

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64480

Patent dodatkowy
do patentu

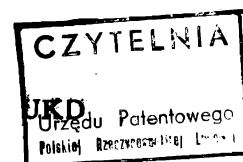
Zgłoszono: 12.VII.1967 (P 121 657)

Pierwszeństwo: 14.VII.1966 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 15.I.1972

Kl. 12 p, 10/10

MKP C 07 d, 91/42



Właściciel patentu: American Cyanamid Company, New Jersey (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób otrzymywania dl 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodorimidazo [2,1-b] tiazolu na drodze racemizacji izomerów optycznie czynnych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania dl 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodorimidazo[2,1—b]tiazolu na drodze izomeryzacji izomerów optycznie czynnych, a zwłaszcza d(+)-6-fenyl-2,3,5,6-czterowodorimidazo [2,1—b] tiazolu, który stanowi izomer fizjologicznie nieczynny. Z uzyskanego racematu można następnie w znany sposób wyosobnić d(+)-6-fenyl-2,3,5,6-czterowodorimidazo [2,1—b] tiazol stanowiący izomer fizjologicznie czynny.

W razie, gdyby było to pożądane, sposób ten można również zastosować do przeprowadzenia 1(+)-6-fenyl-2,3,5,6-czterowodorimidazo [2,1—b]-tiazolu w racemat.

Związek d(+)-6-fenyl-2,3,5,6-czterowodorimidazo[2,1—b]tiazol jest trudny do racemizowania. Związek ten nie racemizuje w kwaśnych roztworach, w których wytwarza się sól. Natomiast podczas ogrzewania do wysokich temperatur, a także podczas ogrzewania w zasadowych roztworach rozpuszczalników zawierających grupy hydroksylowe związek ulega rozpadowi.

Niespodziewanie stwierdzono, że racemizacja zachodzi z dużą wydajnością, jeżeli d(+)-6-fenyl-2,3,5,6-czterowodorimidazo[2,1—b]tiazol ogrzewa się z alkoholem metalu alkalicznego, amidem metalu alkalicznego, wodorkiem metalu alkalicznego, butylolem lub fenylem w temperaturze 20°C—120°C. W związkach tych metalem alkalicznym jest sód lub potas. Reakcję należy prowadzić

2

w obecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika takiego jak dwumetyloformamid lub dwumetylosulfotlenek. Czas reakcji waha się od kilku minut do kilku godzin w zależności od dobranej zasady katalizatora racemizacji i rozpuszczalnika.

Racemizacja może być przeprowadzona w temperaturze niższej jak i wyższej, lecz nie są one tak skuteczne jak wyżej omówione.

Następujące przykłady ilustrują sposób otrzymywania racematu.

Przykład I. Przygotowuje się mieszaninę z 300 mg d(+)-6-fenyl-2,3,5,6-czterowodorimidazo[2,1—b] tiazolu, 20 ml sulfotlenku dwumetylu i 0,5 g 50% dyspersji wodoru sodowego w oleju mineralnym. Po odstaniu przez kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej, zawiesinę wlewa się do wody i przez ekstrakcję mieszaninę wody z chlorkiem metylenu otrzymuje się dl 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodorimidazo[2,1—b]tiazol. Ekstrakt chlorku metylenu suszy się pod bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i dodaje roztwór chlorowodoru w izopropanolu. Wytrąca się chlorowodorek, który odsącza się. Otrzymuje się 280 mg chlorowodoru o temperaturze topnienia 260°C—263°C. Produkt posiada skręcalność właściwą +10,5°, co oznacza, że jest to w około 95% zracementyzowany chlorowodorek dl 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodorimidazo[2,1—b]tiazolu.

Przykład II. Mieszaninę 200 mg d(+) 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazolu i 50 mg trzeciorzędowego butanolanu sodowego ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze 100°C przez dwie godziny. Całość pozostawia się na kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej, a następnie produkt ekstrahuje się mieszaniną wody i chlorku etylenu. Następuje podział produktu pomiędzy chlorek metylenu i wodę. Oddziela się warstwę chlorku metylenu, suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym i mierzy skręcalność w polarymetrze. Skręcalność jest równa zero, co świadczy o pełnej racemizacji. Chlorek metylenu odparowuje się a pozostałość rozpuszcza w acetonie. Przez dodanie do roztworu niewielkiej ilości roztworu chlorowodoru w izopropanolu otrzymuje się chlorowodorek, który odsącza się. Wydajność wynosi 145 mg (62%) chlorowodoru dla 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazolu o temperaturze topnienia 262°C.

Przykład III. Przygotowuje się roztwór przez rozpuszczenie 200 mg trzeciorzędowego butanolanu potasowego w około 8 ml dwumetyloformamidu. Następnie dodaje się 2 g d(+) 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazolu. W trakcie rozpuszczania się aminy następuje oziębienie mieszaniny reakcyjnej.

