



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

203765
(11) (B1)

[22] Prihlásené 17 04 79
[21] [PV 2602-79]

[51] Int. Cl.³
C 07 D 277/68

[40] Zverejnené 30 06 80

[45] Vydané 15 06 83

(75)

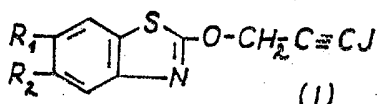
Autor vynálezu

SKAČANI IVAN ing., RYBÁR ALFONZ ing. CSc.
a FRIMM RICHARD doc. ing. CSc., BRATISLAVA

(54) Nové 2-(3-jódpropargyloxy)-5 a 6-substituované benzťiazoly

1

Vynález sa týka nových 2-(3-jódpropargyloxy)-5 a 6-substituovaných benzťiazolov obecného vzorca I,



2

v ktorom R₁ znamená vodík alebo nitroskupinu a R₂ znamená vodík alebo chlór.

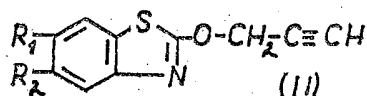
Tieto zlúčeniny sa vyznačujú výraznými antifungálnymi účinkami v zrovnaní s účinnými štandardmi haloprogínom (chem. zloženie: 3-jódpropargyloxy-2,4,5-trichlórbenzén) a joparginom (chem. zloženie: 5-(3-jódpropargyloxy-2-metyltiopyrimidín) ako vyplýva z výsledkov testovania štandardnou metódou na tekutých pôdach. Zistená antifungálna účinnosť je uvedená v tabuľke 1.

T a b u l k a 1

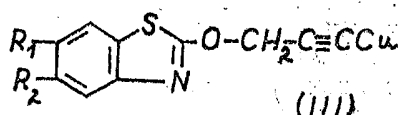
Antifungálna účinnosť 2-(3-jódpropargyloxy)-5 a 6-substituovaných benzotiazolov — minimálna inhibičná koncentrácia v $\mu\text{g/ml}$

Zlúčenina	TM	TR	TV	MG	AN	SP	CA	CT	SC	PV
A — 2-(3-jódpropargyloxy)benzotiazol	0,1	0,1	0,05	0,3	0,1	0,05	3,1	N	N	N
B — 2-(3-jódpropargyloxy)-5-chlórbenzotiazol	0,1	N	N	0,3	0,1	0,03	0,1	0,1	0,03	0,3
C — 2-(3-jódpropargyloxy)-6-nitrobenzotiazol	0,5	N	N	0,5	0,3	0,1	1,0	N	N	N
S — zrovnávací látka Jopargin	0,1	0,1	0,05	0,3	0,1	0,05	1,5	N	N	N
N — netestované										
			TM — Trichophyton mentagrophytes							
			TR — Trichophyton rubrum							
			TV — Trichophyton verrucosum							
			MG — Microsporium gypseum							
			AN — Aspergillus niger							
			SP — Saccharomyces pastorianus							
			CA — Candida albicans							
			CT — Candida tropicalis							
			SC — Saccharomyces cerevisiae							
			PV — Paecilomyces varioti							

Nové 2-(3-jódpropargyloxy)-5 a 6-substituované benzťiazoly všeobecného vzorca I sa pripravujú zo substituovaného 2-propargyloxybenzťiazolu všeobecného vzorca II



kde R₁ a R₂ majú ten istý význam ako vo vzorci I, reakciou s jódom a roztokom alkalického hydroxidu. Zlúčeniny I je možné pripraviť zo substituovaných 2-propargyloxybenzťiazolov všeobecného vzorca II aj ďalšími reakciami, napr. ich reakciou s jódom a alkalickým hydroxidom s následným pôsobením alkalického chlórnanu, alebo reakciou zlúčenín II s alkalickým jodidom a roztokom alkalického chlórnanu, prípadne reakciou zlúčenín II s amoniakálnym roztokom chloridu meďnatého cez acetylid všeobecného vzorca III



kde R₁ a R₂ majú ten istý význam ako vo vzorci I, ktorý reakciou s jódom v organickom rozpúšťadle poskytne želané zlúčeniny I.

Príprava zlúčenín všeobecného vzorca I sa podľa vynálezu uskutočňuje tak, že k mezoproductu všeobecného vzorca II v prostredí nižšieho alifatického alkoholu s počtom uhlíkov 1 až 4 s výhodou v etanole, alebo v prostredí cyklického éteru s výhodou v dioxáne a v prostredí vodného roztoku alkalického hydroxidu, s výhodou hydroxidu sodného sa za miešania pridáva jód v rozmedzí teplôt 20 až 50 °C s výhodou pri 20 až 30 °C. Reakcia prebieha pri tejto teplote počas niekoľko hodín. Pri reakcii sa vylučuje zlúčenina všeobecného vzorca I, ktorá sa izoluje najlepšie odsatím, premyje s vodou do neutrálnej reakcie, vysuší, s výhodou vo vákuu a prekryštalizuje z vhodného organického rozpúšťadla.

