

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

64874

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 28.X.1966 (P 117 116)

Pierwszeństwo: 29.X.1965 Szwajcaria

Opublikowano: 15.X.1972

Kl. 12p,4/01

MKP C07d 91/16

CZYTELNICIA

UKD
Urząd Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: J. R. Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych azyn tiazolidynodionów-2,4

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych azyn tiazolidynodionów-2,4 o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik alkiłowy zawierający najwyżej 6 atomów węgla, rodnik alkenylowy o 3—6 atomach węgla, R_2 oznacza rodnik alkenylowy o 3—6 atomach węgla, a R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkiłowe.

Związki te posiadają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza z pomyślnym wynikiem terapeutycznym hamują wzrost nowotworów i działają przeciwwirusowo. Działanie hamujące wzrost nowotworów stwierdzono w badaniu na zwierzętach przez podanie podskórne i doustne w przypadku sarkomy Yoshida i w przypadku raka Walkera u szczura, a działanie przeciwwirusowe przez zastosowanie podskórne i doustne w przypadku wirusa SK Columbia. Badania na zwierzętach przeprowadzono ze związkami o ogólnym wzorze 1 dającymi zastosować się doustnie, doodbytniczo i pozajelitowo jako substancje czynne do leczenia nowotworów jak i chorób wirusowych jak na przykład encephalitis i encephalomyelitis.

W związkach o ogólnym wzorze 1 R_1 oznacza korzystnie atom wodoru albo rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy, n-pentylowy, izopentylowy, n-heksylo-
wy, allilowy, 1-metyloallilowy, 2-metyloallilowy, 2-butenylowy, 3-butenylowy, 2-pentylowy, 3-metylo-2-butenylowy, 2-heksenylowy albo 2,3-dwume-

2

tylo-2-butenylowy, natomiast R_2 oznacza korzystnie jeden z wyżej wymienionych rodników alkenylowych.

Sposób według wynalazku wytwarzania azyn tiazolidynodionów-2,4 o ogólnym wzorze 1, polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, lub dwuzasadową sól, zwłaszcza sól metalu alkalicznego tautomerycznej odmiany 2,5-dwutiodwumocznika o ogólnym wzorze 2, poddaje się reakcji w podwyższonej temperaturze z podwójną ilością molową reaktywnego α -estru kwasu α -hydroksyalkilowego o wzorze 3, w którym R_3 ma znaczenie wyżej podane, lub z podwójną ilością molową funkcyjnej pochodnej grupy karboksylowej tego estru, albo też otrzymany in situ związek o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, lub funkcyjne pochodne jednej lub obu grup karboksylowych tego związku, lub ich odmiany tautomeryczne poddaje się reakcji zamknięcia pierścienia.

Ponieważ związki o ogólnym wzorze 4 przekształca się łatwo bez dodatkowych środków kondensujących w substancje końcowe o ogólnym wzorze 1, można więc również bezpośrednio, to jest bez wyodrębniania związku o ogólnym wzorze lub jego pochodnej funkcyjnej, poddać w podwyższonej temperaturze związek o ogólnym wzorze 2 lub dwuzasadową sól jego odmiany tautomerycznej, reakcji z co najmniej podwójną ilością mo-

lową reaktywnego α -estru kwasu α -hydroksyalkilowego o ogólnym wzorze 3 lub z co najmniej podwójną ilością molową funkcyjnej pochodnej grupy karboksylowej tego estru, otrzymując związki o ogólnym wzorze 1.

Stosowaną jako związek wyjściowy sól związku o ogólnym wzorze 2 wytwarza się na przykład in situ przez dodanie do środowiska reakcji zasady lub soli słabego kwasu, na przykład octanu sodowego. Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku niższego alkanolu, jak etanol, propanol lub butanol w temperaturze 50–150°C, zwłaszcza w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Jako reaktywne α -estry kwasów α -hydroksyalkilowych stosuje się na przykład estry kwasów chlorowcowodowych i estry kwasu sulfonowego, zwłaszcza ester kwasu arylenosulfonowego i ester kwasu metanosulfonowego, to znaczy niższe kwasy 2-chlorowco-, 2-arylenosulfonyloksy- i metanosulfonyloksyalkanokarboksylowe. Jako funkcyjne pochodne grup karboksylowych tych reaktywnych α -estrów stosuje się na przykład anilidy lub niższe estry alkilowe, to znaczy anilidy niższego kwasu 2-chlorowco-, 2-arylenosulfonyloksy- i 2-metanosulfonyloksyalkanokarboksylowego, lub też odpowiadające estry.

Substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 2 i 3 są znane lub wytwarza się je analogicznie do znanych związków.

Według odmiany sposobu według wynalazku wytwarza się związki o ogólnym wzorze 1, zwłaszcza w przypadku gdy rodniki R_3 i R_4 są różne, podając zamiast 2,5-dwutiodwumocznika o ogólnym wzorze 2 tiosemikarbazon o ogólnym wzorze 5 albo 6, w których to wzorach R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, lub sól odmiany tautomerycznej tych związków w podwyższonej temperaturze reakcji z co najmniej równomolową ilością wyżej omawianej pochodnej kwasu α -hydroksyalkilowego o ogólnym wzorze 3. Reakcję prowadzi się w ten sam sposób jak przy zastosowaniu 2,5-dwutiodwumocznika.

Stosowane jako substancje wyjściowe tiosemikarbazony o ogólnym wzorze 5 i 6 otrzymuje się na przykład przez reakcję rodaniny ewentualnie podstawionej w położeniu 3 i/lub 5 odpowiednio do definicji przez R_2 lub R_1 i/lub R_4 lub R_3 z 3-tiosemikarbazydami podstawionymi w położeniu 4 przez R_1 lub też R_2 . Zamiast rodanin niepodstawionych w położeniu 3 stosuje się także ich reaktywne pochodne, to znaczy pochodne funkcyjne tautomerycznych związków merkaptu, jak na przykład niższe 2-(alkoksykarbonylometylotio)-2-tiazolinony-4 i 2-(alkoksykarbonylometylotio)-5-alkilo-2-tiazolinony-4.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 ma to samo znaczenie co R_2 , a R_3 — to samo znaczenie co R_4 , otrzymuje się, jeżeli rodaninę o ogólnym wzorze 7, w którym R_2 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z półmolową ilością soli hydrazyny. Reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze na przykład przez ogrzewanie do wrzenia składników reakcji w środowisku odpowiedniego, niższego alkanolu, jak etanol lub butanol.

Według jeszcze innej odmiany sposobu według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 nie oznacza atomu wodoru, wytwarza się, jeśli azyne o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 , R_3 i R_4 mają znacznie wyżej podane, a R'_2 oznacza atom wodoru lub ma znaczenie podane dla R_2 — przy czym jednak co najmniej jeden z symboli R_1 i R'_2 oznacza atom wodoru — poddaje się reakcji w obecności środka wiążącego kwas albo z reaktywnym estrem alkoholu o wzorze R_2 —OH, w którym R_2 ma znaczenie wyżej podane, i to co najmniej z podwójną ilością molową tego estru w przypadku kiedy we wzorze 8 oba symbole R_1 i R'_2 oznaczają atom wodoru, lub też z co najmniej równomolową ilością tego estru w przypadku kiedy we wzorze 8 tylko jeden z obu symboli R_1 i R'_2 oznacza atom wodoru, albo poddaje się reakcji z co najmniej równomolową ilością reaktywnego estru alkoholu o wzorze R'_1 —OH, w którym R'_1 ma znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru, podane dla R_1 , przy czym w związku o wzorze 8 R_1 oznacza wówczas atom wodoru.

Jako środki wiążące kwas stosuje się na przykład związki metali alkalicznych, jak wodorotlenek sodowy albo wodorotlenek potasowy, amidek sodowy, woderek sodowy albo woderek litowy. Reakcję prowadzi się w środowisku organicznych rozpuszczalników, jak benzen, toluen, dwumetyloformamid lub przy użyciu wodorotlenków metali alkalicznych także w środowisku niższych alkanoli, jak etanol, korzystnie w zakresie temperatury od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika. Jako reaktywne estry niższych alkanoli i alkenoli stosuje się na przykład ich halogenki, zwłaszcza bromki, jodki i chlorki, oraz estry kwasu sulfonowego, jak na przykład ester kwasu metanosulfonowego i ester kwasu p-toluenosulfonowego, ponadto łatwo dostępne estry kwasu siarkowego, jak siarczan metylu i siarczan etylu.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 oznacza atom wodoru, otrzymuje się według pierwszego i drugiego sposobu stosowanego do wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1. Analogicznie otrzymuje się związki o wzorze 8, w którym R'_2 oznacza atom wodoru, natomiast związki o wzorze 8, w którym R_1 i R'_2 oznaczają atomy wodoru otrzymuje się analogicznie do wszystkich trzech uprzednio podanych sposobów stosowanych do wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1.

Azyny tiazolidynodionów-2,4 o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, są substancjami słabo kwaśnymi, które dają się przekształcać na przykład w sole sodowe, potasowe lub w sole litowe lub też w sole z organicznymi zasadami, jak etyloamina, dwumetyloamina, dwuetyloamina, dwuetyloaminoetanol, aminoetanol, dwuetanoloamina, trójetanoloamina, etylenodwuamina albo morfolina. Wymienione azyny rozpuszcza się na przykład w roztworach wodnych zasadowych substancji nieorganicznych, jak wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy, węglan sodowy albo węglan potasowy.

Dziennie dawki azyn tiazolidynodionów-2,4 i ich

soli dopuszczalnych farmakologicznie, stosowane w terapii chorób wirusowych i nowotworów, dla dorosłych osób wynoszą 10—1900 mg i w tym zakresie przy stosowaniu pozajelitowym są zwykle niższe od dawek stosowanych doustnie.

Wymienione dawki dzienne podaje się w postaci jednostek znormalizowanych 5—250 mg substancji czynnej, jednak można je również stosować w postaci dawek nieznormalizowanych, jak syropy, preparaty do rozpylania, aerozole, pudry i maści.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jednak jego zakresu. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 20,4 g (0,1 mola) 1-(metyloallilo)-2,5-dwutiodwumocznika(N-[(1-metyloallilo)-tiokarbamoilo]-N'-tiokarbamoilo)hydrazyny (temperatura topnienia 179—181°C), 20,8 g (0,22 mola) kwasu chlorooctowego i 20 g bezwodnego octanu sodowego ogrzewa się w 100 ml etanolu w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną ochładza się potem do temperatury 0°C, biały osad odsącza się i przemywa dużą ilością wody. Otrzymana 2,2'-azyne 2,4-tiazolidynodionu i 3-(1-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu topi się po dwukrotnym przekrystalizowaniu z acetonu/heksanu w temperaturze 191—192°C.

W podobny sposób wytwarza się:

2,2'-azyne 2,4-tiazolidynodionu i 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 241—242°C;
2,2'-azyne 3-etylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 196—197°C;
2,2'-azyne 3-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-(1-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 148—149°C;
2,2'-azyne 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 210—211°C;
2,2'-azyne 3-(1-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 157—158°C;
2,2'-azyne 2,4-tiazolidynodionu i 3-(2-butenylo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 262—263°C;
2,2'-azyne 2,4-tiazolidynodionu i 3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 225—227°C;
2,2'-azyne 3-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 182—183°C;
2,2'-azyne 3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 194—195°C;
2,2'-azyne 2,4-tiazolidynodionu i 3-(1-metylo-2-butenylo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 160—162°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 1-(1-metyloallilo)-2,5-dwutiodwumocznik otrzymuje się następująco: 46 g (0,5 mola) tiosemikarbazydu, 62 g (0,55 mola) izotiocyanianu 1-metyloallilu (przygotowanego według O. Mumma i H. Richtera — Ber. 73, 852 1940) i 2000 ml etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 14 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się potem do temperatury 0°C i wykryształizowany 1-(1-metyloallilo)-2,5-dwutiodwumocznik odsącza, przemywa etanolem i suszy.

