PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2002 -3843

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 277/32

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.04.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.05.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/895**

(33) Země priority: **AT**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/04693**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/090089**

(71) Přihlašovatel:
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, Basel, CH;

(72) Původce:
Krich Sylvia, Altenberg, AT;
Burger Christian, Leonding, AT;
Altreiter Johann, Neumarkt, AT;
Zwölfer Birgit, Timelkam, AT;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu

(57) Anotace:

Způsob přípravy 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu, při kterém se allylisothiokyanát vzorce CH_2=CH-CH_2-CNS uvede v reakci při teplotě -40 až 30 °C a rozpouštědle, které je za reakčních podmínek inertní, s 1 až 2 mol chloračního činidla na mol allylisothiokyanátu, takto získaná reakční směs se uvede v reakci při reakční teplotě od 0 °C do teploty varu použitého rozpouštědla s 1 až 5 mol oxidačního činidla na mol allylisothiokyanátu, načež se 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol izoluje z reakční směsi a případně převede krystalizací na vysoce čistý 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol.

CZ 2002 - 3843 A3

PV 2002-3843
19.11.02

181043/KB

Způsob přípravy 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy 2-chlor-5-chlormethyl--1,3-thiazolu (CCT).

Dosavadní stav techniky

2-Chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol je cenným meziproduktem při výrobě pesticidů nebo farmaceutických produktů. Z literatury je známo mnoho nejrůznějších způsobů přípravy 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu.

Tak je například v patentových dokumentech EP 0 260 560 a EP 0 446 913 popsána příprava 2-chlor-5-chlormethyl-1,3--thiazolu reakcí allylisothiokyanátu, případně allylisothiokyanátu substituovaného odlučitelnou skupinou s chloračním činidlem nebo je v patentovém dokumentu EP 0 763 531 popsána reakce 2-chlorallylisothiokyanátu s chloračním činidlem. Tyto způsoby jsou nevýhodné například vzhledem k tomu, že při první variantě se tvoří několik vedlejších produktů, v důsledku čehož má takto připravený 2-chlor-5--chlormethyl-1,3-thiazol pouze malou čistotu, zatímco výchozí materiál použitý při druhé variantě lze získat s vynaložením vysokých nákladů. Kromě toho musí být použit značný přebytek chloračního činidla a musí se pracovat při velkém zředění. Rovněž je nezbytné přesně udržovat reakční

19.11.02

teplotu a stabilní meziprodukty tvořící se v průběhu reakce musí být exotermně v dodatečném reakčním stupni převedeny na požadovaný finální produkt. Jisté zlepšení představuje příprava 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu z 1,3-dichlorpropenu a thiokyanátové soli přes 3-chlor-1-isothiokyanát-1-propen, která je popsána v patentovém dokumentu EP 0 794 180.

Další varianty, mezi které například patří patří způsob podle patentového dokumentu EP 0 775 700, při kterém se 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol připraví přes 2-amino-5-methylthiazol diazotací a následnou chlorací, vykazují rovněž nedostaky spočívající v tom, že získaný 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol je znečistěn četnými vedlejšími produkty, které v podstatě nelze oddělit anebo je možné je jen velmi obtížně oddělit na úkor vysokých ztrát výtěžku požadovaného produktu.

Cílem vynálezu tedy bylo nalézt nový způsob, který by umožnil přípravu 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu s vysokou čistotou a ve vysokém výtěžku.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je proto způsob přípravy 2-chlor-5--chlormethyl-1,3-thiazolu, jehož podstata spočívá v tom, že se allylisothiokyanát vzorce $CH_2=CH-CH_2-NCS$

a) uvede při teplotě -40 až 30 °C a v rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek, v reakci s 1 až 2 mol chloračního činidla na mol allylisothiokyanátu,

19.11.02

a

b) takto získaná reakční směs se při reakční teplotě od 0 °C do teploty varu použitého rozpouštědla uvede v reakci s 1 až 5 mol oxidačního činidla na mol allylisothiokyanátu,

a

c) 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol se izoluje z reakční směsi

a

d) případně se krystalizací převede na vysoce čistý 2--chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol.