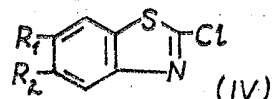
Druhý z postupov vynálezu sa uskutočňuje tak, že na mezoproduct všeobecného vzorca II v roztoku nižšieho alifatického alkoholu s počtom uhlíkov 1 až 4, s výhodou v etanole sa pôsobí jódom s vodným roztokom alkalického hydroxidu, s výhodou hydroxidu sodného, s následným pôsobením vodného roztoku alkalického chlórnanu, s výhodou chlórnanu sodného v rozmedzí teplôt 20 až 50 °C, s výhodou pri 20 až 30 °C počas niekoľkých hodín. Pri reakcii sa opäť vylučuje zlúčenina všeobecného vzorca I, ktorá sa izoluje ako v predošlom postupe.

Tretí z postupov podľa vynálezu sa uskutočňuje miešaním mezoproductu všeobecného vzorca II v roztoku nižšieho alifatic-

kého alkoholu s počtom uhlíkov 1 až 4 s výhodou v etanole, s vodným roztokom jodidu sodného alebo draselného s vodným roztokom alkalického chlórnanu s výhodou chlórnanu sodného v rozmedzí teplôt 20 až 50 °C, s výhodou pri 20 až 30 °C počas niekoľkých hodín. Zlúčenina všeobecného vzorca I sa vylučuje z reakčnej zmesi a izoluje horeuvedeným spôsobom.

Štvrtý postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa 2-propargyloxybenzťiazol všeobecného vzorca II v organickom rozpúšťadle miešateľnom s vodou, s výhodou v metanole, acetone alebo dioxáne pridáva k roztoku chloridu meďného v amoniaku, alebo vodnom roztoku uhličitanu amónneho pri teplote 10 až 30 °C. Z reakčnej zmesi sa vylučuje acetylid všeobecného vzorca III, ktorý sa z nej izoluje, najvýhodnejšie odsatím. Po premytí vodou a organickým rozpúšťadlom, s výhodou metanolom alebo éterom sa vysuší a suspenduje v organickom rozpúšťadle, s výhodou v metanole alebo acetóne. K takto pripravenej suspenzii sa pridáva jód pri teplote 20 až 50 °C, s výhodou pri 20 až 30 °C. Z reakčnej zmesi sa vylučuje jodid meďný, ktorý sa oddelí odstredením, odfiltrovaním alebo odsatím a zo získaného roztoku sa izoluje finálna zlúčenina všeobecného vzorca I oddestilovaním rozpúšťadla, s výhodou vo vákuu a prekryštalizovaním z vhodného rozpúšťadla.

Substituované 2-propargyloxybenzťiazoly všeobecného vzorca II možno pripraviť zo substituovaného 2-chlórbenzťiazolu všeobecného vzorca IV



v ktorom R₁ a R₂ majú ten istý význam ako vo vzorci I, reakciou s propargylalkoholom a alkalickým hydroxidom v prostredí inertného rozpúšťadla miešateľného s vodou, s výhodou v dioxáne, prípadne v zmesi tohoto rozpúšťadla s vodou. Reakcia sa uskutočňuje tak, že substituovaný 2-chlórbenzťiazol všeobecného vzorca IV sa pridáva za miešania k zmesi propargylalkoholu a alkalického hydroxidu, s výhodou hydroxidu sodného v prostredí organického inertného rozpúšťadla miešateľného s vodou, s výhodou v dioxáne, prípadne v zmesi tohoto rozpúšťadla s vodou v rozmedzí teplôt 20 až 100 °C, s výhodou pri 40 až 90 °C počas niekoľko hodín za vzniku substituovaného 2-propargyloxybenzťiazolu všeobecného vzorca II, ktorý sa izoluje zriedením reakčnej zmesi s vodou, odsatím a prekryštalizovaním z vhodného rozpúšťadla alebo zmesi rozpúšťadiel.

Podrobnosti jednotlivých spôsobov prípravy sú uvedené v príkladoch, bez toho, že by sa tieto výlučne obmedzovali.

