



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203932

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 277/36

(22) Přihlášeno 19 10 78

(21) (PV 6806-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 19 10 77
(77 31431) a od 13 09 78 (78 26304)
Francie

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 11 83

(72)
Autor vynálezu

BOURZAT JEAN-DOMINIQUE ing., PAŘÍŽ, FARGE DANIEL ing., THIAIS,
LEGER ANDRÉ, PAŘÍŽ a PONSINET GÉRARD, SUCY-EN-BRIE (Francie)

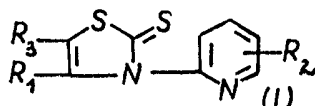
(73)
Majitel patentu

RHONE-POULENC INDUSTRIES, PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob výroby nových thiazolinových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových thiazolinových derivátů obecného vzorce I



kde

- a)
R₁ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku nebo methoxymethyl,
R₂ znamená alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku v poloze 4, 5 nebo 6 a
R₃ znamená methyl nebo

b)

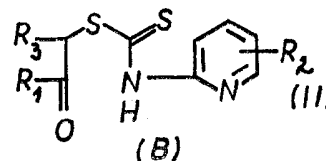
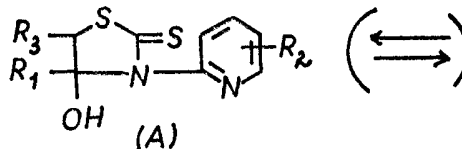
- R₃ znamená atom vodíku a
R₁ znamená atom vodíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkoxyethyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části,
R₂ znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku v poloze 4, 5 nebo 6 nebo

R₁ znamená cyklopropylový zbytek a

R₂ znamená atom vodíku.

Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se podrobí dehydrataci thiazolidin obecného vzorce II,

2



kde

R₁, R₂ a R₃ mají svrchu uvedený význam.

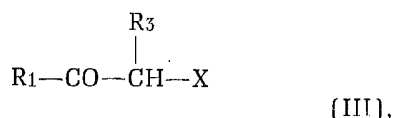
Obvykle odpovídá obecný vzorec A převládající formě, která je krystalická, přičemž jde o sloučeniny, v nichž R₁, R₂ a R₃ mají význam, svrchu uvedený pod a) nebo R₃ znamená atom vodíku a R₁ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, kde atomy uhlíku jsou primární nebo sekundární nebo alkoxyethyl o 1 až 4 atomech uhlíku a R₂ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v poloze 4, 5 nebo 6, nebo R₁ znamená cyklopropylový zbytek a R₂ znamená atom vodíku.

Obecný vzorec IIB obvykle odpovídá sloučeninám v krystalické formě, v nichž R₁ znamená terc.butyl, R₂ znamená alkyl o 1

až 4 atomech uhlíku v poloze 4, 5 nebo 6 a R₃ znamená atom vodíku.

Dehydratace se provádí v prostředí anorganické nebo organické silné kyseliny při teplotě 60 °C až teplotě varu reakčního prostředí pod zpětným chladičem. Postup se s výhodou provádí za přítomnosti kyseliny p-toluensulfonové v organickém rozpouštědle, například v toluenu, nebo za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové v methanolem roztoku.

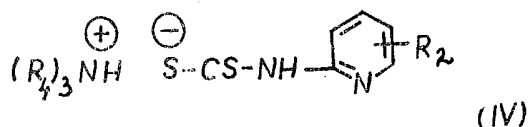
Thiazolidin obecného vzorce II je možno získat působením ketonů nebo α-halogenovaného aldehydu obecného vzorce III



kde

R₁ a R₃ mají svrchu uvedený význam a

X znamená atom halogenu, s výhodou atom bromu nebo chloru, na dithiokarbamat obecného vzorce IV



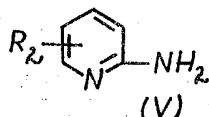
kde

R₂ má svrchu uvedený význam a

R₄ stejné nebo různé znamenají alkylové zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku.

Působení sloučeniny obecného vzorce III na dithiokarbamat obecného vzorce IV obvykle probíhá v organickém rozpouštědle, například dimethylformamidu nebo acetonitrilu, ve vodě nebo ve směsi vody a organického rozpouštědla, například ve směsi vody a acetonitrilu při teplotě -10 až +50° Celsia. Thiazolidin není nutno v reakční směsi před dehydratací izolovat.