Jako výchozí sloučenina pro přípravu 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu podle vynálezu se použije allylisothiokyanát vzorce $CH_2=CH-CH_2-NCS$.

Tato sloučenina se ve stupni a) uvede v reakci s chloračním činidlem. Jako chloračí činidlo přitom přichází v úvahu chlor a sloučeniny, které odštěpují chlor za reakčních podmínek. Těmito sloučeninami jsou například sulfurylchlorid, chlorid fosforečný, chlorid fosforitý a $POCl_3$.

Chloračí činidlo podle vynálezu se použije v množství 1 až 2 mol na mol allylisothiokyanátu. Výhodně se použije 1 až 1,6 a obzvláště výhodně 1 až 1,3 mol chloračního činidla na mol allyisothiokyanátu.

Tato reakce probíhá v rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek. Vhodnými rozpouštědly jsou například alifatické a aromatické uhlovodíky, jako například benzen, toluen, hexan, heptan a oktan, halogenované alifatické nebo

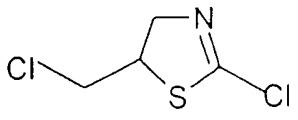
19.11.02

aromatické uhlovodíky, jako například dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrachlormethan, 1,1,2,2-tetrachlorethan, trichlormethan- a ethan, chlorbenzen, dichlorbenzen a trichlorbenzen, ethery, jako například diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan a dimethoxyethan, nitrily, jako například acetonitril a propionitril, amidy, jako například dimethylformamid, methylpyrrolidon a diethylformamid, a sulfoxidy, jako například dimethylsulfoxid. Výhodnými rozpouštědly jsou halogenovaná alifatická nebo aromatická rozpouštědla z množiny zahrnující dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrachlormethan, 1,1,2,2-tetrachlorethan, trichlormethan- a ethan, chlorbenzen a dichlorbenzen.

Reakční teplota se pohybuje mezi -40 a 30 °C, výhodně mezi -30 a 10 °C a obzvláště výhodně mezi -20 a 0 °C.

Reakční směs se míchá po dobu několika minut až několika hodin při odpovídající reakční teplotě. Výhodně se reakční směs míchá po dobu asi 5 minut až 5 hodin a obzvláště výhodně se reakční směs míchá po dobu asi 20 minut až 2 hodin.

Reakcí allylisothiokyanátu s chloračním činidlem se získá meziprodukt vzorce



který se však z reakční směsi neizoluje.

Reakční směs získaná ve stupni a), která obsahuje výše uvedený meziprodukt, se ihned po stupni a) podrobí následné reakci s oxidačním činidlem (stupeň b)).

Za tím účelem se reakční směs ve stupni b) uvede v reakci s 1 až 5 mol oxidačního činidla na mol allylisothiokyanátu. Vhodnými oxidačními činidly jsou například peroxykyseliny, jako například kyselina peroxyoctová nebo kyselina m-chlorperoxybenzoová, směsi kyselina/H_2O_2, anorganické nebo organické peroxidy, jako například peroxid niklu, hydroperoxidy nebo chinony, jako například dichlorkyanochinon.

Uvedená reakční směs může být však také uvedena v reakci s 1 až 5 mol oxidačního činidla, které působí současně jako halogenační činidlo, přičemž oxidace probíhá za halogenace a následuje dehydrohalogenace. Takovými výhodnými halogenačními činidly jsou chlorované a bromované sloučeniny, jako například Cl_2, Br_2, sulfurylchlorid, N-halogenimid, jako například N-chlor- nebo N-bromsukcinimid nebo N-chlor- nebo N-bromftalimid, nebo dihalogendialkylhydantoiny, jako například dichlordimethylhydantoin.

Výhodně se použije 1,2 až 4 mol, výhodně 1,8 až 3 mol oxidačního činidla, popřípadě halogenačního činidla na mol allylisothiokyanátu.

Výhodně se jako oxidační činidla popřípadě halogenační činidla použijí chlorované nebo bromované sloučeniny a obzvláště výhodně se takto použije N-chlor- nebo

19.11.02

N-bromsukcinimid, N-chlor- nebo N-bromftalimid a dichlordimethylhydantoin.

Použije-li se jako oxidační činidlo halogenující sloučenina, potom dochází k substituci, která je například iniciována a urychlována ultrafialovým světlem nebo přidáním vhodného iniciátoru. Takovými vhodnými iniciátory jsou obvyklé sloučeniny, které jsou pro tento účel známé z dosavadního stavu techniky. Jsou jimi například peroxidy, jako například dibenzoylperoxid, diacetylperoxid, azosloučeniny, jako například azobisisobutyronitril.

Tento iniciátor se použije v množství 0,05 až 10 mol.%, výhodně v množství 0,1 až 8 mol.% a obzvláště výhodně v množství 0,5 až 5 mol.%, vztaženo na allylisothiokyanát.

Oxidační činidlo nebo/a iniciátor mohou být přidány buď v jediné porci nebo rozděleny do několika porcí.

Reakční teplota se pohybuje mezi 0 °C a teplotou varu použitého rozpouštědla. Výhodně se reakční teplota pohybuje mezi 20 °C a teplotou varu použitého rozpouštědla a obzvláště výhodně se reakční teplota pohybuje mezi 30 a 80 °C.

Je obzvláště výhodné pro dosažení dobré čistoty 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu, když se reakce ve stupních a) a b) provádějí pokud možno za bezvodých podmínek. Toho se dosáhne použitím absolutního (bezvodého) rozpouštědla a čistého allylisothiokyanátu a případně provedením uvedených reakcí pod inertní atmosférou.

19.11.02

Za účelem izolace získaného 2-chlor-5-chlormethyl-1,3--thiazolu se reakční směs případně nejdříve ochladí.

V případě, že se jako oxidační činidlo použije N-halogenimid, potom se vyloučený imid oddělí případně například filtrací. Potom se zbylá reakční směs zalkalizuje za účelem vázání případně přítomných kyselin, jakými jsou kyselina chlorovodíková nebo kyselina bromovodíková. To lze například provést promytím v roztoku vhodných bází nebo přidáním vhodných bází. Vhodnými bázemi jsou v tomto případě například roztoky hydrogenuhličitanu sodného, roztoky hydrogenuhličitanu draselného, roztoky uhličitanu sodného, roztoky uhličitanu draselného, zředěný roztok hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, čpavková voda, suchý uhličitan sodný nebo suchý uhličitan draselný.

Následně se oddělí rozpouštědlo a surový 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol se přečistí například pouhou destilací.

Za účelem dalšího zvýšení čistoty může být potom destilát obsahující 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol podroben krystalizaci a promytí s případnou digescí v alifatickém uhlovodíku, jakým je například hexan a heptan, etheru nebo esteru. Výhodné jsou alifatické uhlovodíky.

Za účelem získání vysoce čistého 2-chlor-5-chlormethyl--1,3-thiazolu je výhodné po oddělení vyloučeného aminu, bázickém promytí, oddělení rozpouštědla a destilaci takto získaný destilát podrobit krystalizaci jeho ochlazením na teplotu 0 až -40 °C, výhodně na teplotu -5 až -40 °C a

obzvláště výhodně na teplotu -15 až -40 °C, odsát vyloučené krystaly a podrobit je za chladu digesci v alifatickém, výhodně ledově chladném uhlovodíku, výhodně v hexanu nebo heptanu nebo v etheru nebo esteru a následně krystaly vysušit při teplotě místnosti za vakua, případně pod dusíkovovou atmosférou.

Při krystalizaci obsahuje kapalina nacházející se nad krystaly většinou až 29 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl--1,3-thiazolu, což znamená, že od koncentrace 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu vyšší než 30 % může být z takových surových produktů získán vysoce čistý materiál.

Krystalizací mohou být však dále přečistšěny nejen destiláty, nýbrž také pevný v obchodě dostupný 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol. Za tím účelem se k přečistění určený 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol nejdříve rozpustí v alifatickém uhlovodíku, etheru nebo esteru, k získanému roztoku se případně přidá aktivní uhlí, načež se případně pevný podíl odfiltruje. Potom se provede krystalizace s následnou digescí způsobem, který je analogický s krystalizací a digescí, které byly popsány výše.

Provedením reakcí podle vynálezu se získá 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol, který má podstatně vyšší čistotu než 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol získaný způsoby spadajícími do dosavadního stavu techniky. Srovnávací pokusy ukazují, že surový 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol neobsahuje vysokomolekulární vedlejší produkty, které jsou obsaženy v 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu připraveném způsobem podle patentového dokumentu EP 0 260 560. Tyto

19.11.02

vysokomolekulární produkty jsou jen krajně obtížnně detekovatelné nebo vůbec nejsou detekovatelné plynovou chromatografií, avšak mohou být prokázány prostřednictvím HPLC-MS. Zpracováním a čistěním 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol způsobem podle vynálezu se získá 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-
-thiazol v podstatně vyšší čistotě ve srovnání s postupy dosavadního stavu techniky.

Další výhodou způsobu podle vynálezu je, že se provádí v jediné reakční nádobě a že nevyžaduje použití nákladných aparatur.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí příkladů jeho konkrétních provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují vlastní rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků a obsahem popisné části.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

K 20 g (0,2 mol) destilovaného alkylisothiokyanátu ve 200 ml dichlormethanu se při teplotě -10 až 15 °C přidá 29,7 g (0,22 mol) sulfurylchloridu a směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -15 °C. Potom se přidá 53,36 g (0,4 mol) N-chlorsukcinimidu a 0,65 g (4 mmol) azobisisobutyronitrilu a získaná směs se zahřívá k varu pod ultrafialovým světlem po dobu 3 hodin. Reakční směs se

19.11.02

potom ochladí, vyloučený sukcinimid se odfiltruje a sraženina se dvakrát promyje vždy 5 až 10 ml chladného dichlormethanu. Filtráty se dvakrát promyjí vždy 50 ml 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší nad síranem sodným a zbaví rozpouštědla jeho odehnáním.
Analytický výtěžek: 22,18 g CCT (což odpovídá 66 % teoretického výtěžku)
Kvantitativní analýza plynovou chromatografií se vždy provede za použití tetradekanu jako vnitřního standardu nebo za použití odvozené metody s vnějším standardem.

Získaný surový produkt byl přečistěn destilací při teplotě 60 až 65 °C/0,2 kPa. Byl získán destilát s obsahem 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu rovným 85 %.
Analytický výtěžek: 17,75 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (což odpovídá 52 % teoretického výtěžku).

Předestilovaný surový produkt se přivede ochlazením na teplotu -20 °C ke krystalizaci, načež se získané krystaly odsají, dvakrát promyjí vždy 5 ml chladného hexanu a vysuší za vakua při teplotě místnosti.
Výtěžek: 13,8 bezbarvých krystalů obsahujících 99,8 % 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (41 % teoretického výtěžku).

Příklad 2

Ke 4,9 g (50 mmol) destilovaného allylisothiokyanátu v 60 ml dichlormethanu se při teplotě -10 °C v průběhu 30 minut přidá 6,7 g (50 mmol) sulfurylchloridu a získaná směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -10 °C. Potom se přidá 13,3 g N-chlorsukcinimidu a směs se zahřeje k varu.

19.11.02

Následně se po částech v průběhu 3 hodin přidá celkem 240 mg (1,5 mmol) azo-bis-isobutyronitrilu ve 4 ml dichlormethanu a směs se zahřívá po další půl hodinu. Reakční směs se potom promyje 25 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 20 ml vody, vysuší nad síranem sodným a zfiltruje.
Analytický výtěžek: 4,6 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (55 % teoretického výtěžku).

Získaný surový produkt byl přečistěn destilačně při teplotě 103 až 110 °C/1,7 kPa. Destilát obsahuje 74 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu.
Analytický výtěžek: 4,0 g 2-chlor-5-chlormethylthiazolu (48 % teoretického výtěžku).