Po rozpuszczeniu osadu (około 10 minut) bada się skręcalność roztworu. Wynosi ona 2°. Skręcalność niezracemizowanego roztworu dla takiego samego stężenia wynosi około 30°. Po 30 minutach mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody. Otrzymuje się 0,52 g wytrąconej wolnej zasady stanowiącej dla 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazolu, który przesącza się i przemycza wodą. Temperatura topnienia wynosi 88°C–89°C. Dodatkową porcję produktu uzyskuje się w rurce polarymetru oraz przez ekstrakcję przesączów chlorkiem metylenu.

Wszystkie frakcje produktu łączy się i przeprowadza w chlorowodorek przez działanie na roztwór acetonowy roztworem chlorowodoru w izopropanolu. Wydajność chlorowodoru dla 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazolu, o temperaturze topnienia 264°–266°C, wynosi 1,67 g, 68%.

Przykład IV. Przygotowuje się zawiesinę z 4 ml dwumetyloformamidu i 100 mg metanolanu sodowego. Następnie w mieszaninie rozpuszcza się 1 g d(+) 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazolu. Osadza się prawie nierozpuszczalny metanolan sodowy. Badanie klarownej górnej warstwy cieczy w 2 decymetrowej rurce polarymetru daje odczyt +31°. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w łaźni olejowej w temperaturze 108°C, przez sześć godzin. Skręcalność wynosi +13,5°. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się przez następne sześć godzin w tej samej temperaturze. Wówczas skręcalność wynosi +8°.

Mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody i przez ekstrakcję chlorkiem metylenu uzyskuje produkt. Chlorek metylenu odparowuje się a pozostałość przeprowadza w chlorowodorek acetonem i roztworem chlorowodoru w izopropanolu. Wydajność chlorowodoru dla 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazolu o temperaturze topnienia

259°–263°C wynosi 0,46 g. Oznaczenie skręcalności właściwej wykazuje, że produkt jest w 100% zraccemizowany.

Przykład V. Przygotowuje się zawiesinę z 4 ml sulfotlenku dwumetylu i 100 mg metanolanu sodowego a następnie rozpuszcza w mieszaninie 1 g d(+) 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazolu. Klarowna górna warstwa cieczy nad stosunkowo mało rozpuszczalnym metanolem sodowym ma skręcalność +34° (odczytana w 2 dm rurce).

Mieszaninę ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze 108°C przez sześć godzin. Wówczas skręcalność spada do +8°40'. Po ogrzewaniu przez następne sześć godzin wartość skręcalności wynosi +5°30'. Chlorowodorek otrzymuje się jak w przykładzie IV. Wydajność wynosi 0,42 g produktu o temperaturze topnienia 259°–261°C. Oznaczenie skręcalności właściwej wykazuje, że produkt jest całkowicie zraccemizowany.

Przykład VI. Na roztwór 2 g (9,8 milimoli) d(+) 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazolu w 20 ml benzenu działa się 2 ml (3,2 milimolami) roztworu otrzymanego przez rozpuszczenie 1,6 mola butylolitu w 1 l heksanu. Po dwu dniach z nad ciemnego osadu dekantuje się benzen i odparowuje. Pozostaje 1,4 g lepkiego osadu. Osad przemycza się trójetyloaminą i rozpuszcza w acetonie. Przez dodanie niewielkiej ilości roztworu chlorowodoru w izopropanolu wytrąca się chlorowodorek o temperaturze topnienia 257°–260°C. Wydajność wynosi 200 mg. Skręcalność właściwa wynosi +6,3°, co wskazuje, że produkt jest prawie całkowicie zraccemizowany.

Przykład VII. Roztwór przygotowuje się przez rozpuszczenie około 0,5 g amidku sodowego w 25 ml sulfotlenku dwumetylu. 1 ml tego roztworu dodaje się do roztworu 1 g d(+) 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazolu w 8 ml sulfotlenku dwumetylu. Po kilku minutach skręcalność roztworu jest równa zero.

Mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody i produkt ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt chlorku metylenu przemycza się wodą i suszy nad bezwodnym węglanem potasowym. Po odparowaniu pozostaje 0,6 g dla 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazolu o temperaturze topnienia 87°–89°C. Rozpuszcza się go w acetonie i dodaje niewielką ilość roztworu chlorowodoru w izopropanolu. Wytrącony chlorowodorek przesącza się i przemycza acetonem. Chlorowodorek dla 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazolu o temperaturze topnienia 264°–265°C.

Przykład VIII. Jeśli w przykładach od I do VII jako materiał wyjściowy stosuje się 1(–) 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazol, to otrzymany produkt stanowi ten sam dla 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazol, jak otrzymany z izomeru d(+).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania dla 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1-b]tiazolu na drodze racemizacji izomerów optycznie czynnych, **znamienny tym**, że d(+) 6-fenyl-2,3,5,6-czterowodoroidimidazo[2,1–

5

—błtiazol ogrzewa się z alkoholanem metalu alkalicznego, amidem metalu alkalicznego, wodorkiem metalu alkalicznego, butylolitem lub fenylo-
litem w temperaturze 20°—120°C.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 5
jako metal alkaliczny stosuje się sól lub potas.

6

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
reakcję prowadzi się w obecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że
jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się dwumetyloformamid lub dwumetylosulfotlenek.