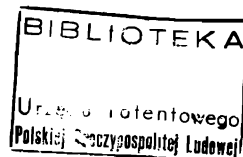


CO 701 91/32.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47857

Kl. 12 p, 7/01
Kl. internat. C 07 d

VEB Jenapharm*)

Jena, Niemiecka Republika Demokratyczna

Sposób wytwarzania 4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu

Patent trwa od dnia 17 października 1961 r.

Pierwszeństwo: 2 listopada 1960 r. (Niemiecka Republika Demokratyczna)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu, produktu pośredniego w syntezie witaminy B₁.

4-metylo-5- β -oksyetylotiazol można wytwarzać najróżniejszymi sposobami. W jednym z nich jako materiał wyjściowy stosuje się α -aceto- γ -butyrolakton, który po chlorowaniu, hydrolizie i dekarboksylacji przechodzi w γ -chloro- γ -acetopropanol lub jego wewnętrzny eter, który z dwutiokarbaminianem amonu daje 2-merkapt-4-metylo-5- β -oksyetylotiazol, z którego można odszczepić grupę merkapt- przez utlenianie mieszaniną kwas azotowy — azotyn sodu lub innymi drogami (porównaj np. E. R. Buchmann i współpracownicy J. Org. Chem. 6, 764—73, (1941)).

Przedstawiony proces posiada jednak różne wady mianowicie: przekształcenie w 2-merkapt-

to-4-metylo-5- β -oksyetylotiazol następuje w wodnym roztworze zbuforowanym octanem sodowym, zaś utlenianie 2-merkapt-4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu za pomocą kwasu azotowego w obecności azotynu sodowego stanowi reakcję katalityczną z trudem dającą się sterować, a nawet mogącą przebiegać z eksplozją. W przypadku tego rodzaju utleniania powstają poza tym substancje maziste tak, że otrzymuje się 4-metylo-5- β -oksyetylotiazol o znacznie gorszej jakości, z wydajnością około 30% w odniesieniu do α -aceto- γ -butyrolaktonu.

Sposób według wynalazku umożliwia łatwiejsze otrzymywanie 2-merkapt-4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu, oraz pozwala na sterowanie autokatalitycznym procesem utleniania 2-merkapt-4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu, przy czym z α -aceto- γ -butyrolaktonu otrzymuje się 4-metylo-5- β -oksyetylotiazol z wydajnością 65%.

γ -chloro- γ -acetopropanol otrzymany za pomocą chlorowania α -aceto- γ -butyrolaktonu chlor-

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest dr inż. Gert Leichssenring.

kiem siarkowodoru i hydrolizy wodą lub jego wewnętrznym eterem (2-metylo-2-(γ -chloro- γ -aceto)-propoksy-3-chlorotetrahydrofuran) albo mieszaniną obydwu poddaje się reakcji z dwutiotiokarbaminianem amonu w kwaśnym wodnym roztworze, zwłaszcza przy pH=2 i w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze 45–60°C. Z otrzymanego 2-merkaptu-4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu odszczepia się grupę merkaptu przez stopniowe dodawanie mieszaniny zawierającej 2-merkaptu-4-metylo-5- β -oksyetylotiazol i azotyn sodu, do gorącego roztworu 30–35%-owego kwasu azotowego, zwłaszcza w temperaturze 90–100°C, przy czym autokatalitycznym procesem utleniania steruje się przez regulowanie szybkości dopływu mieszaniny.

Podczas reakcji γ -chloro- γ -acetopropanolu otrzymanego z α -aceto- γ -butyrolaktonu lub jego eteru wewnętrznego albo mieszaniny obydwu z dwutiotiokarbaminianem amonu powstający pośrednio po odszczepieniu chlorku amonu, przez podwójną enolizację dienol z kondensacją powodującą zamknięcie pierścienia daje optymalne przereagowanie, na skutek wpływu równowagi na korzyść formy tiazolowej, z powodu wytrącania się produktu reakcji tylko w zakresie silnie kwaśnym, zwłaszcza przy pH=2, podczas gdy stopień przereagowania przy pH=8 wynosi 0. Końcowa wartość pH roztworu reakcyjnego musi wynosić co najmniej 4, ponieważ wartość pH nacysonego wodnego roztworu 2-merkaptu-4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu wynosi 5,4.

Autokatalityczny proces utleniania przy odszczepianiu grupy merkaptu można sterować w ten sposób, że do gorącej mieszaniny środka utleniającego, korzystnie o temperaturze 90–100° wprowadza się w zawiesinie zawsze w małym stężeniu, 2-merkaptu-4-metylo-5- β -oksyetylotiazol poddawany utlenianiu w obecności azotynu sodowego lub mieszaninę reakcyjną zawierającą 2-merkaptu-4-metylo-5- β -oksyetylotiazol zawierającą azotyn sodu.

Utlenianie 2-merkaptu-4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu zaczyna się natychmiast, przy czym otrzymany roztwór z utleniania nie zawiera żadnych ubocznych produktów mazistych, które zwykle w czasie destylacji ekstrahowanego 4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu prowadzą do zanieczyszczeń dających produkty rozkładu o bardzo nieprzyjemnym zapachu. Reakcję można przeprowadzić bez wyodrębniania produktów pośrednich.

Wynalazek jest bliżej wyjaśniony za pomocą przykładów.

Przykład I. Mieszaninę 227,5 g eteru wewnętrznego 2-metylo-2-(γ -chloro- γ -aceto)-propoksy-3-chlorotetrahydrofuranu w 1 litrze wody ogrzewa się mieszając aż do otrzymania klarownego roztworu, nastawia do pH = 2, następnie chłodzi do temperatury 40°C, dodaje roztwór 300 g dwutiotiokarbaminianu amonu w 300 ml wody i mieszaninę ciągle mieszając utrzymuje przez 3 godziny w temperaturze 45–55°C. Wypadający po krótkim czasie 2-merkaptu-4-metylo-5- β -oksyetylotiazol po ochłodzeniu do temperatury 0°C odwirowuje się, przemywa lodowatą wodą i suszy w próżni w temperaturze 80°C. Wydajność: 250 g 2-merkaptu-4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu (80,5% teorii).

Przykład II. Zawiesinę 96 g 2-merkaptu-4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu w 888 ml wody zadaje się roztworem 72 g azotynu sodu w 120 ml wody w temperaturze 20°C i mieszaninę tę mieszając i ciągle ogrzewając wprowadza w taki sposób do ogrzanej do temperatury 90–100°C mieszaninę 286 ml kwasu azotowego 65%-owego i 286 ml wody, aby naczynie reakcyjne napełnione było tylko do $\frac{3}{4}$ (z powodu uchodzenia gazów). Po skończeniu doprowadzania mieszaninę ochładza się, nastawia wartość pH na 9–10 za pomocą 40%-owego ługu sodowego, ekstrahuje chloroformem i zagęszczony ekstrakt destyluje w próżni (167–170°C przy 20 torrach). Wydajność 67 g 4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu (85% teorii).

Przykład III. Do mieszaniny α -aceto- β -butyrolaktonu i 190 ml chlorku siarkowodoru dodaje się mieszając i chłodząc do temperatury 5°C 250 ml wody lodowatej. Po 60 minutach dodaje się jeszcze raz 750 ml wody i mieszaninę reakcyjną tak długo ogrzewa do temperatury 100°C, aż utworzy się jednorodny roztwór, który jeszcze na gorąco nastawia się do pH = 2 za pomocą sody i w końcu chłodzi do temperatury 45–50°C. W tej temperaturze podczas mieszania dodaje się roztworu 300 g dwutiotiokarbaminianu amonu w 300 ml i temperaturę roztworu reakcyjnego utrzymuje na poziomie 55–60°C w ciągu 3 godzin. Pod koniec reakcji wartość pH roztworu nastawia się na co najmniej 4, przez dodanie kwasu solnego i roztwór chłodzi do 20°C.

W celu utleniania powstałego 2-merkaptu-4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu, otrzymaną zawiesinę zadaje się roztworem 310 g azotynu sodu w 310 ml wody i stopniowo wprowadza się w taki sposób do mieszaniny 1,225 litra 65%-owego kwasu azotowego i 1,225 litra wody, ogrza-

nej do temperatury 90 — 100°C. mieszając i stale ogrzewając, aż utlenianie nie przebiega gwałtowniej, aniżeli się tego życzy, Otrzymany żółty roztwór oziębia się do temperatury 20°C, nastawia na pH = 9 — 10 za pomocą 40%-owego ługu sodowego i ekstrahuje chloroformem. Z pozostałości chloroformowej, w temperaturze 167 — 170°C i przy ciśnieniu 20 torrów przechodzi 4-metylo-5- β -oksyetylotiazol (n_D^{20} = 1.5480; D_4^{20} = 1.1988). Wydajność 218 g 4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu (65% teorii w odniesieniu do zastosowanego α -aceto- γ -butyrolaktonu).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu, znamienny tym, że γ -chloro- γ -acetopropanol otrzymany w znany sposób za pomocą chlorowania α -aceto- γ -butyrolaktonu chlorkiem siarczyny i hydrolizy lub jego wewnętrzny eter 2-metylo-2-(γ -chloro- γ -aceto)-propoksy-3-chlorotetrahydrofuran, albo mieszaninę obydwu

poddaje się reakcji z dwutiokarbaminianem amonu w kwaśnym wodnym roztworze, korzystnie przy pH = 2, i w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze 45 — 60°C, utrzymując końcową wartość pH roztworu reakcyjnego co najmniej 4, przy czym z otrzymanego 2-merkaptu-4-metylo-5- β -oksyetylotiazolu w postaci zawiesiny w wodzie zawierającej również nieorganiczne sole i kwasy, odszczepia się grupę merkaptu przez stopniowe dodawanie mieszaniny zawierającej 2-merkaptu-4-metylo-5- β -oksyetylotiazol i azotyn sodu, do gorącego roztworu 30—35%-owego kwasu azotowego, korzystnie w temperaturze 90 — 100°C, przy czym autokatalitycznym procesem utleniania steruje się przez regulowanie szybkości dopływu mieszaniny, także bez wyodrębniania produktów pośrednich, a pożądany produkt wyodrębnia po ekstrakcji alkalicznej mieszaniny reakcyjnej.

VEB Jenapharm

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy