°C)	Idő (perc)	Kitermelés (%)
1	CH ₃ C ₂ H ₅ OCH-	CH ₃ COCH ₃ 10	0,5	2 (HCl)	0	50	80
2	CH ₃ C ₂ H ₅ OCH-	C ₂ H ₅ OH 30	20	1 (HCl)	0	5	81
3	CH ₃ i-C ₄ H ₉ OCH-	CH ₃ COCH ₃ 7	0,5	2 (H ₂ SO ₄)	0	50	93
4	CH ₃ OC(CH ₃) ₂ -	-	5	2 (H ₃ PO ₄)	szhf	10	92
5	tetrahidropiran- -2-il	CH ₃ COCH ₃ 4,5	4	2 (HCl)	szhf	120	92
6	tetrahidropiran- -2-il	dioxán 2	1	4 (H ₂ SO ₄)	40	330	85
7	(C ₆ H ₅) ₃ C-	CH ₃ OH 3	33	0,5 (HCl)	szhf	300	87

Megjegyzések:

- 1) az oldószer és a víz mennyiségét súlyarányban fejezzük ki a védett hidroxetil-tetrazol-tiolra,
- 2) szhf szobahőmérsékletet jelent.

30

II-1 Táblázat

A kiindulási ROCH₂CH₂NHCSSCH₃ (I) ditiokarbaminsav-metilészter fizikai állandói

Szám	R	CHCl ₃ IR:γ max	cm ⁻¹	CDCl ₃ NMR:δ ppm
1	terc-C ₄ H ₉ -	-	-	1.2 (s, 9H), 2.63 (s, 3H), 3.55 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.73-4.03 (m, 2H)
2	CH ₃ C ₂ H ₅ OCH	3370, 3245.	-	1.22 (t, J=7Hz, 3H), 1.35 (d, J=5Hz, 3H), 1.57 (s, 1H), 3.4-4.1 (m, 4H), 4.69 (q, J=5Hz, 1H).
3	CH ₃ i-C ₄ H ₉ OCH-	3370, 3235.	-	0.91 (d, J=7Hz, 6H), 1.30 (d, J=5Hz, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.6 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.1-4.1 (m, 6H).
4	CH ₃ OC(CH ₃) ₂ -	3380, 3250, 1601.	-	1.33 (s, 6H), 2.63 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.63 (t, J=4Hz, 2H), 3.89 (t, J=4Hz, 2H).
5	tetrahidropiran-2-il	3360	-	1.33-2.00 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 3.47-4.17 (s, 6H), 4.33-4.67 (m, 1H), 7.50-8.33 (m, 1H).
6	(C ₆ H ₅) ₃ C-	3360	-	2.60 (s, 3H), 3.35 (t, J=5Hz, 2H), 3.60-4.07 (m, 2H), 7.07-7.63 (m, 16H).

5

II-2 Táblázat

Az 1-(védett-hidroxietyl)-tetrazol-5-tiolok (II) fizikai állandói

Szám	R	CHCl ₃ IR: γ max	cm ⁻¹	CDCl ₃ NMR: δ ppm
1	terc-C ₄ H ₉ -	—	—	1.3 (s, 9H), 3.87 (t, J= 5.25Hz, 2H), 4.47 (t, J= 5.25Hz, 2H), 11.87 (s, 1H).
2	CH ₃ C ₂ H ₅ OCH-	3397.	—	1.07 (t, J=7Hz, 3H), 1.17 (d, J=6Hz, 3H), 3.40 (q, J=7Hz, 2H), 3.98 (t, J=5Hz, 2H), 4.43 (t, J=5Hz, 2H), 4.69 (q, J=6Hz, 1H), 7.5 (brs, 1H).
3	CH ₃ i-C ₄ H ₉ OCH	3415.	—	0.90 (d, J=6Hz, 6H), 1.28 (d, J=6Hz, 3H), 1.82 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 4.00 (t, J=5Hz, 2H), 4.52 (t, J= 5Hz, 2H), 4.75 (q, J=6Hz, 1H), 10.0
4	CH ₃ OC(CH ₃) ₂ -	—	—	—
5	tetrahidropiran- -2-il	—	—	1.33–1.87 (m, 6H), 3.40–4.87 (m, 7H), 12.57–13.16 (m, 1H).
6	(C ₆ H ₅) ₃ C-	—	—	3.50 (t, J=5Hz, 2H), 4.45 (t, J=5Hz, 2H), 6.97–7.43 (brs, 15H), (CD ₃ COCD ₃).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás egy 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy három fenilcsoporttal adott esetben helyettesített 1–6 szénatomos alkohollal vagy dihidropiránal éterezett 1-(2-hidroxi-etyl)-1H-tetrazol-5-tiol és alkálifém-sói, valamint a (III) képletű szabad hidroxivegyület előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy (I) általános képletű, a hidroxilcsoportján éterformában védett N-(2-hidroxi-etyl)-ditio-karbaminsav-alkilésztert – a képletben R adott esetben egy 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy három fenilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy tetrahidropiránilcsoport és R¹ 1–4 szénatomos alkilcsoport – alkálifém- vagy alkáliföldfém-azid jelenlétében közömbös oldószerben melegítünk, majd egy kapott (II) általános képletű 1-(védett 2-hidroxi-etyl)-1H-tetrazol-5-tiol-merkaptid-sóból – a képletben R a fenti jelentésű és R² alkálifém- vagy alkáliföldfém-atom – a (II) általános képletű tiolt ahol R a fenti jelentésű és R² hidrogénatom savval, előnyösen foszforsavval semlegesítve felszabadítjuk, és annak alkohol-védőcsoportját savas közegben kívánt esetben eltávolítjuk, vagy a (II) általános képletű tiolt R² hidrogénatom és R a fenti jelentésű – alkálifém-sóvá és visszaalakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4–6 szénatomos tercier alkilcsoporttal éterezett 1-(2-hidroxi-etyl)-1H-tetrazol-5-tiol előállítására, a z z e l j e l l e m e z v e , hogy olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R 4–6 szénatomos ter-

