



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.07.74 (P. 172603)

Pierwszeństwo: 12.07.73 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 91/16

Int. Cl.²
C07D 277/54

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: EGYT Gyogyszervegyeszeti Gyar, Budapeszt
(Węgry)

Sposób wytwarzania pochodnych 2-iminotiazolidyny oraz ich soli addycyjnych z kwasami

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych 2-iminotiazolidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, oraz wytwarzania soli addycyjnych tych pochodnych z kwasami.

Niektóre ze związków o wzorze ogólnym 1 są znane. Na przykład 2-/2,6-dwumetylofenylo/-imino-3-metylotiazolidyna jest opisana w Magyar Kémiai Folyóirat 78, 525, (1972). 2-/2-toluiloimino/-3-III rz. butylo-tiazolidyna oraz związki o analogicznej budowie zostały opisane w opisie patentowym Republiki Federalnej Niemiec nr 2017969. Według tego opisu związki te wykazują działanie przeciwko pasożytom zewnętrznym (antyektopasożytnicze).

Związki o wzorze ogólnym 1 można wytwarzać sposobem przedstawionym w opisie patentowym Republiki Federalnej Niemiec nr 2017696.

Sposób ten polega na tym, że odpowiedni tiomocznik poddaje się reakcji cyklizacji w obecności mocnego kwasu lub odpowiedni tiomocznik poddaje się reakcji z 1,2-dwuchlorowocetanem, lub odpowiednią aryloaminę poddaje się reakcji z 2-tiono lub 2-iminotiazolidyną, lub odpowiednią 2-aryloamino- Δ^2 -tiazolinę poddaje się reakcji N-alkilowania za pomocą aktywnej pochodnej estrowej alkoholu, takiej jak halogenek lub siarczan.

Sposoby te są jednak pod wieloma względami niekorzystne, ponieważ stosowane jako substancje wyjściowe izotiocyaniany i tiofosgen są bardzo

2

toksyczne i trudne do przygotowania jak również uzyskiwana wydajność końcowych produktów jest niska.

Oprócz tego jak wykazano w dalszych doświadczeniach sposoby te nie zawsze prowadzą do otrzymania pożądaných związków o wzorze ogólnym 1 (patrz na przykład Tetrahedron Letters 2, 181—185 (1970), węgierski opis patentowy nr 158843 oraz Magyar Kémiai Folyóirat 78, 535, (1972).

Wynalazek dotyczy nowego sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 przy czym sposób ten pozwala na ominięcie powyższych niedogodności oraz pozwala na otrzymanie tych związków z dobrą wydajnością przy stosowaniu prostych operacji i łatwych do otrzymania substancji wyjściowych.

Istotą wynalazku jest stwierdzenie, że jeżeli tiomocznik o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową poddaje się podczas ogrzewania reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową a Y oznacza atom chlorowca, uzyskuje się odpowiedni związek o wzorze ogólnym 1.

Stwierdzenie to jest nieoczekiwane, mając na względzie opis patentowy Republiki Federalnej Niemiec nr 1173475, według którego pochodne 1-fenylotiomocznika reagują z solami 3-chlorowocpropyloaminy dając 2-fenylamino-4H-5,6-dwuwodor-3-tiazyny. Nieoczekiwany był mianowicie fakt,

że tiazolidyny o wzorze ogólnym 1, różniące się od tiazyn zarówno strukturą jak i wielkością pierścienia, można otrzymać w wyniku formalnie analogicznej reakcji, jako że zasadowość drugorzędowych etyloamin o wzorze ogólnym 2 stosowanych według niniejszego wynalazku, jest zdecydowanie różna. Zasadowość aminy odgrywa mianowicie decydującą rolę w końcowym etapie reakcji, gdy następuje eliminacja halogenku amonu z soli aminoalkilozotiomocznika, tworzącej się w pierwszym etapie.