Dithiokarbamaty obecného vzorce IV je možno získat způsobem, uvedeným v publikaci E. B. Knott, J. Chem. Soc. 1644-9 (1956), nebo způsobem podle NSR patentového spisu č. 2 508 891, působením sirouhlíku za přítomnosti terciárního aminu na 2-aminopyridin obecného vzorce V



kde

R₂ má svrchu uvedený význam.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je například možno čistit fyzikálními způsoby, například krystalizací nebo chromatografií.

Sloučeniny podle vynálezu mají farmakologické vlastnosti a je možno je užít k léčbě a prevenci vředů.

U krys jsou sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu účinné při perorálním podání v dávkách 5 až 100 mg/kg, jak bylo

prokázáno způsobem podle publikace Rossi a další, C. R. Soc. Biol., 150, 2, 124, některé z těchto sloučenin jsou účinné v téže dávce při metodě, popsané v publikaci Shay a další, Gastroenterology, 5, 43 (1945). Některé z těchto látek jsou účinné při perorálním podání u morčat v dávce 5 až 100 mg/kg při provádění metody, popsané v publikaci Anderson a Watt, J. Physiol. (Londres), 147, 52 P (1959).

Akutní toxicita u myši, vyjádřená jako 50 % smrtelná dávka DL₅₀ při perorálním podání je přibližně 100 mg/kg.

Zvláštní význam mají sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R₁ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo methoxymethyl, R₂ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v poloze 4, 5 nebo 6 a R₃ znamená atom vodíku a z těchto sloučenin zvláště ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R₁ znamená alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku nebo methoxymethyl, R₂ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v poloze 4, 5 nebo 6 a R₃ znamená atom vodíku.

Zvláště účinnými sloučeninami jsou následující látky:

- 4-methyl-3-(4-methyl-2-pyridyl)-
-Δ⁴-2-thiazolinthion
- 4-methyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)-
-Δ⁴-2-thiazolinthion
- 3-(6-ethyl-2-pyridyl)-4-methyl-
-Δ⁴-2-thiazolinthion
- 4-ethyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)-
-Δ⁴-2-thiazolinthion
- 4-methoxymethyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)-
-Δ⁴-2-thiazolinthion
- 4-methyl-3-(6-propyl-2-pyridyl)-
-Δ⁴-2-thiazolinthion.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

K suspenzi 51,5 g triethylamonium-(2-pyridyl)dithiokarbamátu v 500 ml bezvodého acetonitrilu se přidá při teplotě 15 až 20 °C 22,5 g 2-chlor-1-cyklopropyl-1-ethanonu. Reakce probíhá 3 hodiny při teplotě 20 až 25 °C.

Reakční směs se pak odpaří za sníženého tlaku 2660 Pa při teplotě 40 °C. Odparek se rozpustí ve směsi 1000 ml ethylacetátu a 1000 ml destilované vody. Po důkladném promíchání a slítí se organická fáze promyje dvakrát celkem 250 ml destilované vody, vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku 2660 Pa při teplotě 40 °C.

46,1 g takto získaného produktu se rozpustí ve vroucí směsi 1200 ml isopropoxyidu a 230 ml acetonitrilu. Pak se přidají 2 g aktivního uhlí, směs se zfiltruje za varu a nechá se chladnout 2 hodiny při teplotě 2 °C. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, dvakrát se promyje celkem 150 ml isopro-

pyloxiidu a suší se za sníženého tlaku 26,6 Pa, při teplotě 40 °C.

Tímto způsobem se získá 30,8 g 4-cyklopropyl-4-hydroxy-3-(2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu o teplotě tání 95 °C.

Na teplotu varu pod zpětným chladičem se 30 minut zahřívá směs 18,4 g 4-cyklopropyl-4-hydroxy-3-(2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu, 200 ml methanolu a 2 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a koncentraci 12 N. Reakční směs se pak zchladí na 45 °C a odpaří se dosucha za sníženého tlaku 2660 Pa při teplotě 40 °C. Odparek se smísí se 100 ml 10% vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, nerozpustný podíl se třikrát extrahuje celkem 200 ml chloroformu, organické extrakty se slijí a promyjí se dvakrát celkem 100 ml destilované vody, vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku 2660 Pa při teplotě 40 °C.