Príklad 1

2-Propargyloxybenztiazol

K vychladenému roztoku 192 g hydroxidu sodného v 400 ml vody a 200 g dioxánu sa pridá 372 g propargylalkoholu. Zmes sa vyhreje na 50 °C a po častiach sa pridá 680 g 2-chlórbenztiazolu tak, že teplota sa udržiava počas pridávania a po pridání ďalšie 4 hodiny pri 50 °C. Potom sa zvýši na 90 °C a udržiava sa za miešania ďalšie 4 hodiny. Po skončení reakcie sa zmes ochladí, zriedí vodou a za chladenia mieša ešte 1 hodinu. Vylúčený surový 2-propargyloxybenztiazol sa odfiltruje, premyje vodou, vysuší a prekryštalizuje z petroléteru. T. t. 49 až 50 °C.

Príklad 2

2-Propargyloxybenztiazol

K zmesi 310 g propargylalkoholu, 850 g 2-chlórbenztiazolu a 250 g dioxánu sa pri teplote 20 °C pridá po častiach práškový hydroxid sodný tak, že teplota neprestúpi 50 °C. Pri tejto teplote sa udržiava dovtedy, kým sa nerozpustí všetok hydroxid. Potom sa teplota zvýši na 90 °C a udržiava sa za miešania ešte 1 hodinu. Po ukončení reakcie sa zmes ochladí, zriedí vodou a za chladenia mieša ešte 1 hodinu. Surový 2-propargyloxybenztiazol sa odfiltruje, premyje vodou, vysuší a prekryštalizuje z petroléteru. T. t. 49 až 50 °C. Obdobne je možné pripraviť podľa uvedeného postupu zlúčeniny:

2-propargyloxy-6-nitrobenztiazol cez medziprodukt 2-chlór-6-nitrobenztiazol. Po kryštalizácii z metanolu t. t. 163 až 165 °C.

2-propargyloxy-5-chlórbenztiazol cez medziprodukt 2,5-dichlórbenztiazol. Po kryštalizácii z petroléteru t. t. 90 až 92 °C.

Príklad 3

2-(3-Jódpropargyloxy)benztiazol

63 g 2-propargyloxybenztiazolu sa rozpustí pri teplote 50 °C v zmesi 600 ml etanolu a 51 g hydroxidu sodného v 430 ml vody. Potom sa zmes ochladí na 30 °C a po častiach sa pridá 126 g jódu. Po pridání celého množstva sa mieša ešte 2 hodiny. Vylúčený surový 2-(3-jódpropargyloxy)benztiazol sa odfiltruje, premyje vodou do neutrálnej reakcie, vysuší a prekryštalizuje zo zmesi benzén: petroléter 2 : 1. T. t. 128 až 130 °C.

Príklad 4

2-(3-Jódpropargyloxy)benztiazol

63 g 2-propargyloxybenztiazolu sa rozpustí pri teplote 50 °C v zmesi 600 ml etanolu a 17 g hydroxidu sodného v 290 ml vody. Potom sa zmes ochladí na 30 °C a po častiach sa pridá 42 g jódu. Po pridání celého množstva jódu sa mieša ešte 2 hodiny. Potom sa po častiach pridá 140 ml vodného roztoku chlorňanu sodného (195 g akt. Cl/l roztoku) a po jeho pridání sa mieša ešte ďalšie 2 hodiny. Vylúčený surový produkt sa odfiltruje, premyje vodou, vysuší a prekryštalizuje zo zmesi toluén: etanol 1 : 1. T. t. 128 až 130 °C.

Príklad 5

2-(3-Jódpropargyloxy)benztiazol

63 g 2-propargyloxybenztiazolu sa rozpustí pri teplote 50 °C v zmesi 600 ml etanolu a 56 g jodidu draselného v 160 ml vody. Po ochladení na 30 °C sa po častiach pridá 270 ml vodného roztoku chlorňanu sodného (195 gramov akt. Cl/l roztoku) a po jeho pridání sa zmes mieša ešte 2 hodiny. Vylúčený surový produkt sa odfiltruje, premyje vodou do neutrálnej reakcie a prekryštalizuje zo zmesi benzén : etanol 1 : 1. T. t. 128 až 130 °C.

Príklad 6

2-(3-Jódpropargyloxy)-6-nitrobenztiazol

10 g 2-propargyloxy-6-nitrobenztiazolu sa rozpustí pri 20 °C v zmesi 250 ml dioxánu a 90 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného. K zmesi sa za miešania pridá po častiach 12 g jódu a po pridání sa mieša ešte 2 hodiny. Vylúčený surový produkt sa odfiltruje, premyje vodou, vysuší a prekryštalizuje z acetonu. T. t. 220 až 222 °C.