Przykład II. 30,6 g (0,15 mola) 1-allilo-6-metylo-2,5-dwutiodwumocznika, (temperatura topnienia 193—194°C, wytworzonego analogicznie jak wyjściowy dwumocznik w przykładzie I) i 51 g (0,3 mola) chloroacetanilidu ogrzewa się w 2000 ml etanolu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 14 godzin. Przy ochładzaniu krystalizuje z klarownego roztworu 2,2'-azyne 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu i 3-metylo-2,4-tiazolidynodionu, która przekrystalizowana z etanolu wykazuje temperaturę topnienia 186—187°C.

Przykład III. 20,4 g (0,1 mola) 1-(1-metyloallilo)-2,5-dwutiodwumocznika (patrz przykład I), 33,6 g (0,22 mola) kwasu 2-bromo-n-propionowego i 40 g bezwodnego octanu sodowego ogrzewa się w 200 ml etanolu w ciągu 25 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej sól sodową odsącza się, przesącza silnie zagęszcza przy użyciu strumieniowej wodnej pompy ssącej i ostrożnie dodaje wody. Z roztworu w temperaturze 0°C krystalizuje 2,2'-azyne 5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-metylo-3-(1-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, która po trzykrotnym przekrystalizowaniu z układu aceton/heksan topi się w temperaturze 137—138°C.

W analogiczny sposób wytworzono:

2,2'-azyne 5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 144—145°C;
2,2'-azyne 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3,5-dwumetylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 167—171°C;
2,2'-azyne 3-etylo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 112—113°C;
2,2'-azyne 3,5-dwumetylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-metylo-3-(1-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 94—95°C;
2,2'-azyne 3-etylo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-metylo-3-(1-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 92—93°C;
2,2'-azyne 3-(2-butenylo)-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-metylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 131—132°C;
2,2'-azyne 3-(2-butenylo)-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3,5-dwumetylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 164—165°C;
2,2'-azyne 3-etylo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-(2-butenylo)-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 90—91°C;
2,2'-azyne 5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-metylo-3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 132—133°C;
2,2'-azyne 3,5-dwumetylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-metylo-3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 158—159°C;
2,2'-azyne 3-etylo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-metylo-3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 121—122°C;
2,2'-azyne 5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-metylo-3-(1-metylo-2-butenylo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 162—164°C;
2,2'-azyne 3,5-dwumetylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-metylo-3-(1-metylo-2-butenylo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 101—102°C;

Przykład IV. 2,2'-azyne 5-etylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-etylo-3-(1-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu o temperaturze topnienia 117—118°C otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie III, wychodząc z 20,4 g (0,1 mola) 1-(1-metyloallilo)-2,5-dwutiodwumocznika, 36,8 g (0,22 mola) kwasu 2-bromo-n-masłowego i 40 g bezwodnego octanu sodowego.

W analogiczny sposób otrzymuje się: 2,2'-azyne 5-etylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-etylo-3-(2-butenylo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 136—137°C; 2,2'-azyne 5-etylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-etylo-3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 124—126°C.

Przykład V. 2,2'-azyne 5-n-butylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-(2-butenylo)-5-n-butylo-2,4-tiazolidynodionu o temperaturze topnienia 137—138°C otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie III, wychodząc z 20,4 g (0,1 mola) 1-(2-butenylo)-2,5-dwutiodwumocznika, 43,0 g (0,22 mola) kwasu 2-bromo-n-kapronowego i 40 g bezwodnego octanu sodowego.

W analogiczny sposób wytwarza się: 2,2'-azyne 5-n-butylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-n-butylo-3-(1-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 93—95°C.

Przykład VI. a) 2,3 g (0,01 mola) 2-allilo-2,4-tiazolidynodionu-2-tiosemikarbazonu (otrzymywanie podano niżej), 1,04 g (0,11 mola) kwasu chlorooctowego i 2 g bezwodnego octanu sodowego ogrzewa się w 10 ml etanolu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w wyparce obrotowej pod ciśnieniem 11 mm Hg w temperaturze 45°C do około 6 ml i wylewa na 20 g lodu. Wytrącona 2,2'-azyne 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu i 2,4-tiazolidynodionu po dwukrotnym przekrystalizowaniu z chloroformu/heksanu wykazuje temperaturę topnienia 240—241°C.