24,1 g takto získaného produktu se rozpustí ve vroucí směsi 350 ml isopropoxyidu a 20 ml acetonitrilu. K vroucímu roztoku se přidá 1 g aktivního uhlí, pak se směs zfiltruje za varu a nechá se chladnout 2 hodiny při teplotě 2 °C. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkem 100 ml isopropoxyidu a suší se za sníženého tlaku 26,6 Pa při teplotě 40 °C.

Tímto způsobem se získá 11,3 g 4-cyklopropyl-3-(2-pyridyl)- Δ^4 -2-thiazolidinthionu o teplotě tání 93 °C.

2-Chlor-1-cyklopropyl-1-ethanon o teplotě varu 67 °C při tlaku 2660 Pa je možno získat způsobem, popsáným v publikaci E. M. Kosower a další, J. Org. Chem. **28**, 630—3 (1963). Triethylamonium-2-pyridyldithiokarbamat je možno získat způsobem popsáným v publikaci E. B. Knott, J. Chem. Soc. 1644 až 9 (1956).

Příklad 2

K roztoku 51,5 g triethylamonium-(6-methyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu ve 225 ml destilované vody se přidá při teplotě 20 až 30 °C 28,4 g 50% vodného roztoku chloracetaldehydu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě 26 °C. Surový produkt se oddělí filtrací, pětkrát se promyje celkem 125 ml destilované vody a suší se na vzduchu. Získaný produkt v množství 37,0 g o teplotě tání 128 °C se rozpustí ve 250 ml vroucího ethanolu. Vroucí roztok se zfiltruje a pak se 2 hodiny nechá chladnout při teplotě 2 °C. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, třikrát se promyjí celkovým množstvím 30 ml ledového ethanolu a pak se suší za sníženého tlaku 26,6 Pa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 29,8 g 4-hydroxy-3-(6-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu o teplotě tání 128 °C.

Na teplotu varu pod zpětným chladičem se 5 hodin zahřívá roztok 21,0 g 4-hydroxy-3-(6-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu ve 210 ml methanolu za přítomnosti

8,0 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 12 N. Po odpaření methanolu se k reakční směsi přidá 100 ml vodného roztoku hydroxiidu sodného o koncentraci 1 N, nerozpustná olejovitá kapalina se extrahuje 300 ml methylenchloridu a pak 150 ml etheru. Organické extrakty se slijí, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 200 ml destilované vody, suší se síranem sodným a po přidání 1,0 g aktivního uhlí se odpaří. Získá se 17,5 g produktu, který se rozpustí ve 40 ml vroucího ethanolu. Po 2hodinovém chlazení při teplotě 2 °C se vzniklé krystalky oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 10 ml ledového ethanolu a pak 10 ml isopropoxyidu, načež se suší za sníženého tlaku 26,6 Pa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá 10,1 g 3-(6-methyl-2-pyridyl)- Δ^4 -2-thiazolidinthionu o teplotě tání 85 °C.

Triethylamonium-(6-methyl-2-pyridyl)dithiokarbamat je možno získat způsobem, popsáným v publikaci E. B. Knott, J. Chem. Soc., 1644 — 9 (1956).

Příklad 3

K roztoku 100 g triethylamonium-(4-methyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu ve 450 ml dimethylformamidu se přidá při teplotě 20 °C 32,3 g chloracetonu. Reakční směs se míchá hodinu při teplotě 20 °C.

Vytvořený trimethylamoniumchlorid se oddělí filtrací a promyje se 60 ml dimethylformamidu.

Po odpaření dimethylformamidu za sníženého tlaku 13,3 Pa při teplotě 50 °C se zbylá olejovitá kapalina smísí se 700 ml methylenchloridu a vzniklý roztok se dvakrát promyje celkovým množstvím 300 ml destilované vody, suší se síranem sodným a odpaří se dosucha za sníženého tlaku 2660 Pa při teplotě 20 °C. Olejovitý zbytek se rozpustí ve vroucí směsi 250 ml ethanolu a 250 ml isopropoxyidu.

Po 2 hodinách chlazení na teplotu 2 °C se vzniklé krystalky oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 20 ml ledové směsi 10 ml ethanolu a 10 ml isopropoxyidu a pak se suší za sníženého tlaku 2660 Pa při teplotě 45 °C.