Opierając się na danych literaturowych należy przypuszczać, że sole izotiomoczników wytworzone z drugorzędowych amin o wzorze ogólnym 2, charakteryzujących się wyższą zasadowością są zdysocjowane w bardzo małym stopniu i nie zamykają się w pierścieni. W przeciwieństwie do tego, związki o wzorze ogólnym 1 wytwarzają się z doskonałą wydajnością z odpowiednich soli N-alkilochloroetyloamin.

Tak więc wynalazek dotyczy nowego sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 oraz ich soli addycyjnych z kwasami, w którym R_1 i R_2 oznaczają prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–4 atomach węgla. Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 ma znaczenie podane powyżej a Y oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma znaczenie podane powyżej w temperaturze od 100°C do 200°C a następnie wydziela się uzyskany związek o wzorze ogólnym 1 z mieszaniny reakcyjnej.

Szczególnie korzystnie jest przeprowadzać reakcję sposobem według wynalazku w taki sposób, że tiomocznik o wzorze ogólnym 3 ogrzewa się w temperaturze od 100°C do 200°C w obecności

soli drugorzędowej chlorowcoetyloaminy o wzorze ogólnym 2 w ciągu od 30 do 200 minut.

Po zakończeniu ogrzewania mieszaninę reakcyjną ochładza się i rozpuszcza w rozcieńczonym kwasie solnym. Roztwór alkalinizuje się za pomocą wodnego roztworu amoniaku i wydziela się wolną zasadę tiazolidyny. Uzyskany związek oczyszcza się w razie potrzeby na drodze rekrytalizacji lub przekształca w addycyjną sól z nietoksycznym kwasem takim jak kwas solny, maleinowy, fumarowy, mlekowy i tak dalej.

Reakcję można prowadzić również w obecności rozpuszczalnika, korzystnie dwumetyloformamidu lub cykloheksanolu, który następnie usuwa się. Surową zasadę tiazolidyny można również oczyszczać na drodze destylacji frakcyjnej.

Związki o wzorze ogólnym 3 stosowane jako substancje wyjściowe uzyskuje się znanymi metodami (R.C. Elderfield: Heterocyclic Compounds tom 5 str. 685, J. Wiley and Sons, N.Y. 1957). Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 wytwarzają się również znanymi metodami (C.A. 69, 51594, 1968).

Głównymi zaletami sposobu według niniejszego wynalazku są:

- a) stosowanie łatwo dostępnych substancji wyjściowych,
- b) stosowanie nietoksycznych i niewybuchowych substancji,
- c/ prostota wytwarzania i dobra wydajność pożądaných produktów.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1 wykazują działanie moczopędne i nasenne.

Z pośród tych związków 2-/2,6-dwumetylofenyloimino-3-metylotiazolidyna ma wyjątkowy stopień aktywności. Przy podawaniu małej dawki związek ten wywiera działanie moczopędne, przy podawa-

Tablica 1

Badany związek	Dawka w mg/kg doustnie	Ilość wydalonego moczu	Zawartość jonów w moczu			$Cl^-/Na^+ + K^+$	Na^+/K^+
			Na	K	Cl		
			($\mu\text{mol/kg}$) 5 godzin	($\mu\text{mol/kg}$) 5 godzin	($\mu\text{mol/kg}$) 5 godzin		
2-(2,6-dwumetylofenyloimino-3-metylo-tiazolidyna	0.66	5.36	0.34	0.37	0.70	0.98	0.92
	2.0	9.74	1.01	0.48	1.35	0.91	2.10
	6.0	15.95	1.25	0.56	1.83	1.03	2.23
	18.0	21.26	1.81	0.67	2.47	1.03	2.70
	54.0	26.25	2.03	0.71	2.66	0.87	2.85
chlorotiazyd	1.1	13.14	1.48	0.66	2.82	1.31	2.24
	3.3	14.91	2.40	0.74	3.41	1.09	3.24
	10.0	17.31	2.77	1.08	3.80	0.99	2.56
	30.0	17.79	3.12	1.23	4.66	1.07	2.54
	90.0	20.29	3.94	1.29	5.08	0.87	3.05
hydrochlorotiazyd	0.37	5.26	1.60	0.72	2.90	1.25	2.22
	1.1	7.13	2.04	0.90	3.30	1.00	2.27
	3.3	9.38	2.28	0.92	4.03	1.26	2.48
	10.0	10.57	2.49	0.98	4.11	1.18	2.54
	30.0	11.73	2.92	0.89	4.59	1.57	3.28

ratury, ale i w znacznym stopniu od sposobu mieszania.