Příklad 3

K 19,6 g (0,2 mol) destilovaného allylisothiokyanátu ve 240 ml dichlormethanu se při teplotě -10 °C v průběhu 75 minut přidá 26,8 (0,2 mol) sulfurylchloridu a získaná směs se míchá při teplotě 10 °C po dobu jedné hodiny.Potom se přidá 26,6 g (0,2 mol) N-chlorsukcinimidu a 0,32 g (2 mmol) azo-bis-isobutyronitrilu v 8 ml dichlormethanu a směs se zahřeje k varu. Potom se třikrát v hodinových odstupech přidá vždy 13,3 g (0,1 mol) N-chlorsukcinimidu a 0,32 g (2 mmol) azo-bis-isobutyronitrilu v 8 ml dichlormethanu a směs se nakonec zahřívá ještě po dobu 2 hodin na teplotu varu.
Analytický výtěžek: 21,7 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (64,5 % teoretického výtěžku).

Reakční směs se promyje 150 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a třikrát vždy 100 ml vody,

19.11.02

vysuší nad síranem sodným a zbaví rozpouštědla.
Analytický výtěžek: 18,8 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (56 % teoretického výtěžku).

Příklad 4

K 9,9 g (0,1 mol) destilovaného allylisothiokyanátu ve 100 ml dichlorethanu se při teplotě -10 °C přidá v průběhu 45 minut 14,8 (0,11 mol) sulfurylchloridu a získaná směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 10 °C. Potom se přidá 29,3 g (0,22 mol) N-chlorsukcinimidu a 0,32 g (2 mmol) azo-bis-isobutyronitrilu v 5 ml dichlorethanu, načež se směs míchá po dobu 2 hodin při teplotě 70 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu -5 °C a vyloučený sukcinimid se odfiltruje.
Analytický výtěžek: 9,46 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (56,3 % teoretického výtěžku).

Příklad 5

K 24,8 g (0,25 mol) destilovaného allylisothiokyanátu ve 100 ml dichlormethanu se při teplotě -10 °C a v průběhu 90 minut přidá 37,1 g (0,27 mol) sulfurylchloridu a získaná směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -10 °C. Potom se přidá 33,4 g (0,25 mol) N-chlorsukcinimidu a 0,82 g (5 mmol) azo-bis-isobutyronitrilu a směs se zahřívá na teplotu 70 °C. Po 30 minutách a po jedné hodině se vždy přidá dalších 20,0 g (0,15 mol) N-chlorsukcinimidu a 0,41 g (2,5 mmol) azo-bis-isobutyronitrilu a směs se nakonec míchá ještě po dobu 2 hodin při teplotě 70 °C. Reakční směs se potom ochladí na teplotu okolí a vyloučený sukcinimid se odfiltruje.

19.11.02

Analytický výtěžek: 16,8 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (40 % teoretického výtěžku).

Příklad 6

Ke 31,45 g (0,315 mol) allylisothiokyanátu ve 100 ml dichlormethanu se při teplotě -15 až -10 °C a v průběhu 2 hodin přidá 44,67 g (0,331 mol) sulfurylchloridu a směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -10 °C. Potom se přidá 42,02 g (0,315 mol) N-chlorsukcinimidu a získaná směs se zahřívá pod ultrafialovým světlem k varu. Po 30 minutách a po další hodině se vždy přidá dalších 25,35 g (0,19 mol) N-chlorsukcinimidu a směs se potom ještě míchá po dobu 2 hodin a třiceti minut pod ultrafialovým světlem.Reakční směs se potom ochladí na teplotu místnosti a vyloučený sukcinimid se odfiltruje.
Analytický výtěžek: 25,4 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (48 % teoretického výtěžku).

K získanému surovému produktu se přidá 50,0 g (0,47 mol) uhličitanu sodného, načež se získaná směs míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti, zfiltruje a zbaví rozpoušdla jeho odehnáním.
Analytický výtěžek: 24,94 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (47 % teoretického výtěžku).

Surový produkt se přečistí destilací při teplotě 66 až 70 °C, přičemž se získá destilát obsahující 77 % hmotnosti 2-chlor-5-chlorfenyl-1,3-thiazolu.
Analytický výtěžek: 36 % teoretického výtěžku.