Tímto způsobem se získá 49,0 g 4-hydroxy-4-methyl-3-(4-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu o teplotě tání 119 °C.

Na teplotu varu pod zpětným chladičem se 5 hodin zahřívá směs 25 g 4-hydroxy-4-methyl-3-(4-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu, 500 ml toluenu a 2,5 g monohydratované kyseliny paratoluensulfonové. Reakční směs se zchladí na 20 °C, načež se přidá 200 ml 10% vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Organická fáze se slije, promyje se 200 ml destilované vody, vysuší síranem sodným a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2660 Pa při teplotě 40 °C.

28 g produktu o teplotě tání 120 °C se rozpustí ve 120 ml vroucího ethanolu a přidá

se 1 g aktivního uhlí. Vroucí roztok se zfiltruje a 2 hodiny chladí při teplotě 2 °C, vzniklé krystalky se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 20 ml ledového ethanolu a suší se za sníženého tlaku 13,3 Pa při teplotě 45 °C. Získá se 23,1 g 4-methyl-3-(4-methyl-2-pyridyl)- Δ^4 -2-thiazolinthionu o teplotě tání 129 °C.

Triethylamonium-(4-methyl-2-pyridyl)-dithiokarbamat je možno získat způsobem podle publikace E. B. Knott, J. Chem. Soc., 1644 — 9 (1956).

Příklad 4

75 g triethylamonium-(5-methyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu se uvede v reakci při teplotě 20 °C v roztoku ve 340 ml dimethylformamidu s 20,9 ml chloracetonu. Reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě 20 °C. Vzniklý triethylamoniumchlorid se oddělí filtrací reakční směsí a promyje se 50 ml dimethylformamidu.

Dimethylformamid se odpaří za sníženého tlaku 13,3 Pa při teplotě 50 °C a olejovitý zbytek se smísí se 700 ml methylenchloridu. Takto vzniklý roztok se dvakrát promyje celkovým množstvím 200 ml destilované vody, vysuší se síranem sodným a odpaří se dosucha za sníženého tlaku 2660 Pa při teplotě 20 °C. Olejovitý zbytek se smísí se směsí 100 ml ethanolu a 150 ml isopropoxyidu, přidá se 1 g aktivního uhlí a vzniklá směs se zahřívá na teplotu varu. Vroucí roztok se zfiltruje a pak se nechá 2 hodiny chlادنout při teplotě 2 °C, takto vzniklé krystalky se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 50 ml ledové směsi 20 ml ethanolu a 30 ml isopropoxyidu, načež se suší za sníženého tlaku 13,3 Pa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 45,1 g 4-hydroxy-4-methyl-3-(5-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu o teplotě tání 113 °C.

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 3, avšak vychází se z 15 g 4-hydroxy-4-methyl-3-(5-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu a z 1,5 g monohydratované kyseliny paratoluensulfonové ve 300 ml toluenu. Po překrystalování z ethanolu se tímto způsobem získá 10,0 g 4-methyl-3-(5-methyl-2-pyridyl)- Δ^4 -2-thiazolinthionu o teplotě tání 108 °C.

Triethylamonium-(5-methyl-2-pyridyl)-dithiokarbamat je možno vyrobit způsobem, popsaným v NSR patentovém spisu číslo 2 508 891.

Příklad 5

Postupuje se stejným způsobem jako v příkladu 4, avšak vychází se z 43 g triethylamonium-(6-methyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu a 13,9 g chloracetonu v 250 ml dimethylformamidu, čímž se po překrystalování z ethanolu získá 24,9 g 4-hydroxy-4-methyl-

-3-(6-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu o teplotě tání 156 °C.

Postupuje se stejně jako v příkladu 3, avšak vychází se z 15 g 4-hydroxy-4-methyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu, 1,5 g monohydratované kyseliny paratoluensulfonové ve 300 ml toluenu. Po překrystalování z ethanolu se tímto způsobem získá 9,1 g 4-methyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)- Δ^4 -2-thiazolinthionu o teplotě tání 125 °C.

Příklad 6

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 2, avšak vychází se z 43,5 g triethylamonium-(6-ethyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu a 13,4 g 1-chlor-2-propanonu ve 220 ml destilované vody, čímž se získá po překrystalování ze 120 ml ethanolu 25,5 g 3-(6-ethyl-2-pyridyl)-4-hydroxy-4-methyl-2-thiazolidinthionu o teplotě tání 122 °C.