Stosunek składników reakcji może się wahać dość znacznie, ale korzystnie jest stosować na 1 mol chlorku karbamylu co najmniej 1,1 mola, a zwłaszcza co najmniej 1,2 mola merkaptanu. Nadmiar merkaptanu stosuje się zwłaszcza wtedy, gdy chlorek karbamylu jest kosztowny.

Stosunek molowy środka alkalicznego do merkaptanu wynosi co najmniej 0,5:1, korzystnie co najmniej 1:1, a zwłaszcza co najmniej 1,5:1, ponieważ proces przebiega najkorzystniej w obecności nadmiaru środka alkalicznego. Jako środek alkaliczny stosuje się dowolne substancje nieorganiczne, które w wodnym roztworze dają ilość jonów wodorotlenowych dostateczną do prowadzenia tego procesu. Środowisko wodne powinno być dostatecznie alkaliczne w celu stłumienia hydrolyzy jonu merkaptynu RS^- , i wytwarzania merkaptanu zgodnie z równaniem $RS^- + H_2O \rightleftharpoons RSH + OH^-$. Jako środki alkaliczne stosuje się zwłaszcza wodorotlenek sodowy, potasowy, litowy, strontowy lub wapniowy lub ich mieszaniny. Środek alkaliczny stosuje się w postaci wodnego roztworu o stężeniu 10–50% lub wyższym, ale w postaci ciekłej. Wodorotlenek sodowy korzystnie stosuje się o stężeniu 20–50%.

W procesie prowadzonym sposobem według wynalazku zachodzi reakcja pomiędzy dwiema fazami, a mianowicie fazą organiczną zawierającą chlorek karbamylu i fazą wodną zawierającą merkaptan i środek alkaliczny. Z tego też względu, jak wyżej wspomniano, mieszanie ma zasadniczy wpływ na przebieg procesu i czas jego trwania. Właściwe mieszanie uzyskuje się np. za pomocą mieszadła o wysokich obrotach, ewentualnie przy zastosowaniu przegród w reaktorze, albo za pomocą szybkiego prowadzenia mieszaniny reakcyjnej przez kolumny mieszalnicze lub pompy wirowe itp.

Po zakończeniu reakcji otrzymany ester tiokar-

baminowy pozostaje w fazie organicznej. Może też wytworzyć się nieco stałej soli i wówczas usuwa się ją łatwo przez dodanie wody w celu rozpuszczenia tej soli. Obie fazy rozdziela się łatwo, fazę organiczną suszy w znany sposób i wyosabia ester tiokarbaminowy. Produkt ten można oczyścić przez destylację a ewentualnie pozostałą zawartość wody i substancji lotnych można usuwać ogrzewając produkt i przedmuchując go azotem.

Proces według wynalazku można prowadzić sposobem periodycznym lub ciągłym albo półciągłym. W procesie periodycznym wszystkie składniki reakcji miesza się ze sobą w odpowiedniej kolejności, otrzymując ciekłą mieszaninę. W procesie ciągłym miesza się obie fazy w odpowiedniej temperaturze i przy odpowiedniej alkaliczności i dodaje produkty wyjściowe z taką prędkością, aby utrzymać właściwą temperaturę. Proces można korzystnie prowadzić zarówno sposobem periodycznym jak i ciągłym, toteż wybór systemu pracy zależy jedynie od żądanych warunków pracy.