b) Stosowany jako substancja wyjściowa 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu-2-tiosemikarbazon otrzymuje się w następujący sposób: 1,73 g (0,01 mola) 3-allilorodaniny, 0,91 g (0,01 mola) tiosemikarbazynu i 2 g bezwodnego octanu potasowego ogrzewa się w 15 ml etanolu w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną odparowuje się w wyparce obrotowej pod ciśnieniem 11 mm Hg w temperaturze 45°C do około 8 ml i wylewa na 30 g lodu. Wytrącony 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu-2-tiosemikarbazon odsąca się na nuczcy, przemywa 10 ml chłodnego metanolu i bez dalszego oczyszczania poddaje dalszej reakcji.

W analogiczny sposób jak w przykładzie VI a) z 3,5-dwumetylo-2,4-tiazolidynodionu-2-(4-alkilo-3-tiosemikarbazonu) otrzymuje się 2,2'-azyne 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu i 3,5-dwumetylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 164—166°C;

z 3-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2-(4-allilo-3-tiosemikarbazonu) otrzymuje się 2,2'-azyne 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 2-metylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 166—167°C;

z 3-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2-[4-(2-metyloallilo)-3-tiosemikarbazonu] otrzymuje się 2,2'-azyne 3-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-(2-metyloallilo)-5-

-metylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 154°C;

z 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu-2-[4-(2-metyloallilo)-3-tiosemikarbazonu] otrzymuje się 2,2'-azyne 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu i 3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 172°C;

z 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu-2-[4-(2-metyloallilo)-3-tiosemikarbazonu] otrzymuje się 2,2'-azyne 3,5-dwumetylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 174—175°C;

z 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2-(4-metylo)-3-tiosemikarbazonu otrzymuje się 2,2'-azyne 3-allilo-5'-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-metylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 166—167°C;

z 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2-[4-(2-metyloallilo)-3-tiosemikarbazonu] otrzymuje się 2,2'-azyne 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 178—179°C;

z 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2-(4-allilo)-3-tiosemikarbazonu otrzymuje się 2,2'-azyne 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 162°C;

z 3-(2-metyloallilo)-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2-(4-metylo-3-tiosemikarbazonu) otrzymuje się 2,2'-azyne 3-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-(2-metyloallilo)-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 154°C.

W analogiczny sposób jak w przykładzie VI b) wytwarza się następujące substancje wyjściowe: 3,5-dwumetylo-2,4-tiazolidynodionu-2-(4-allilo-3-tiosemikarbazonu), temperatura topnienia 115—116°C; 3-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2-(4-allilo-3-tiosemikarbazonu), temperatura topnienia 166—167°C; 3-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2-[4-(2-metyloallilo)-3-tiosemikarbazonu], temperatura topnienia 134—135°C;

3-allilo-2,4-tiazolidynodionu-2-[4-(2-metyloallilo)-3-tiosemikarbazonu], temperatura topnienia 106,5—108°C;

3,5-dwumetylo-2,4-tiazolidynodionu-2-[4-(2-metyloallilo)-3-tiosemikarbazonu], temperatura topnienia 130—131°C;

3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2-[4-(2-metyloallilo)-3-tiosemikarbazonu], temperatura topnienia 79—81°C;

3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2-[4-(2-metyloallilo)-3-tiosemikarbazonu], temperatura topnienia 67—69°C;

3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2-(4-allilo-3-tiosemikarbazonu), temperatura topnienia 106—108°C;

3-allilo-2,4-tiazolidynodionu-2-tiosemikarbazonu, temperatura topnienia 187°C, i

3-(2-metyloallilo)-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu-2-(4-metylo-3-tiosemikarbazonu), temperatura topnienia 115°C.

Przykład VII. 1,73 g (0,01 mola) 3-allilorodaniny, 0,54 g (0,011 mola) wodoru hydrazyny, 2 ml kwasu octowego lodowatego i 10 ml glikolu trójetylenowego ogrzewa się w temperaturze 120°C w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu wytrąconą

2,2'-azyne 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu odsąca się na nuczcy, przemywa 10 ml zimnego metanolu i przekrystalizowuje z chloroformu/heksanu, temperatura topnienia 210–211°C.

W analogiczny sposób wytwarza się: 2,2'-azyne 3-(2-butenylo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 194°C.

Przykład VIII. 2,54 g (0,01 mola) 2,2'-azyne 2,4-tiazolidynodionu, (rozkład w temperaturze około 300°C) [otrzymanej według C. Frerichsa i P. Förstera, Ann. 371, 257 (1909)] przeprowadza się w stan zawiesiny w 15 ml absolutnego dwumetyloformamidu i mieszając dodaje w temperaturze 15–20°C, 0,46 g (0,02 mola) wodoru sodowego. Po zakończeniu wywiązywania się wodoru wkrapla się 3 g bromku krotyle i mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 20–25°C w ciągu 12 godzin i w temperaturze 80°C w ciągu 15 minut. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wylewa się na 50 g lodu, wytrąconą 2,2'-azyne 3-(2-butenylo)-2,4-tiazolidynodionu odsąca się na nuczcy, przemywa 10 ml zimnego metanolu i przekrystalizowuje z chloroformu/heksanu, temperatura topnienia 194°C.

W analogiczny sposób wytwarza się: 2,2'-azyne 3-(4-butenylo)-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 97°C, 2,2'-azyne 3-(2-metyloallilo)-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 148°C, 2,2'-azyne 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 162°C, 2,2'-azyne 3-(2-metyloallilo)-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 143°C.

Stosowaną jako substancja wyjściowa 2,2'-azyne 2,4-tiazolidynodionu i 5-metylo-2,4-tiazolidynodionu wytwarza się analogicznie jak w przykładzie VI, temperatura topnienia 302–304°C.

Przykład IX. 2,84 g (0,01 mola) 2,2'-azyne 3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu i 2,4-tiazolidynodionu (patrz przykład I) przeprowadza się w stan zawiesiny w 15 ml absolutnego dwumetyloformamidu i mieszając dodaje w temperaturze 15–20°C 0,23 g (0,01 mola) wodoru sodowego. Po zakończeniu wywiązywania się wodoru wkrapla się 1,84 g (0,011 mola) jodku allilu i całość miesza w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej i w ciągu 10 minut w temperaturze 80°C. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wylewa się na 50 g lodu, wytrąconą 2,2'-azyne 3-allilo-2,4-tiazolidynodionu i 3-(2-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu odsąca się na nuczcy, przemywa 10 ml zimnego metanolu i przekrystalizowuje z chloroformu/heksanu, temperatura topnienia 172°C.

W analogiczny sposób wytwarza się: 2,2'-azyne 3-allilo-5-metylo-2,4-tiazolidynodionu i 5-metylo-3-(1-metyloallilo)-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 95°C, 2,2'-azyne 3-(4-butenylo)-5-metylo-2,4-tiazolidyno-

dionu i 3,5-dwumetylo-2,4-tiazolidynodionu, temperatura topnienia 108°C.

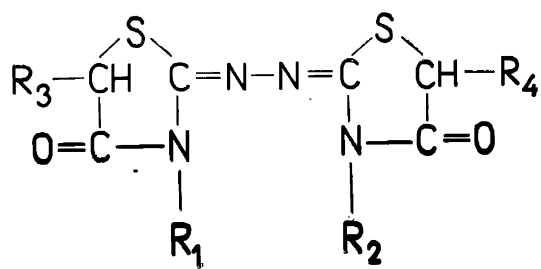
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych azyn tiazolidynodionów-2,4 o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik alkiłowy zawierający najwyżej 6 atomów węgla, rodnik alkenyłowy o 3–6 atomach węgla, R_2 oznacza rodnik alkenyłowy o 3–6 atomach węgla, a R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkiłowe, **znamienny tym**, że 2,5-dwufluorodwumocznik o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, lub dwuzasadową sól tautomerycznej odmiany tego związku poddaje się reakcji w podwyższonej temperaturze z co najmniej podwójną ilością molową reaktywnego α -estru kwasu α -hydroksyalkilowego o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 ma znaczenie wyżej podane, lub z co najmniej podwójną ilością molową funkcyjnej pochodnej grupy karboksylowej tego estru, albo też otrzymany in situ związek o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, lub funkcyjne pochodne jednej lub obu grup karboksylowych tego związku, lub ich odmiany tautomeryczne poddaje się reakcji zamknięcia pierścienia.

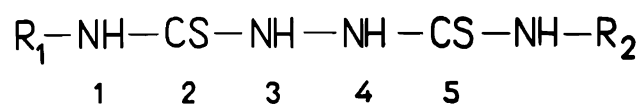
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że tiosemikarbazon o ogólnym wzorze 5 lub 6, w których to wzorach R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1, lub sól odmiany tautomerycznej tego związku poddaje się reakcji w podwyższonej temperaturze z co najmniej równomolową ilością określonej w zastrz. 1 pochodnej niższego kwasu α -hydraksyalkilowego o ogólnym wzorze 4.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że rodaninę o ogólnym wzorze 7, w którym R_2 i R_4 ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z półmolową ilością soli hydrazyny.

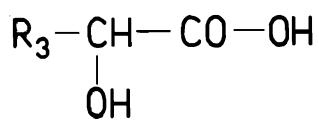
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że azynę o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1 a R'_2 oznacza wodór lub ma znaczenie podane dla R_2 , przy czym co najmniej jeden z symboli R_1 i R'_2 oznacza wodór, poddaje się reakcji w obecności środka wiążącego kwas albo z reaktywnym estrem związku o wzorze R_2 -OH, w którym R_2 ma znaczenie wyżej podane, i to z co najmniej podwójną ilością molową tego estru w przypadku kiedy we wzorze 8 oba symbole R_1 i R'_2 oznaczają atom wodoru, lub z co najmniej równomolową ilością tego estru w przypadku kiedy we wzorze 8 tylko jeden z obu symboli R_1 i R'_2 oznacza atom wodoru, albo poddaje się reakcji z co najmniej równomolową ilością reaktywnego estru związku o wzorze R'_1 -OH, w którym R'_1 ma znaczenie, z wyjątkiem atomu wodoru, podane dla R_1 , przy czym wówczas w związku o wzorze 8 R_1 oznacza atom wodoru.



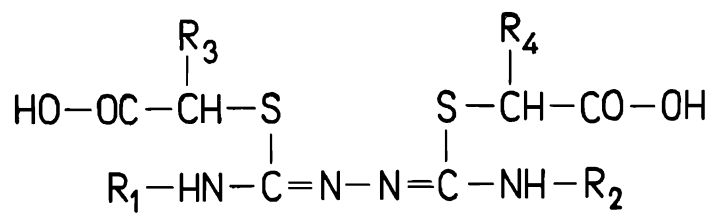
Wzór 1



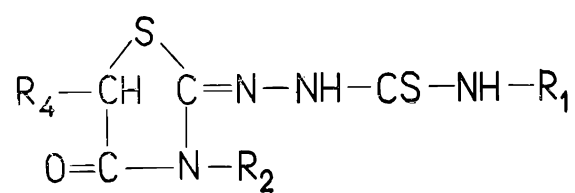
Wzór 2



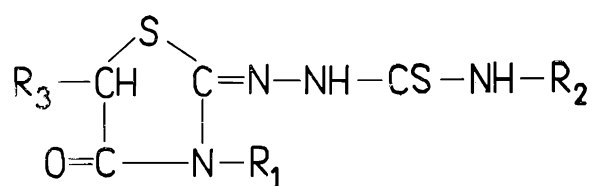
Wzór 3



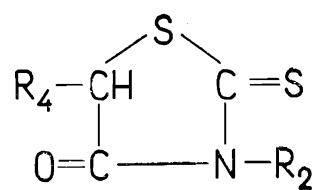
Wzór 4



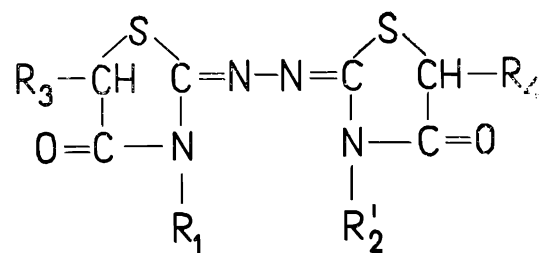
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8