Na teplotu varu pod zpětným chladičem se 15 minut zahřívá roztok 12,8 g 3-(6-ethyl-2-pyridyl)-4-hydroxy-4-methyl-2-thiazolidinthionu ve 125 ml methanolu za přítomnosti 5,0 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 12 N. Po 2 hodinách míchání při teplotě 25 °C se dále postupuje jako v příkladu 2, čímž se po překrystalování ze 33 ml ethanolu získá 9,8 g 3-(6-ethyl-2-pyridyl)-4-methyl- Δ^4 -2-thiazolinthionu o teplotě tání 91 °C.

Triethylamonium-(6-ethyl-2-pyridyl)dithiokarbamat je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 27,0 g 2-amino-6-ethylpyridin v 60 ml bezvodého triethylaminu se přidá při teplotě 25 °C roztok 17,5 ml sirouhlíku v 19,5 ml bezvodého acetonitrilu. Po 20 hodinách míchání při teplotě 20 °C se přidá 250 mililitrů bezvodého etheru. Po 1 hodině chlazení při teplotě 2 °C se vzniklé krystalky oddělí filtrací, třikrát se promyjí celkovým množstvím 240 ml bezvodého etheru a suší se za sníženého tlaku 2660 Pa při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se získá 42,0 g triethylamonium-(6-ethyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu o teplotě tání 75 °C.

2-Amino-6-ethylpyridin je možno získat podle publikace S. J. Childress, J. V. Scusi, J. Org. Chem. **23**, 68 (1958).

Příklad 7

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 2, avšak vychází se z 71,0 g triethylamonium-(6-methyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu a 26,6 g 1-chlor-2-butanon ve 300 ml destilované vody, čímž se po překrystalování z 250 ml ethanolu získá 45,0 g 4-ethyl-4-hydroxy-3-(6-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu o teplotě tání 118 °C.

Na teplotu varu pod zpětným chladičem se 15 minut zahřívá roztok 25,4 g 4-ethyl-4-hydroxy-3-(6-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu ve 250 ml methanolu za přítom-

nosti 5,0 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 12 N. Dále se postup provádí způsobem podle příkladu 2, čímž se po překrystalování z 250 ml ethanolu získá 21,6 g 4-ethyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)- Δ^4 -2-thiazolidinthionu o teplotě tání 148° Celsia.

1-Chlor-2-butanon se získá podle publikace P. J. Ashworth a další, J. Chem. Soc., 4633 (1957).

Příklad 8

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak vychází se z 72,0 g triethylamonium-(6-ethyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu a 25,5 g 1-chlor-2-butanonu ve 400 mililitrech bezvodého acetonitrilu při teplotě 20 až 25°C. Reakce probíhá 16 hodin při teplotě 20°C.

57,0 g takto získaného surového produktu se čistí prvním překrystalováním ze 120 mililitrů ethanolu, čímž se získá 47 g hnědé pevné látky, která se rozpustí ve 300 ml chloroformu, roztok se zfiltruje přes 470 g kysličníku křemičitého o průměru zrn 0,02 až 0,063 mm ve sloupci o průměru 5,5 cm. Sloupec se vymývá 5 litry chloroformu. Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku 2660 Pa při teplotě 40°C se 43,0 g takto získaného produktu nechá znovu překrystalovat ze 120 ml ethanolu. Tímto způsobem se získá 37,2 g 4-ethyl-3-(6-ethyl-2-pyridyl)-4-hydroxy-2-thiazolidinthionu o teplotě tání 84°C.

Dehydratace se provádí způsobem podle příkladu 1, avšak vychází se z 21,6 g 4-ethyl-3-(6-ethyl-2-pyridyl)-4-hydroxy-2-thiazolidinthionu, 240 ml methanolu a 3 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 12 N. Reakce probíhá 1 hodinu při teplotě varu methanolu pod zpětným chladičem. Po překrystalování produktu ze 70 mililitrů ethanolu se tímto způsobem získá 19,5 g 4-ethyl-3-(6-ethyl-2-pyridyl)- Δ^4 -2-thiazolidinthionu o teplotě tání 105°C.