Przykłady I—XIII. Próby prowadzi się w ten sposób, że wodny roztwór wodorotlenku sodowego umieszcza się w kolbie z mieszadłem i do roztworu dodaje odpowiedni merkaptan, po czym do mieszaniny dodaje się chlorek karbamylu i mieszaninę utrzymuje w żądanej temperaturze. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny dodaje się wody, w celu rozpuszczenia ewentualnie wytrąconych soli i oddziela się warstwę organiczną zawierającą eter tiokarbaminowy.

Warstwę tę ogrzewa się pod zmniejszonym ciśnieniem lub ogrzewa przedmuchując azot, w celu usunięcia pozostałości wody i merkaptanu. Warunki procesu, składniki reakcji i wyniki podano w tablicy. Czystość produktu oznacza się w procentach na podstawie analizy metodą chromatografii gazowej, przy czym w kilku przypadkach oznaczano czystość wagowo i wyniki te były w granicach błędu zgodne z wynikami otrzymanymi na podstawie analizy chromatograficznej.

Tablica

Numer przykłądu	Temperatura °C	Stosunek RSH do R_1R_2NCOCI	Stosunek NaOH do RSH	Stężenie NaOH %	Czas reakcji minuty	Analiza %		
						R_1R_2NCOCI (chlorek karbamylu)	Produkt ester	Produkt uboczny
1	2	3	4	5	6	7	8	9
A. Wytwarzanie sześciowodoro-1H-azepino-1-karbotionianu S-etylowego.								
RSH = merkaptan etylowy, R_1R_2NCOCI = chlorek sześciowodoro-1H-azepino-1-karbamylu.								
I	28—35	1,2	1	20	30	28,7	65	6
II	28—35	1,2	1	20	90	2,3	62	34,8
III	45	1,2	1	33	20	21	78	0
IV	45—47	1,2	1,6	50	75	0,6	98,8	0
V	44—50	1,2	1,6	50	115	0	99,1	0
VI	50	1,2	1,6	50	60	0,3	99,5	0,2
VII	60	1,2	1,6	50	20	0,14	93,4	0,49
VIII	60	1,2	1,6	50	45	0,3	97,8	1,8
	55	1,2	1,6	50	65	0,42	99,0	0,41
	55	1,2	1,6	50	80	0	99,5	0,5

B. Wytwarzanie dwu-n-propylotiokarbaminianu S-benzylowego. RSH = merkaptan benzylowy, $R_1R_2\text{NCOC}\ell$ = chlorek dwu-n-propylokarbamylu.									
IX	50—60	1,2	1,6	50	80	0	99,0		
IXa	50—60	1,2	1,6	50	60	0	98,8		0
W przykładzie IXa warunki są takie jak w przykładzie IX, ale mieszaninę merkaptanu i chlorku karbamylu dodano do 50% roztworu NaOH									
C. Wytwarzanie butyloetylotiokarbaminianu S-propylu. RSH = merkaptan n-propylowy, $R_1R_2\text{NCOC}\ell$ = chlorek butyloetylokarbamylu.									
X	55	1,2	1,6	50	60	0	98,4		
D. Wytwarzanie dwupropylotiokarbaminianu S-etylu. RSH = merkaptan etylowy, $R_1R_2\text{NCOC}\ell$ = chlorek dwupropylokarbamylu.									
XI	50—55	1,2	1,6	50	90	14,6	83,2		2,2
	50—55	1,2	1,6	50	150	4,4	90,6		4,18
	50—55	1,2	1,6	50	210	2,0	90,2		7,34
XII*	50	1,2	1,6	50	90	2,5	95		2,2
XIII**	48—52	1,2	1,6	50	30	22	77,5		0
		1,2	1,6	50	60	6	93		1,0
		1,2	1,6	50	120	0,3	98		1,7

* Warunki zasadniczo takie same jak w przykładzie XI, ale z intensywniejszym mieszanieniem.

** Warunki zasadniczo takie same jak w przykładzie XII, ale większa pojemność naczynia i intensywniejsze mieszanienie.

Jak widać z tablicy, zwłaszcza w przypadku przykładów I i II, prowadzonych w podobnych warunkach, lecz z różnym czasem trwania reakcji, ilości estru tiokarbaminowego są praktycznie biorąc jednakowe, ale przy dłuższym czasie trwania reakcji otrzymuje się niepożądane produkty uboczne. Powstawanie produktów ubocznych można jednak ograniczyć i zezwolić na wzrost temperatury w dopuszczalnych granicach, jeżeli zwiększy się stosunek środka alkalicznego do merkaptanu, jak to uwidocznia porównanie przykładów II i VIII.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania estrów kwasów tiokarbaminowych w reakcji merkaptanu z chlorkiem karbamylu, **znamienny tym**, że merkaptan poddaje się reakcji z chlorkiem karbamylu w stosunku molowym co najmniej 1,1:1, w temperaturze 20—60°C w ciągu 32—110 minut, w obecności wodnego roztworu nieorganicznej substancji alkalicznej, użytej w ilości co najmniej 0,5 mola na 1 mol merkaptanu, po czym oddziela się fazę organiczną od fazy wodnej i z fazy organicznej wyosabia żądany ester kwasu tiokarbaminowego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że substancję alkaliczną stosuje się w nadmiarze w stosunku do merkaptanu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję alkaliczną stosuje się wodny roztwór wodorotlenku sodowego.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się przy stosunku molowym

merkaptanu do chlorku karbamylu wynoszącym co najmniej 1,2:1 i przy stosunku molowym substancji alkalicznej do merkaptanu wynoszącym co najmniej 1:1.

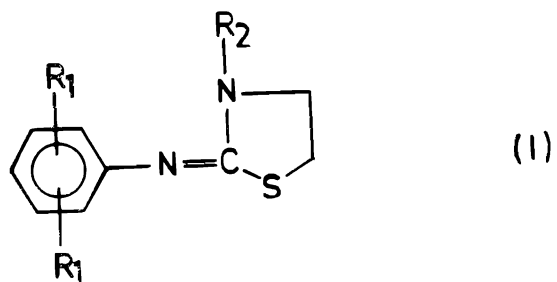
5. Sposób według zastrz. 2 albo 3, **znamienny tym**, że merkaptan poddaje się reakcji z chlorkiem karbamylu w stosunku molowym 1,2:1, w temperaturze 20—60°C w ciągu 32—110 minut, w obecności wodnego roztworu nieorganicznej substancji alkalicznej, użytej w ilości 1—1,6 mola na 1 mol merkaptanu.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że merkaptan o ogólnym wzorze RSH, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—12 atomach węgla, poddaje się reakcji z chlorkiem karbamylu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 razem z atomem azotu oznaczają grupę polialkilenoiniminową o 2—6 atomach węgla.

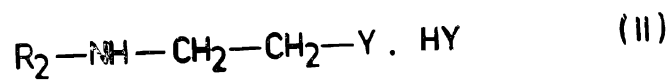
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że merkaptan o wzorze RSH, w którym R oznacza rodnik benzylowy, poddaje się reakcji z chlorkiem karbamylu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 oznaczają jednakowe lub różne rodniki alkilowe o 1—12 atomach węgla.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że merkaptan o ogólnym wzorze RSH, w którym R oznacza rodnik chlorowcoalkenylowy o 2—6 atomach węgla, mający co najmniej jedno podwójne wiązanie i który jako chlorowiec zawiera chlor, brom, jod albo fluor, poddaje się reakcji z chlorkiem karbamylu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 oznaczają jednakowe lub różne rodniki alkilowe o 1—12 atomach węgla.

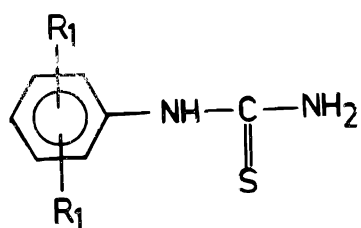
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że merkaptan o ogólnym wzorze RSH, w którym R



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3