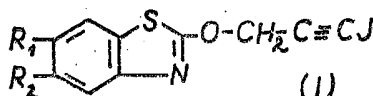
Príklad 7

2-(3-Jódpropargyloxy)-5-chlórbenztiazol

4,6 g 2-propargyloxy-5-chlórbenztiazolu v metanole sa pridá k miešanému roztoku 3 g chloridu medného v 80 ml 25% amoniaku a 80 ml metanolu. Po pridání celého množstva sa mieša ešte pol hodiny, potom sa zrazenina odfiltruje, premyje vodou, metanolom, éterom a vysuší sa. Potom sa suspenduje v 100 ml acetónu a pridáva sa jód po častiach, až kým sa roztok po pridání jódu odfarbuje. Vylúčený jodid medný sa oddelí, roztok vákuovo zahustí. Vylúčený produkt sa prekryštalizuje z n-hexánu. T. t. 113 až 115 °C.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Nové 2-{3-jódpropargyloxy}-5 a 6-substituované benzťazoly všeobecného vzorca I



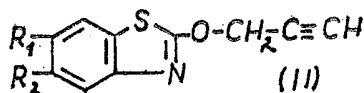
kde R₁ znamená vodík alebo nitroskupinu, R₂ vodík alebo chlór.

2. 2-{3-jódpropargyloxy}benzťazol.

3. 2-{3-jódpropargyloxy}-6-nitrobenzťazol.

4. 2-{3-jódpropargyloxy}-5-chlórbenzťazol.

5. Spôsob výroby 2-{3-jódpropargyloxy}benzťazolov všeobecného vzorca I, podľa bodu 1, kde R₁ a R₂ majú vyššieuvedený význam, vyznačujúci sa tým, že sa substituovaný 2-propargyloxybenzťazol všeobecného vzorca II



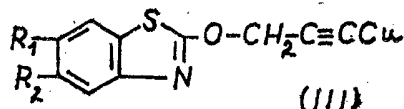
v ktorom R₁ a R₂ značí to isté ako vo vzorci I, nechá reagovať s jódom a vodným roztokom alkalického hydroxidu, s výhodou hydroxidu sodného v prostredí alifatického alkoholu s počtom uhlíkov 1 až 4, s výhodou v etanole alebo v prostredí cyklického éteru, s výhodou v dioxane v rozmedzí teplôt 20 až 50 °C, s výhodou pri 20 až 30 °C.

6. Spôsob výroby 2-{3-jódpropargyloxy}benzťazolov všeobecného vzorca I, podľa bodu 1, kde R₁ a R₂ majú vyššieuvedený význam, vyznačujúci sa tým, že sa substituovaný 2-propargyloxybenzťazol všeobecného vzorca II, v ktorom R₁ a R₂ značí to isté ako vo vzorci I, v roztoku nižšieho alifatického

alkoholu s počtom uhlíkov 1 až 4, s výhodou etanolu, nechá zreagovať s jódom a vodným roztokom alkalického hydroxidu s výhodou sodného a následne pôsobením vodného roztoku alkalického chlórnanu, s výhodou chlórnanu sodného v rozmedzí teplôt 20 až 50 °C, s výhodou pri 20 až 30 °C.

7. Spôsob výroby 2-{3-jódpropargyloxy}benzťazolov všeobecného vzorca I, podľa bodu 1 kde R₁ a R₂ majú vyššieuvedený význam, vyznačujúci sa tým, že sa substituovaný 2-propargyloxybenzťazol všeobecného vzorca II, v ktorom R₁ a R₂ značí to isté ako vo vzorci I, sa nechá reagovať s vodným roztokom jodidu sodného alebo draselného a s vodným roztokom alkalického chlórnanu s výhodou chlórnanu sodného v prostredí etanolu v rozmedzí teplôt 20 až 50 °C, s výhodou pri 20 až 30 °C.

8. Spôsob výroby 2-{3-jódpropargyloxy}benzťazolov všeobecného vzorca I, podľa bodu 1, kde R₁ a R₂ majú vyššieuvedený význam, vyznačujúci sa tým, že sa substituovaný 2-propargyloxybenzťazol všeobecného vzorca II, v ktorom R₁ a R₂ značí to isté ako vo vzorci I, nechá reagovať s amoniakálnym roztokom chloridu meďného v prostredí organického rozpúšťadla miešateľného s vodou, s výhodou v metanole, acetone alebo dioxáne za vzniku acetylidu všeobecného vzorca III,



v ktorom R₁ a R₂ značí to isté ako vo vzorci I, a ktorý sa nechá zreagovať s jódom v organickom rozpúšťadle, s výhodou v metanole alebo acetóne v rozmedzí teplôt 20 až 50 °C, s výhodou pri 20 až 30 °C.