19.11.02

Příklad 7

Do roztoku 10,91 g (0,11 mol) allylisothiokyanátu ve 100 ml dichlormethanu se zavádí při teplotě -15 až -10 °C a v průběhu 1 hodiny 7,8 g (0,11 mol) chloru, načež se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -10 °C. Potom se přidá 22,03 g (0,165 mol) N-chlorsukcinimidu a 0,36 g (2,2 mmol) azo-bis-isobutyronitrilu a směs se potom zahřívá k varu. Potom se pětkrát ve třicetiminutových intervalech vždy přidá 1,47 g (0,11 mmol) N-chlorsukcinimidu a 70 mg (0,44 mmol) azo-bis-butyronitrilu a směs se potom zahřívá ještě po dobu 10 hodin k varu. Reakční směs se ochladí na teplotu 5 °C a vyloučený sukcinimid se odfiltruje.
Analytický výtěžek: 10,54 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (57 % teoretického výtěžku.

Srovnávací příklad I
(příklad provedený podle EP 0 260 560)

75 ml chloroformu se při teplotě varu nasytí chlorem. Do tohoto roztoku se při teplotě varu a v průběhu 2 hodin přičerpá 25 g (250 mmol) allylisokyanátu v 50 ml chloroformu a současně se do roztoku zavede 133,7 g (1,91 mol) plynného chloru tak, aby byl stále k dispozici přebytek plynného chloru. Potom se v průběhu 30 minut a při teplotě varu zavede dodatečný podíl 17,5 g (0,25 mol) chloru. Přebytečný chlor se potom odežene dusíkem a stanoví se výtěžek analýzou provedenou plynovou chromatografií. Získaný roztok (199,29 g) obsahuje 6,99 % hmotnosti, popřípadě 43 FI% 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu.
Analytický výtěžek: 13,93 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (33 % teoretického výtěžku).

19.11.02

Srovnávací příklad II

75 ml dichlormethanu se nasytí chlorem při teplotě varu. Do roztoku se při teplotě varu a v průběhu jedné hodiny přičerpá 25 g (250 mmol allyisothiokyanátu v 50 ml dichlormethanu a současně se zavede 100 g (1,43 mol) plynného chloru tak, aby byl neustále k dispozici přebytek plynného chloru. Potom byl v průběhu 30 minut při teplotě varu zaveden dodatečný podíl 85 g (1,21 mol) chloru. Přebytek chloru se odežene dusíkem a stanoví se výtěžek analýzou provedenou plynovou chromatografií. Získaný roztok (80,02 g) obsahuje 15,43 % hmotnosti, popřípadě 38,8 FI% 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu.
Analytický výtěžek: 12,35 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (29 % teoretického výtěžku).

Příklad 8

33,56 g surového destilátu, získaného analogicky jako v příkladu 2 a obsahujícího 70 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu, se přivede ke krystalizaci ochlazením na teplotu -20 °C a přidáním zárodečných krystalů. Vyloučené krystaly se odsají a dvakrát digerují celkem 25 ml ledově chladného hexanu.
Výtěžek: 15,08 g bezbarvých krystalů; krystaly obsahují 99,6 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu = 64 % z nasazeného množství 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (matečný louh obsahuje ještě 43 % 2-chlor-5-chlormethyl--1,3-thiazolu).

Příklad 9

19.11.02

12,20 g surového destilátu, který obsahuje 43,6 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu, se přivede ke krystalizaci ochlazením na teplotu -20 °C a přidáním zárodečných krystalů. Vyloučené krystaly se odsají a promyjí 2 ml ledově chladného hexanu.
Výtěžek: 2,23 g bezbarvých krystalů; krystaly obsahují 99,2 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu = 42 % z nasazeného množství 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (matečný louh obsahuje 27 % 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu).

Příklad 10

10,0 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (obsahujícího 98,2 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu a dostupného u společnosti Fine Organics) se při teplotě místnosti rozpustí ve 30 ml hexanu a k získanému roztoku se přidá 0,5 g aktivního uhlí. Směs se míchá po dobu 15 minut, načež se zfiltruje. Zbytek na filtru se dvakrát promyje celkem 4 ml hexanu a filtrát se ochladí na teplotu -20 °C. Vyloučené krystaly se odfiltrují, digerují 5 ml hexanu a vysuší za vakua při pokojové teplotě.
Výtěžek: 6,74 g bezbarvých krystalů obsahujících 101,3 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu.