1-Chlor-2-butanon o teplotě varu 119 až 122°C při atmosférickém tlaku je možno získat způsobem podle publikace P. J. Ashworth a další, J. Chem. Soc., 4633 (1957).

Příklad 9

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak vychází se z 28,5 g triethylamonium-(6-methyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu a 12,1 g 1-chlor-2-pentanonu ve 200 ml bezvodého acetonitrilu při teplotě 15 až 25°C. Reakce probíhá 2 hodiny při teplotě 20 až 25°C. Po překrystalování z 500 ml cyklohexanu se tímto způsobem získá 21,6 g 4-hydroxy-3-(6-methyl-2-pyridyl)-4-propyl-2-thiazolidinthionu o teplotě tání 83°C.

Dehydratace se provádí způsobem podle příkladu 1, avšak vychází se ze 17,9 g 4-hydroxy-3-(6-methyl-2-pyridyl)-4-propyl-

-2-thiazolidinthionu, 180 ml methanolu a 3 mililitrů vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 12 N. Reakce probíhá 1 hodinu při teplotě varu methanolu pod zpětným chladičem. Po překrystalování ze 600 ml isopropoxyidu se tímto způsobem získá 13,5 g 3-(6-methyl-2-pyridyl)-4-propyl- Δ^4 -2-thiazolidinthionu o teplotě tání 98°C.

Triethylamonium-(6-methyl-2-pyridyl)-dithiokarbamát je možno vyrobit způsobem podle publikace E. B. Knott, J. Chem. Soc. 1644 — 9 (1956).

1-Chlor-2-pentanon o teplotě varu 65 až 67°C při tlaku 3990 Pa je možno vyrobit způsobem podle publikace R. D. Haworth a další, J. Chem. Soc., 3617 (1954).

Příklad 10

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak vychází se z 34,2 g triethylamonium-(6-methyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu a 16,1 g 1-chlor-2-hexanonu ve 300 ml bezvodého acetonitrilu při teplotě 20 až 25°C. Reakce se provádí 2 hodiny při teplotě 20°C. Po překrystalování ze 600 mililitrů cyklohexanu se tímto způsobem získá 28,3 g 4-butyl-4-hydroxy-3-(6-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu o teplotě tání 80°C.

Dehydratace se provádí způsobem podle příkladu 1, avšak vychází se z 13,0 g 4-butyl-4-hydroxy-3-(6-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu, 150 ml methanolu a 3 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 12 N. Reakce se provádí hodinu při teplotě varu methanolu pod zpětným chladičem. Po překrystalování ze směsi 300 mililitrů isopropoxyidu a 30 ml acetonitrilu se tímto způsobem získá 10,5 g 4-butyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)- Δ^4 -2-thiazolidinthionu o teplotě tání 93°C.

1-Chlor-2-hexanon o teplotě varu 80 až 81°C při tlaku 3325 Pa je možno získat způsobem podle publikace H. Erlenmeyer a J. P. Jong, Helv. Chim. Acta, **32**, 35 (1949).

Příklad 11

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak vychází se z 28,5 g triethylamonium-(6-methyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu a 13,4 g 1-chlor-4-methyl-2-pentanonu ve 200 ml bezvodého acetonitrilu při teplotě 20 až 25°C. Reakce se provádí 2 hodiny při teplotě 20°C. Po dvojnásobném překrystalování ze 300 ml isopropoxyidu se tímto způsobem získá 16,8 g 4-hydroxy-4-isobutyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu o teplotě tání 95°C.

Dehydratace se provádí způsobem podle příkladu 1, avšak vychází se ze 14,0 g 4-hydroxy-4-isobutyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu, 200 ml methanolu a 3 mililitrů vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 12 N. Reakce se provádí 3 hodiny při teplotě varu methanolu

pod zpětným chladičem. Po překrystalování z 250 ml cyklohexanu se tímto způsobem získá 10,3 g 4-isobutyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)- Δ^4 -2-thiazolidinthionu o teplotě tání 90 °C.

1-Chlor-4-methyl-2-pentanon o teplotě varu 72 až 73 °C při tlaku 3325 Pa je možno získat způsobem podle publikace F. Asinger a další, Ann. Chem., **672**, 156 (1964).

Příklad 12

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, avšak vychází se z 46,5 g triethylamonium-(6-methyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu a 20,0 gramu 3-chlor-1-methoxy-2-propanonu ve 350 ml bezvodého acetonitrilu při teplotě 15 až 20 °C. Reakce se provádí 3 hodiny při teplotě 20 °C. Po překrystalování z 250 ml ethanolu se tímto způsobem získá 39,0 g 4-hydroxy-4-methoxymethyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu o teplotě tání 128 °C.

Dehydratace se provádí způsobem podle příkladu 1, avšak vychází se z 20,0 g 4-hydroxy-4-methoxymethyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu, 150 ml methanolu a 30 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 12 N. Reakce se nechá probíhat 5 hodin při teplotě varu methanolu pod zpětným chladičem. Po překrystalování ze 100 ml ethanolu se tímto způsobem získá 13,0 g 4-methoxymethyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)- Δ^4 -2-thiazolidinthionu o teplotě tání 113 °C.

3-Chlor-1-methoxy-2-propanon o teplotě varu 84 až 85 °C při tlaku 3325 Pa je možno získat způsobem podle publikace B. G. Christensen a další, NSR patentový spis číslo 2 318 829.

Triethylamonium-(6-methyl-2-pyridyl)-dithiokarbamát je možno získat podle publikace E. B. Knott, J. Chem. Soc., 1644 — 9 (1956).

Příklad 13

K roztoku 47,0 g triethylamonium-(6-methyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu ve 250 ml destilované vody se přidá při teplotě 15 až 20 °C 16,8 g 3-chlor-2-butanonu. Reakce se nechá probíhat 16 hodin při teplotě 20 až 25 °C, pak se vytvořené krystalky oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 100 ml destilované vody a suší se na vzduchu. 49,0 g takto získaného produktu se rozpustí ve 210 ml vroucího ethanolu.

K reakční směsi se přidá 2 g aktivního uhlí a vroucí směs se zfiltruje, načež se nechá chlazenout 2 hodiny při teplotě 2 °C. Vzniklé krystalky se oddělí filtrací, dvakrát se promyjí celkovým množstvím 50 ml ledového ethanolu a pak se suší za sníženého tlaku 26,6 Pa při teplotě 55 °C.

Tímto způsobem se získá 24,6 g 4-hydroxy-4,5-dimethyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu o teplotě tání 129 °C.

Směs 10,0 g 4-hydroxy-4,5-dimethyl-3-(6-

-methyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu, 200 mililitrů methanolu a 1 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 12 N se míchá 16 hodin při teplotě 20 až 25 °C. Směs se odpaří za sníženého tlaku 2660 Pa při teplotě 45 °C. Odparek se rozpustí ve 200 ml chloroformu. Chloroformový roztok se promyje 70 ml 10% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a pak se promyje 70 ml destilované vody, vysuší se síranem sodným a odpaří. 9,8 g takto získaného produktu se rozpustí ve 160 ml vroucího ethanolu a vroucí roztok se zfiltruje. Po 2 hodinách chlazení při teplotě 2 °C se vzniklé krystalky oddělí filtrací, promyjí se 20 ml ledového ethanolu a suší se za sníženého tlaku 26,6 Pa při teplotě 45 °C. Tímto způsobem se získá 7,8 g 4,5-dimethyl-3-(6-methyl-2-pyridyl)- Δ^4 -2-thiazolidinthionu o teplotě tání 166 °C.

Příklad 14

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, avšak vychází se z 50,0 g triethylamonium-(6-propyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu a 15,3 gramu chloracetonu v 500 ml acetonitrilu při teplotě 20 až 28 °C. Reakce se provádí 2 hodiny při teplotě 20 až 25 °C. Po překrystalování z 80 ml isopropoxyidu se tímto způsobem získá 32,2 g 4-hydroxy-4-methyl-3-(6-propyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu o teplotě tání 68 °C.

Dehydratace se provádí způsobem podle příkladu 1, avšak vychází se z 15,0 g 4-hydroxy-4-methyl-3-(6-propyl-2-pyridyl)-2-thiazolidinthionu, 150 ml methanolu a 2,2 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 12 N. Reakce se provádí 2 hodiny při teplotě varu methanolu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku 2660 Pa při teplotě 40 °C a olejovitý zbytek se smísí s 300 ml ethylacetátu. Organický roztok se promyje 100 mililitry 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a pak 50 ml destilované vody, vysuší se síranem sodným a odpaří. Po vysušení olejovité kapaliny za sníženého tlaku 13,3 Pa při teplotě 40 °C se tímto způsobem získá 13,1 g 4-methyl-3-(6-propyl-2-pyridyl)- Δ^4 -2-thiazolidinthionu.

NMR-spektrum při 60 MHz v 10% chloroformovém roztoku má následující hodnoty:

- 1,0 ppm: triplet (3H) $J = 7,5$, —CH₃ (řetězec),
- 1,8 ppm: sextet, (2H) $J = 7,5$, —CH₂— (řetězec),
- 2,05 ppm: dublet (3H) $J = 1$, —CH₃ (heterocykl),
- 2,88 ppm: triplet (2H) $J = 7,5$, —CH₂— (heterocykl),
- 6,4 ppm: kvartet (1H) $J = 1$, —H (heterocykl),
- 7,32 ppm: DD (1H) $J = 7,5$ a 0,5 —H₍₅₎,
- 7,35 ppm: DD (1H) $J = 7,5$ a 0,5 —H₍₃₎,
- 7,90 ppm: triplet (1H) $J = 7,5$ —H₍₄₎.

Triethylamonium-(6-propyl-2-pyridyl)-dithiokarbamat je možno získat následujícím způsobem:

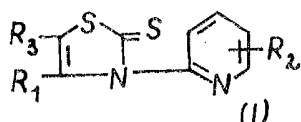
K roztoku 34,0 g 2-amino-6-propylpyridinu v 69 ml bezvodého triethylaminu se přidá při teplotě 20 °C roztok 20 ml sirouhlíku ve 23 ml bezvodého acetonitrilu. Po 20 hodinách míchání při 20 °C se přidá 800 ml bezvodého etheru. Po 1 hodině chlazení na

2 °C se vzniklé krystaly oddělí filtrací, třikrát se promyje celkem 300 ml bezvodého etheru, suší se za sníženého tlaku 2660 Pa při teplotě 20 °C, čímž se získá 50,3 g triethylamonium-(6-propyl-2-pyridyl)dithiokarbamátu o teplotě tání 98 °C.

2-amino-6-propylpyridin se získá způsobem podle publikace C. A. Salemin, Rec. Trav. Chim. 80, 552 (1961).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových thiazolinových derivátů obecného vzorce I



kde

R₁ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku nebo methoxymethyl,

R₂ znamená alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku v poloze 4, 5 nebo 6 a

R₃ znamená methyl, nebo

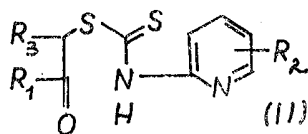
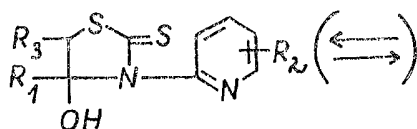
R₃ znamená atom vodíku a

R₁ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkoxyethyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

R₂ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v poloze 4, 5 nebo 6 nebo

R₁ znamená cyklopropyl zbytek a

R₂ znamená atom vodíku, vyznačující se tím, že se podrobí dehydrataci thiazolidin obecného vzorce II



kde

R₁, R₂ a R₃ mají svrchu uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1, pro výrobu thiazolinového derivátu obecného vzorce I, v němž R₁ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, R₂ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v poloze 4, 5 nebo 6 a R₃ znamená atom vodíku, vyznačující se tím, že se podrobí dehydrataci thiazolidin obecného vzorce II, v němž R₁, R₂ a R₃ mají svrchu uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 1, pro výrobu thiazolinového derivátu obecného vzorce I, v němž R₁ znamená atom vodíku, methyl, ethyl nebo methoxymethyl, R₂ znamená methyl nebo ethyl v poloze 4, 5 nebo 6 a R₃ znamená methyl, nebo R₃ znamená atom vodíku a pak R₁ znamená cyklopropyl a R₂ znamená atom vodíku nebo R₁ znamená alkyl-oxymethyl s alkylovou částí o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem a R₂ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v poloze 4, 5 nebo 6, vyznačující se tím, že se dehydratuje thiazolidin obecného vzorce II, v němž R₁, R₂ a R₃ mají svrchu uvedený význam.