cier alkilcsoport és R¹ 1–4 szénatomos alkilcsoport.

35 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás az 1-helyzetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoporttal éterezett 1-(2-hidroxi-etyl)-1H-tetrazol-5-tiol előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R az 1-helyzetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkilcsoport, R¹ 1–4 szénatomos alkilcsoport.

40 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás trifenil-metil-csoporttal éterezett 1-(2-hidroxi-etyl)-1H-tetrazol-5-tiol előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R trifenil-metil-csoport és R¹ 1–4 szénatomos alkilcsoport.

45 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás terc-butil-, 1-etoxi-etyl-, 1-izobutoxi-etyl-, 1-metoxi-1-metil-etyl- vagy tetrahidropiran-2-il-csoporttal éterezett 1-(2-hidroxi-etyl)-1H-tetrazol-5-tiol előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan (I) általános képletű kiindulási anyagot alkalmazunk, amelynek képletében R terc-butil-, 1-etoxi-etyl-, 1-izobutoxi-etyl-, 1-metoxi-1-metil-etyl- vagy tetrahidropiran-2-il-csoport és R¹ 1–3 szénatomos alkilcsoport.

50 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy közömbös oldószerként vizes oldószert alkalmazunk.

55 7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a reakcióelegyet 30–150 °C-on 0,5–10 óra hosszat melegítjük.

60

189.674

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a védőcsoportot vizes közegben 0-4 pH-értéken ásványi savval távolítjuk el.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a védőcsoportot vízmentes közegben Lewis-savval távolítjuk el.

10. A 1., 8. vagy 9. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a védőcsoportot -20 és +150 °C között 5 perc-10 óra alatt távolítjuk el.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(2-hidroxi-etil)-1H-tetrazol-5-tiol előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R terciér-butil-, 1-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-3 szénatomos alkil)-, tetrahidropiran-2-il- vagy trifenil-metil-csoport és R¹

5

10

15

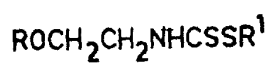
1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-3 mólegyenérték alkálifém-azid jelenlétében 1-40 súlyrész 1-6 szénatomos alkanol vagy 4-6 szénatomos dioxa-cikloalkán és 0-10 súlyrész víz elegyében 40-150 °C-on 35-330 percig melegítünk, majd az alkálifém-só-jából foszfor-savval felszabadított (II) általános képletű védett tiolt 0,5-4 pH-értéken, 0-30 súlyrész 1-6 szénatomos alkanol, 3-6 szénatomos alkanon vagy 4-6 szénatomos dioxa-cikloalkán és 1-33 súlyrész víz elegyében 5-330 percig 0-40 °C-on tartjuk, vagy azt 0-20 súlyrész 1-6 szénatomos halogénezett szénhidrogén, 0,5-5 súlyrész trifluor-ecetsav vagy 0,5-5 mólegyenérték alumínium- vagy titán-klorid és 1-5 súlyrész anizol keverékében 5 perc - 10 óra időtartamig -10 és +40 °C között tartjuk.

1 db rajz

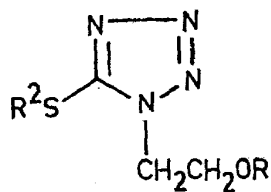
Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX

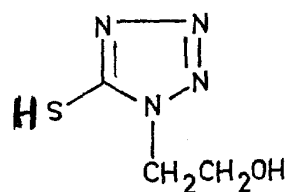
[A]



I



II



III