Příklad 11

10,0 g 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu (obsahujícího 98,2 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu) se rozpustí při teplotě 50 °C v 16 ml hexanu a získaný roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 minut, načež se

19.11.02

roztok zfiltruje a filtrát se ochladí na teplotu -20 °C. Vyloučené krystaly se odfiltrují, digerují 2 ml chladného hexanu a vysuší za vakua při teplotě místnosti.
Výtěžek: 9,06 g bezbarvých krystalů obsahujících 100,2 % hmotnosti 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu.

PV 2002-3843
19.11.02

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu, v y-
z n a č e n ý t í m, že se allylisothiokyanát vzorce
$CH_2=CH-CH_2-NCS$

a) uvede při teplotě -40 až 30 °C a v rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek, v reakci s 1 až 2 mol chloračního činidla na mol allylisothiokyanátu,

a

b) takto získaná reakční směs se při reakční teplotě od 0 °C do teploty varu použitého rozpouštědla uvede v reakci s 1 až 5 mol oxidačního činidla na mol allylisothiokyanátu,

a

c) 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol se izoluje z reakční směsi

a

d) případně se krystalizací převede na vysoce čistý 2--chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se jako inertní rozpouštědlo použije alifatický nebo aromatický uhlovodík z množiny zahrnující benzen, toluen, hexan, heptan a oktan, halogenovaný alifatický nebo aromatický uhlovodík z množiny zahrnující dichlormethan, tetrachlormethan, 1,1,2,2-tetrachlorethan, trichlormethan, trichlorethan, chlorbenzen, dichlorbenzen a trichlorbenzen, ether z množiny zahrnující diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan a dimethoxyethan, nitril z množiny

19.11.02

zahrnující acetonitril a propionitril, amid z množiny zahrnující dimethylformamid, methylpyrrolidon a diethylformamid, a sulfoxid.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se ve stupni 1) jako chlorační činidlo použije chlor nebo sloučenina odštěpující chlor z množiny zahrnující sulfurylchlorid, chlorid fosforečný, chlorid fosforitý a $POCl_3$.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se ve stupni b) jako oxidační činidlo použijí peroxykyseliny, směsi kyselina/H_2O_2, anorganické nebo organické peroxidy, hydroperoxidy, chinony nebo halogenující sloučeniny.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č e n ý t í m, že se jako oxidační činidlo použije halogenující sloučenina z množiny zahrnující Cl_2, sulfurylchlorid, N-halogenimidy nebo dihalogendialkylhydantoiny.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č e n ý t í m, že se jako N-halogenimidy použijí N-halogenimid, N-chlorsukcinimid, N-bromsukcinimid, N-chlorftalimid nebo N-bromftalimid.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se ve stupni b) při použití halogenující sloučeniny jako oxidačního činidla reakce iniciuje nebo urychlí pomocí ultrafialového záření nebo/a přídavku iniciátoru.

19.11.02

8. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se stupně a) a b) provádějí za bezvodých podmínek při použití absolutních rozpouštědel a případně za použití inertní atmosféry.

9. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se za účelem izolace 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazolu reakční směs získaná ve stupni b) případně nejdříve ochladí, načež se případně vyloučené sloučeniny oddělí a zbývající reakční směs se promyje bází nebo se k ní přidá báze, rozpouštědlo se oddělí a 2-chlor-5-chlormethyl-1,3--thiazol se získá destilací.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se ve stupni d) za účelem přípravy vysoce čistého 2-chlor-5--chlormethyl-1,3-thiazolu destilát získaný ve stupni c) přivede ke krystalizaci ochlazením na teplotu 0 až -40 °C, krystaly se odsají a za studena se digerují v alifatickém uhlovodíku, etheru nebo esteru, načež se vysuší, nebo se pevný 2-chlor-5-chlormethyl-1,3-thiazol nejdříve rozpustí v alifatickém uhlovodíku, etheru nebo esteru, k získanému roztoku se přidá aktivní uhlí a případně obsažené pevné látky se oddělí, roztok se přivede ke krystalizaci ochlazením na teplotu 0 až -40 °C, krystaly se odsají a za studena digerují v alifatickém uhlovodíku, etheru nebo esteru, načež se vysuší.

Zastupuje: