



УКРАЇНА

(19)

34443 из)
C2

(51) 6 C07D275/00, 277/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І
НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛУ АБО ЇХ СОЛЕЙ ПРИЄДНАННЯ КИСЛОТ, 5-ХЛОР-3-ТЮ-
ЦІАНАТО-2-АЛКАНОН ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

(21)94005498

(22)30 10 1992

(24)15 03 2001

(31) 3402/91, 3403/91, 3404/91

(32)30 10 1991,30 10 1991.30 10 1991

(33) HU, HU, HU

(86) PCT/HU92/00042, 30 10 1992

(46) 15 03 2001, Бюл №2. 2001 р

(72) Палоші Єндре (HU), Карбоніц Дежьо (HU),
Молнар Ержебет (HU), Свобода їда (HU), Хейя
Гергей (HU). Кішш Пал (HU), Гьонці Чаба (HU),
Морас Ференц (HU), Ледніцкі Ласло (HU). Сабо
Ержебет (HU), Дьорі Петер (HU), Салай Ержебет
(HU), Шпербер Ференц (HU), Хусар Чаба (HU),
Міхаловіч Дьордь (HU), Неймет Аттіла (HU), Шю-
тьо Міхай (HU), Дьгоре Карой (HU), Боней Іштван
(HU), Бан Карой (HU), Бутткаї Ілдіко (HU), Кеварі
Арпад (HU), Гараці Шандор (HU)

(73) АСТРА АКТИБОЛАГ (SE)

(56) Патент US № 3639415, кл C07D277/22, 1972

(57) 1 Способ получения производных тиазола
общей формулы

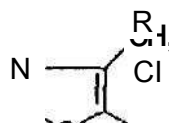
CH,

*m.*где R означает Cг-5-алкил с прямой цепью, заме-
щенный атомом хлора в положении 2, или их со-
лей присоединения кислот, **отличающийся** тем,
что проводят взаимодействие 5-хлор-3-тиоциана-
то-2-алканона общей формулы

R--- CH---C~CH,

SCN

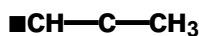
(IV)

в органическом растворителе с
газообразным хлористым водородом чтобы
получить 2-хлор-4-метил-5-(2-хлоралкил)-
тиазол общей формулыа затем гидрируют
соединение общей формулы (II) в присутствии
металлического катализатора в органическом
растворителе, чтобы получить 4-метил-5-(2-
хлоралкил) тиазол общей формулы (I), где R
имеет указанные ранее значения, и не
обязательно превращают соединение общей
формулы (I), где R имеет указанные значения,
или его гидрохлоридную соль известным спосо-
бом в другую соль присоединения кислоты, или
выделяют свободное соединение общей форму-
лы (I) где R имеет указанные ранее значения, из
его соли присоединения кислоты2 Способ по п 1, отличающийся тем, что R яв-
ляется 2-хлорэтилом3 Способ по п 1, отличающийся тем, что в ка-
честве металлического катализатора при гидри-
ровании используют палладий на активирован-
ном угле, не обязательно содержащий селен4 Способ по пп 1-3, отличающийся тем, что
проводят гидрирование в присутствии связываю-
щего кислоту агента, предпочтительно в при-
сутствии триэтиламина5 Способ по пп 1-4, отличающийся тем, что в
качестве органического растворителя исполь-
зуют алифатические спирты, сложные эфиры
жирных кислот, образованные алифатическими
спиртами ароматические углеводороды **или**
простые эфиры с открытой цепью6 Способ по пп 1-5, **отличающийся** тем, что
проводят гидрирование при атмосферном или
более высоком давлении но не выше, чем при
давлении 0.7 МПа7 Способ по пп 1-6, отличающийся тем, что
проводят реакцию замыкания цикла соединений
общей формулы (IV) в соединения общей форму-
лы (II) в безводном несмешивающемся с водой
растворителе, который не растворяет воду, пред-
почтительно в бутилацетате8 Способ по пп 1-7. отличающийся тем, что
проводят реакцию замыкания цикла соединений
общей формулы (IV) в соединений общей форму-СМ
ОГ
СО

О)

лы (II) при температуре в интервале от 0°C до 100°C

9 Способ по п 1, отличающийся тем, что соединения формулы (IV) получают взаимодействием соединения (V)

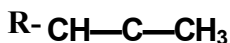


R-

(V),

где R имеет указанные значения, с неорганическим тиоцианатом и без выделения из реакционной смеси вводят во взаимодействие из следующей стадии по п. 1

10. 5-хлор-3-тиоцианато-2-алканон общей формулы (IV)



SCN

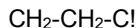
Настоящее изобретение относится к способу получения 4-метил-5-(2-хлоралкил)-тиаэопов общей формулы

.CH,

N

где R означает Cг-«-акип с прямой цепью, замещенный атомом хлора в положении 2, с помощью частично известных промежуточных продуктов. Соединение общей формулы Iз

N



и его соли присоединения кислот (Клометиаэюл) является терапевтически широко применяемым активным ингредиентом антиконвульсивных и седативных средств. Соединение формулы (fa) первоначально было описано в 1935 г. (J. Am Chem. Soc. §7, 1876 (1935)). Его гидрохлоридная и этандисульфоновная соли были описаны в GB-PS792 158 Его фосфонатная соль известна из US-PS3 639 415.

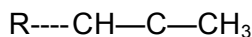
Известные способы получения производных тиазола. незамещенных в положении 2, могут быть разделены на два основных типа При

где R - C?-5 - алкил с прямой цепью, замещенный атомом хлора в положении 2.

11 Соединение по п 10, где R является 2-хлорэтилом

12 Способ получения 5-хлор-3-тиоцианато-2-эпканон общей формулы (IV) по пп. 10 или 11, отличающийся тем, что проводят взаимодействие соединения общей формулы (V)

O



Cl

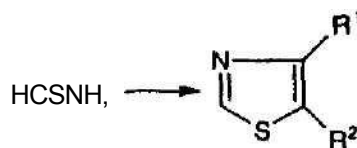
(V)

с неорганическим тиоцианатом. 13 Способ по п. 12, отличающийся тем, что неорганический тиоцианат выбран среди тиоцианата натрия, тиоцианата калия и тиоцианата аммония.

14. Способ по п. 12 или 13, отличающийся тем, что процесс проводят в присутствии растворителя, такого как алифатические спирты, алифатические кетоны, сложные эфиры жирных кислот с алифатическими спиртами или вода.

работе по способам первого типа 2-незамещенный тиазоп получают в одну стадию. В соответствии со способами второго типа получают производные тиагола, содержащие легко удаляемый заместитель в положении 2, и удаляют этот заместитель во второй стадии.

Согласно способам первого типа тиазольное кольцо образуется при взаимодействии галоидированного кетона или альдегида, которые галоидированы в 8 а-положении, или альдегида с тиоформамидом (Elderfield, R.C.: Heterocyclic Compounds, т. 5, стр. 516 (1957)) (Реакционная схема А).



FV-CO

R² CH-X

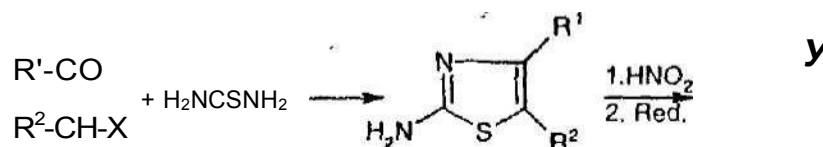
R¹ и R² = алкил, арил или водород;

X - галоид.

Этот тип способов дает хороший вывод только в некоторых случаях (Buchman and Richardson: J. Am Chem. Soc. 67, 395 (1945); Erne, Ramires and Burger: Helv. Chem. Asta 34, 143 (1951)). Другим недостатком этого способа является трудность получения чистого тиоформамида. Для преодоления этого затруднения получение тиоформамида проводят в реакционной смеси из формамида и пентасернистого фосфора, но этот способ является успешным только в некоторых случаях (Ganapathi and Venkataraman)

Proc. Indian Acad Sci, 22, 362 0955)). Этот способ сильно загрязняет окружающую среду из-за использования пентасернистого фосфора

Поскольку описанный выше прямой синтез трудно реализовать в промышленном масштабе, внимание было направлено на варианты непрямого синтеза В одном из этих вариантов удаляют аминогруппу в положении 2 с помощью диазотирования и последующего восстановления



При таком пути целевые соединения могут быть получены с плохими выходами в интервале между 30 и 60%.

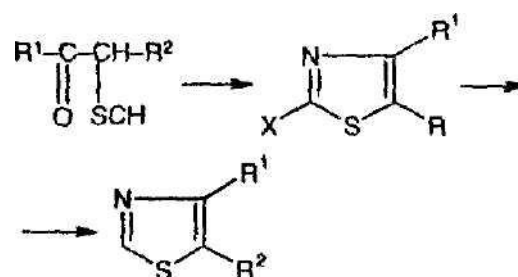
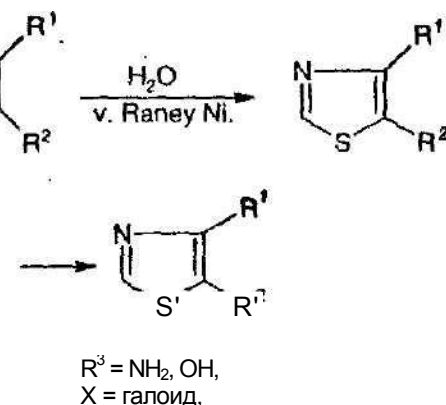
Другой возможностью является окислительное удаление тиогруппы в положении 2 тиззола (GB-PS 492 637; Buchman, Reims and Sargnet: J. Org. Chem. 6, 764 (1941)), или десульфирование производного 2-меркаптотиазола при

кипячении с никелем Ренея в большом избытке (Cook et al. J. Chem. Soc. 1954 (1947); Hurd and Rudner: J. Am. Chem. Soc. 73, 5157 (1951)). Необходимый 2-меркаптотиазол также может быть получен в отдельную стадию из α-галогенкетона и дитиокарбамата аммония (например, GB-PS 492 637)) Реакционная схема С).

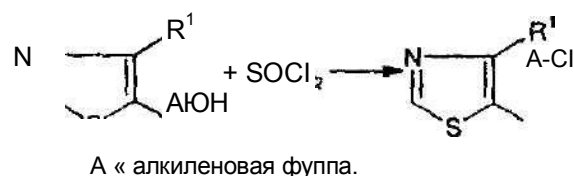
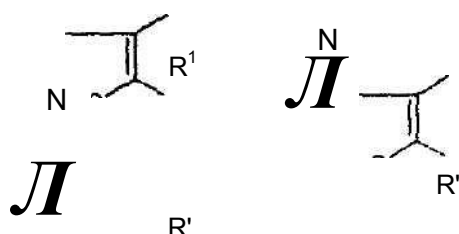
Недостаток этого способа заключается в том, что для получения дитиокарбамата аммония необходим сероуглерод, требующий специального цеха при получении в промышленном масштабе из-за большой опасности возгорания. Кроме того, реагент и побочные продукты синтеза в значительной степени загрязняют окружающую среду. При десульфировании с никелем Ренея требуется большой избыток никеля, что значительно увеличивает стоимость синтеза.

Третьей возможностью является дегалогенирование производных 2-галогентиазола. Для этой цели используют главным образом цинк в среде уксусной кислоты (GB-PS 456 751; Gtbb and Robinson: J. Chem. Soc. 925 (1945); Andersad and Westphal: Ber. 70, 2035 (1937)).

Каталитическое дегалогенирование описано только для случая 2-бромтиазол-4-карбоновой кислоты (Erlenmeyer and Morel: Helv. Chim. Acta 95, 1073 (1942)). 2-Галоидтиазольные соединения, а именно исходный материал для способа, получают из производных 2-аминотиазола путем диазотирования и реакции Сэйдмейера (например, Sava and Maeda* J. Pharm. Soc. Japan 75, 301 (1956); C.A. 50, 13875 (1956)) или из производных 2-окситиазола с фосфорилхлоридом (GB-PS 456 751), или путем замыкания цикла α-тиоцианатокетон с газообразным хлористым водородом (Elderfield- Heterocyclic Compounds, т. 5, стр 540 (1957)) (Реакционные схемы Д и Е),

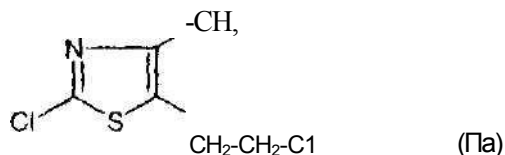


Ни один из приведенных выше способов не используют для получения ни соединений общей формулы (I) настоящего изобретения, ни для получения соединений формулы (Ia). Соединение формулы (Ia) получали хлорированием соответствующего гидроксильного соединения тионилхлоридом (FR-PS 3 815 M; GB-PS 792 153 и NL-PA 6 510 389 - Реакционная схема F).

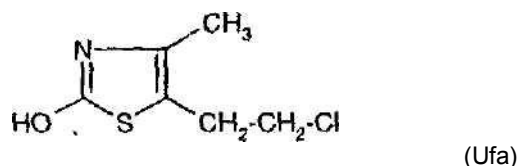


Для Клометиазола формулы (Ia) был описан способ, в соответствии с которым окисляют подходящее 2-меркаптопроизводное перекисью водорода (CH-PS 200 24B)

2-Хлор-4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазол формулы



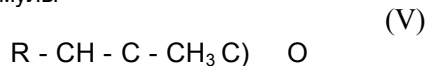
(Acta Pharm, Suec. 8, с 49 (1982) и 2-окси-4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазол формулы



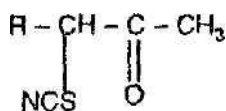
(Acta Pharm Suec [9, с 37 (1982) являются известными соединениями. Однако ни одно из этих соединений не было заявлено как подходящий промежуточный продукт для получения соединения формулы (Ia)

Во всех общих формулах R имеет указанные выше значения.

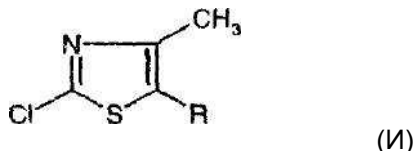
Неожиданно мы обнаружили, что при взаимодействии известного 3,5-дихлор-2-алканона общей формулы



с неорганическим изотиоцианатом и превращении 3-тиоцианато-5-хлор-2-алканона общей формулы



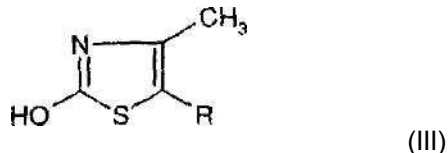
полученного таким образом, а 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорэтил)тиазол общей формулы



с газообразным хлористым водородом в органическом растворителе, с последующим гидрированием последнего в присутствии металлического катализатора в органическом растворителе, получают с хорошим выходом 4-метил-б (2-хлоралкил)тиазолы общей формулы (I) высокой чистоты при выделении их из реакционной смеси известными способами предпочтительно в виде их гидрхлоридов

Соединения общей формулы (I) могут быть превращены в их соли присоединения кислот из-

вестными вообще способами. Они также могут быть получены при взаимодействии соединений общей формулы (IV) с водной минеральной кислотой и превращении полученных таким образом 2-окси-4-метил-5-(2-хлоралкил)тиазолов общей формулы



в соединения общей формулы (I) с помощью га-поидирующего агента с последующим гидрированием последних в соединения общей формулы (1). как описано выше

Наше изобретение основано на следующих положениях в соединениях общей формулы (V) реактивность заместителя - хлора в α-положении по отношению к карбонильной группе превосходит реактивность других хлорных заместителей на конце цепи до такой степени, что получают исключительно соединения общей формулы (IV), не наблюдается образования ни дитиоцианзотокетона, ни изотиоцианатокетона даже в следовых количествах

Получение соединений общей формулы (I), содержащих тиазольное кольцо, из соединений общей формулы (IV) не является очевидным из литературных данных

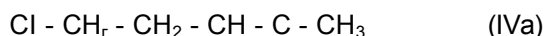
Удаление заместителя - хлора в тиазольном кольце из дихлоридных соединений общей формулы (I) при селективном гидрировании является неожиданным и неочевидным, поскольку неактивность хлорного заместителя в конце цепи не может быть ожидаемой для специалиста в этой области

Превращение соединений общей формулы (IV) в производные 2-окситиазола общей формулы (III) предпочтительно в присутствии фосфорной кислоты, потом галоидирование соединений общей формулы (III) небольшим избытком галоидирующего агента в наиболее подходящем растворителе осуществляется со значительными технологическими и экологическими преимуществами.

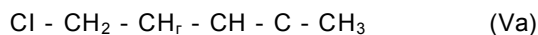
Способ, описанный в примерах настоящего изобретения, является новым и представляет собой альтернативный синтетический путь, который не может быть выведен из известных способов получения Клометиазола общей формулы (Ia)

Ниже приводится выгодный вариант способа настоящего изобретения для синтеза соединения общей формулы (Ia)

Соединение формулы



получают из известного соединения формулы



(Ada Cnem Hung. 3 157 (1953)) в воде, в органическом растворителе или в смеси воды и органического растворителя, с помощью неорганических тиоцианатов, предпочтительно тиоцианатов натрия, калия или аммония. Наиболее предпочтительно используют органический растворитель, например, ацетон, метилэтилкетон, этилацетат, метанол, этанол, изопропилацетат или этилпропионат.

Реакция может быть проведена при температуре в интервале от 20 до 100°C, предпочтительно при температуре кипения растворителя, с эквивалентным количеством или незначительным (1-5% мольн.) избытком неорганического роданида.

Дихлорпроизводное общей формулы (Ha) получают при взаимодействии соединения формулы (Iva), растворенного в органическом растворителе, с безводным газообразным хлористым водородом. В качестве растворителя наиболее предпочтительны не смешивающиеся с водой простые и сложные эфиры, которые не растворимы в воде, например, этилацетат, бутилацетат или диизопропиловый эфир. Предпочтительно также могут быть использованы низшие алифатические спирты, например, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол или бутанол, низшие жирные кислоты, например, уксусная или пропионовая кислота, или галогенированные углеводороды, например, четыреххлористый углерод, хлороформ или 1,2-дихлорэтан.

Реакцию проводят при температуре в интервале от 0 до 100°C, предпочтительно от 0 до 40°C.

Селективное гидрирование соединения формулы (Ha) проводят в присутствии металлического катализатора в органическом растворителе.

Металлическим катализатором предпочтительно является палладий на активированном угле или палладий, содержащий селен (Примеры 1, 3 и 5 опубликованной заявки РСТ No 89(2429)), также могут быть использованы катализаторы, содержащие родий или рутений.

В качестве органического растворителя могут быть использованы низшие алифатические спирты, например, метанол, этанол, н-пропанол или изопропанол, низшие сложные эфиры алифатических карбоновых кислот, например, этилацетат, бутилацетат, метилацетат, изопропилацетат или этилпропионат, ароматические углеводороды, например, бензол или толуол, или простые эфиры с открытой цепью, например, целлозольв, метилцеллозольв, бутилцеллозольв, диметилцеллозольв или диглим.

Гидрирование можно проводить при атмосферном давлении или при слегка повышенном давлении (0.05-0,7 МПа).

Расщепляющий хлористый водород связывается с образованием тиазольного производного формулы (fa), затем оно может быть также извлечено в форме гидрохлорида формулы (la).

Во время гидрирования в качестве связывающего кислоту агента может быть применен щелочной гидроксид, например, гидроксид натрия или калия или органическое основание, на-

пример, триэтиламин, затем получают само основное соединение формулы (la).

При получении соединения формулы (Ша) а-тиоцианатокетон формулы (fVa) обрабатывают водной фосфорной кислотой, в этом случае нет необходимости в органическом растворителе и не возникает проблемы коррозии в противоположность известным реагентам уксусная кислота-концентрированная серная кислота или уксусная кислота-концентрированная соляная кислота. Кроме того, во время обработки реакционной смеси не образуется опасных для окружающей среды побочных продуктов.

Реакцию проводят при температуре в интервале от 50 до 120°C, предпочтительно от 90 до 100°C.

При галогенировании соединений формулы (Ша) в качестве галогенирующего агента используют галогенные соединения фосфора, например, фосфорилхлорид, пентахлористый фосфор или треххлористый фосфор.

В качестве органического растворителя могут быть использованы предпочтительно галогенированные алифатические углеводороды, например, 1,2-дихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан, трихлорэтилен или 1,1,2,2-тетрахлорэтан, ароматические углеводороды, например, бензол, толуол или ксилол, особенно предпочтительно, галогенированные ароматические углеводороды, например, хлорбензол, 1,2-дихлорбензол или 1,2,4-трихлорбензол.

Реакцию проводят при температуре в интервале от 80 до 150°C, предпочтительно от 100 до 140°C.

Другие соединения общих формул (I), (II), (Ia) и (IV) предпочтительно могут быть получены по описанным выше способам.

Получение соединений общей формулы (V) описано в примерах, когда не имеется ссылок на литературные данные.

Настоящее изобретение раскрыто более детально в следующих неограничивающих его примерах.

Пример 1.

Прибавляют 77.8 г (0.5 моля) 3,5-дихлор-2-лентанона (полученного согласно Acta Chim Hung. 3. 157 (1953)) к раствору 49.9 г (0.513 моля) роданида калия в 500 мл ацетона. Раствор кипятят при перемешивании в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают осадок хлористого калия и промывают ацетоном. Фильтрат выпаривают, остаток растворяют в бензоле и бензольный раствор промывают 3 раза водой. После сушки над сульфатом натрия бензол отгоняют. Получают 62,2 г (93%) 3-тиоцианато-5-хлор-2-лентанона в виде красного масла. После разгонки при пониженном давлении получают светло-желтое масло, его точка кипения равна 112°C при давлении 26,6 Па, n_D^{20} 1,5110. Согласно инфракрасному спектру он не содержит какого-либо изотиоцианата.

Анализ для формулы C_6H_5ClNOS : Вычисл. %: C 40,56, H 4,53, N 7,88, Cl 19,95, S 18,04.

Найдено, %• С 41,25, Н 4,59, N 8,13, Cl 20,32, S 17,90

Данные ЯМР подтверждают структуру.

Пример 2.

Раствор 155,5 г (1 моль) 3,5-дихлор-2-пентанона с 83 г (1,025 моля) роданида натрия в 1 л метилэтилкетона кипятят 1 час при перемешивании. Затем работают по методике примера 1. Получают 171 г (96,2%) 3-тиоцианато-5-хлор-2-пентанона, который после перегонки идентичен во всех отношениях продукту примера 1.

Пример 3.

Суспензию 7,8 г (0,05 моля) 3,5-дихлор-2-пентанона с 3,9 г (0,051 моля) роданида аммония в 50 см³ метил этил кетона кипятят 1 час при перемешивании. Затем работают по методике примера 1. Получают 8,5 г (95,5%) 3-тиоцианато-5-хлор-2-пентанона, который после перегонки идентичен во всех отношениях продукту примера 1.

Пример 4.

Раствор 7,8 г (0,05 моля) 3,5-дихлор-2-пентанона с 4,15 г (0,051 моля) роданида натрия в 50 см³ этанола кипятят 2 часа при перемешивании. Затем работают по методике примера 1. Получают 7,7 г (87%) 3-тиоцианато-5-хлор-2-пентанона, который идентичен во всех отношениях продукту примера 1 после перегонки.

Пример 5.

К раствору 4,86 г (0,05 моля) роданида калия в 10 см³ воды прибавляют 7,8 г (0,05 моля) 3,5-дихлор-2-пентанона и перемешивают реакционную смесь 3 часа при температур[®] 80°C. После охлаждения отделяют выделившееся масло и водную фазу встряхивают дважды каждый раз с 20 см³ бензола. Отделенное масло объединяют с бензольным раствором, промывают водой и сушат над сульфатом натрия. После фильтрации и выпаривания получают 7,4 г (83,5%) 3-тиоцианато-5-хлор-2-пентанона, который после перегонки идентичен во всех отношениях продукту примера 1.

Пример 6.

Раствор 17,7 г (0,1 моля) 3-тиоцианато-5-хлор-2-пентанона в 170 см³ безводного этилацетата насыщают газообразным хлористым водородом. Температуру реакционной смеси поддерживают ниже 10°C при охлаждении льдом. Полученный раствор оставляют на ночь при комнатной температуре. На следующий день раствор выпивают на лед и устанавливают величину его pH между 6 и 7 с помощью 20%-ного раствора гидроксида натрия. Разделяют фазы и водную фазу встряхивают со 150 см³ этилацетата. Объединенные этилацетатные растворы промывают до нейтральной реакции водой и 5%-м раствором бикарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток разгоняют при пониженном давлении, получают 14,8 г (75,5%) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола в виде светло-желтого масла. Точка кипения 104°C при давлении 40 Па, Pс? =1,5505.

Анализ для формулы C₈H₇Cl₂N₂S:

Вычисл. %: С 36,70, Н 3,39, N 7,14, Cl 36,15, S 16,35.

Найдено, %: С 37,01, Н 3,71, N 7,48, Cl 35,40, S 15,97.

ИК и ЯМР-спектры подтверждают структуру. По данным газовой хроматографии содержание продукта превышает 95%.

Пример 7.

Растворяют 25 г (0,14 моля) 3-тиоцианато-5-хлор-2-пентанона в 170 см³ бутилацетата, насыщенного газообразным хлористым водородом. В реакционную смесь вводят газообразный хлористый водород до насыщения при охлаждении льдом, поддерживая температуру ниже 10°C. После насыщения реакционную смесь перемешивают еще 20 минут при охлаждении, затем температуру медленно повышают до 40°C. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре 20 минут и после охлаждения до комнатной температуры выливают на лед. Устанавливают величину pH смеси между 7 и 8 при добавлении 40%-го раствора гидроксида натрия. Затем смесь обрабатывают, как описано в примере 6.

Получают 20,8 г (76%) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола, который идентичен во всех отношениях продукту примера 6.

Пример 8.

Работают по методике примера 7 с тем исключением, что вместо бутилацетата используют абсолютный этанол. После окончания реакции смесь выпаривают в вакууме и прибавляют к остатку воду и 20%-й раствор гидроксида натрия до величины pH 7. Затем работают по методике примера 7. Получают 17 г (62%) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола, который идентичен во всех отношениях продукту примера 6.

Пример 9.

Работают по методике примера 6 с той разницей, что вместо этилацетата используют диизопропиловый эфир. Получают 14 г (74%) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола, который идентичен во всех отношениях продукту примера 6.

Пример 10.

Работают по методике примера 8 с той разницей, что вместо абсолютного этанола используют ледяную уксусную кислоту. Получают 20,2 г (73,5%) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола, который идентичен во всех отношениях продукту примера 6.

Пример 11.

Работают по методике примера 6 с той разницей, что вместо этилацетата используют четыреххлористый углерод. Получают 12 г (61%) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола, который идентичен во всех отношениях продукту примера 6.

Пример 12.

Прибавляют 355,5 г (2 моля) перегнанного 3-тиоцианато-5-хлор-2-пентанона к 360 см³ 85%-й фосфорной кислоты при перемешивании. Повышают температуру реакционной смеси до 95°C на водяной бане в течение примерно 1 часа, а затем перемешивают 1,5 часа при температуре между 95 и 100°C. Коричневый раствор охлаждают до 20°C и выливают в 660 см³ воды. После 1,5 часов перемешивания отфильтровывают выпавшие в осадок бежевые кристаллы, промывают до нейтральной реакции водой и сушат в вакууме при температуре 60°C. Получают 337 г (95%) светло-бежевых кристаллов 2-окси-4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола, т.пл. 151-152°C. Пос-

ле перекристаллизации из *бетона* точка плавления равна 157-158°C

Анализ для C_6H_5ClNOS

Вычисл % C 40,56, H 4,53, N 7,88, S 18,04, Cl 19,95

Найдено % C 40,74, H 4,52, N 7,57, S 17,94, Cl 19,68

Структура соединений подтверждена также данными ИК и ЯМР-спектров

Пример 13.

Работают по методике примера 12, используя неперегаженный 3-тиоцианато-5-хлор-2-пентанон (содержание 80% по данным газовой хроматографии) Получают 234 г (66%) 2-окси-4-метил-5- (2-хлорэтил)-тиазола, который плавится при 141-146°C

Пример 14.

Суспензию 177,6 г (1 моль) 2-окси-4-метил-5-хлорэтил-тиазола в 530 см³ безводного хлорбензола нагревают при перемешивании до 100°C Вливают в раствор 306,6 г (2 моля) фосфорилхлорида в течение 30 минут, затем перемешивают при температуре 125-130°C до тех пор, пока не прекратится выделение хлористого водорода (около 2 часов) Реакционную смесь охлаждают до 20°C, затем ее выливают на 1,5 кг льда Разделяют фазы, водную фазу дважды экстрагируют 200 см³ хлорбензола каждый раз Объединенные фазы, содержащие хлорбензол, промывают не содержащей кислоты водой а затем 5%-м раствором бикарбоната натрия и выпаривают при пониженном давлении Коричневый остаток фракционируют в вакууме Получают 145 г (74%) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола Точка кипения равна 102°C при давлении 53,2 Па, $n_D^{20} = 1,5512$, $n_D^{25} = 1,5468$.

Чистота 99,4% (по данным газовой хроматографии)

Анализ для $C_6H_5Cl_2NS$:

Вычисл % C 36,70, H 3,59, N 7,14, Cl 36,15, S 16,35

Найдено, % C 36,98, H 3,68, N 7,28, Cl 35,70, S 16,05.

Структура соединения также подтверждается данными ИК и ЯМР-спектров

Пример 15.

К раствору 83 г (0,32 моля) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола в 630 см³ 96%-го этанола прибавляют 9 г влажного катализатора палладия на угле (содержание палладия 8%). Смесь гидрируют при атмосферном давлении Окончание реакции определяется по прекращению поглощения водорода. После фильтрации катализатора раствор выпаривают, остаток растворяют в воде и раствор нейтрализуют бикарбонатом натрия (рН 7) Отделившееся масло встряхивают с хлороформом Остаток после выпаривания хлороформного раствора разгоняют при пониженном давлении Получают 47 г (91%) 4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазол Его точка кипения равна 105°C при давлении 0,93 КПа. $n_D^{20} = 1,5430$ Содержание активного агента в нем составляет 96,8% по данным газовой хроматографии

ИК- и ЯМР-спектры продукта идентичны для таковых аутентичного образца

Пример 15

Работают по методике примера 15 с той разницей, что гидрирование проводят при давлении 0,3 МПа

Получают 46 г (90%) 4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола *уогорый* во всех отношении идентичен продукту примера 15

Пример 17.

Работают по методике примера 15 с той разницей, что вместо этанола используют метанол

Получают 42,9 г (83%) 4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазол, который идентичен во всех отношениях продукту примера 15

Пример 18

Работают по методике примера 15 с той разницей, что после выпаривания отделяют твердый остаток

Получают 61,5 г (97%) 4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола гидрохлорида После перекристаллизации из безводного этанола его точка плавления равна 136-137°C

Анализ для $C_6H_5Cl_2NS$:

Вычисл % C 36,37, H 4,58, N 7,07, Cl 35,79

Найдено, % C 36,18, H 4,52, N 7,10, Cl 35,89

Пример 19.

Работают по методике примера 15 с той разницей, что к раствору, полученному после фильтрации катализатора, прибавляют ацетон и отфильтровывают выпавшее в осадок твердое вещество

Получают 59,4 г (93,7%) 4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола гидрохлорида Его точка плавления равна 137-137,5°C после перекристаллизации из безводного этанола.

Анализ для $C_6H_5Cl_2NS$:

Вычисл % C 36,37, H 4,59, N 7,12, Cl 35,79.

Найдено, % C 36,17, H 4,51, N 7,12, Cl 35,89.

Пример 20.

Работают по методике примера 15 с той разницей, что прибавляют 9 г катализатора палладия на угле, содержащего селен Этот катализатор был приготовлен согласно примеру 5 заявки РСТ, опубликованной под № WO89/02429 (страница 12)

Получают 46,2 г (69,4%) 4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола, который идентичен продукту примера 15 в отношении физических констант и содержания активного агента

Пример 21.

Прибавляют 83 г (1,024 моля) роданида натрия к раствору 155,5 г (1 моль) 3,5-хлор-2-пентанона в 1 л бутилацетата Суспензию перемешивают 4 часа на горячей водяной бане После охлаждения отфильтровывают образовавшийся хлористый натрий и фильтрат 3 раза промывают водой После сушки над сульфатом натрия отгоняют бутилацетат

Получают 168 г (94%) 3-тиоцианато-6-хлор-2-пентанона в виде красного масла После разгонки этот продукт идентичен продукту примера 1.

Пример 22.

Прибавляют 63 г (1,024 моля) роданида натрия к раствору 155,5 г (1 моль) 3,5-хлор-2-пентанона

танона в 1 л бутилацетата. Суспензию перемешивают 4 часа на горячей водяной бане. После охлаждения отфильтровывают образовавшийся хлористый натрий, промывают фильтрат 3 раза водой и сушат над сульфатом натрия. После отфильтровывания осушающего агента светло-красно-коричневый фильтрат охлаждают до 10°C ледяной водой и насыщают газообразным хлористым водородом при перемешивании, поддерживая температуру 10°C. После насыщения реакционную смесь перемешивают еще 20 минут при охлаждении, затем медленно повышают температуру до 40°C. Реакционную смесь перемешивают 20 минут при этой температуре и выливают на лед после охлаждения до комнатной температуры. Разделяют фазы, водную фазу встряхивают со 150 см³ бутилацетата. Объединенные бутылки с этикетками растворяют до нейтральной реакции водой и 5%-м раствором бикарбоната натрия, затем сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток разгоняют при пониженном давлении, получают 121 г (66%) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорэтил)-тиазола в виде светло-желтого масла, которое идентично во всех отношениях продукту примера 1.

Пример 23.

Работают по методике примера 1, используя 8,45 г (0,05 моля) 3,5-дихлор-2-гексанона, 5 г роданида калия и 50 см³ ацетона.

Получают 8,9 г (93%) 3-тиоцианато-5-хлор-2-гексанона. После разгонки при пониженном давлении он представляет собой светло-желтое масло, его точка кипения равна 107-108°C при давлении 53,3 Па, $n_D^{20} = 1,5050$.

Согласно данным ИК-спектра продукт не содержит изотиоцианата.

Анализ для C₇H₁₀ClNOS:

Вычисл. %: C 63,82, H 5,25, N 7,30, Cl 18,50, S 16,72.

Найдено, %: C 63,57, H 5,96, N 7,61, Cl 18,36, S 16,58.

Пример 24.

Работают по методике примера 1, используя 18,3 г (0,1 моля) 3,5-дихлор-2-гептанона, 10 г (0,102 моля) роданида калия и 100 см³ ацетона.

Получают 19,1 г (93%) 3-тиоцианато-5-хлор-2-гептанона. После разгонки при пониженном давлении он представляет собой светло-желтое масло, его точка кипения равна 124°C при давлении 53,3 Па, $n_D^{20} = 1,4950$.

Согласно данным ИК-спектра продукт не содержит изотиоцианата.

Анализ для C₈H₁₂ClNOS:

Вычисл. %: C 66,70, H 5,88, N 6,80, Cl 17,23, S 15,58.

Найдено, %: C 66,93, H 5,69, N 6,68, Cl 16,87, S 15,37.

Пример 25.

Работают по методике примера 7, используя 9,6 г (0,05 моля) 3-тиоцианато-5-хлор-2-гексанона и 55 см³ бутилацетата.

Получают 7,7 г (80%) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорпропил)-тиазола в виде бесцветной жидкости. Ее точка кипения равна 96°C при 66,6 Па, $n_D^{20} = 1,5400$.

Анализ для C₇H₉Cl₂N₂S:

Вычисл. %: C 40,00, H 4,31, N 6,66, Cl 33,74, S 15,26.

Найдено, %: C 39,75, H 4,24, N 6,70, Cl 33,68, S 14,82.

Структура соединения подтверждена данными ИК- и ЯМР-спектров.

Пример 26.

Работают по методике примера 7, используя 10,25 г (0,05 моля) 3-тиоцианато-5-хлор-2-гептанона и 55 см³ бутилацетата.

Получают 8,9 г (79,5%) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорбутил)-тиазола в виде бесцветной жидкости. Ее точка кипения равна 108°C при давлении 53,2 Па, $n_D^{20} = 1,5263$.

Анализ для C₈H₁₁Cl₂N₂S:

Вычисл. %: C 42,86, H 4,94, N 6,28, Cl 31,63, S 14,30.

Найдено, %: C 43,07, H 4,79, N 6,13, Cl 31,33, S 14,20.

Структура соединения подтверждена данными ИК- и ЯМР-спектров.

Пример 27.

Работают по методике примера 15, используя 7 г (0,033 моля) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорпропил)-тиазола, 60 см³ 96%-го этанола и 1 г влажного палладия на угле в качестве катализатора (содержание палладия 8%).

Получают 5 г (86%) 4-метил-5-(2-хлорпропил)-тиазола в виде бесцветной жидкости. Ее точка кипения равна 78°C при давлении 40 Па, $n_D^{20} = 1,5330$.

Анализ для C₇H₁₁Cl₂N₂S:

Вычисл. %: C 47,30, H 5,73, N 7,97, Cl 20,17, S 18,24.

Найдено, %: C 47,53, H 5,25, N 7,63, Cl 20,46, S 18,18.

Структура соединения подтверждена данными ИК- и ЯМР-спектров.

Пример 28.

Работают по методике примера 15, используя 5,3 г (0,024 моля) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорбутил)-тиазола, 50 см³ 96%-го этанола и 0,9 г влажного катализатора палладия на угле (содержание палладия 8%).

Получают 3,7 г (81%) 4-метил-5-(2-хлорбутил)-тиазола в виде бесцветной жидкости. Ее точка кипения равна 94°C при давлении 66,5 Па, $n_D^{20} = 1,5263$.

Анализ для C₈H₁₃Cl₂N₂S:

Вычисл. %: C 50,64, H 6,37, N 7,38, Cl 18,69, S 16,90.

Найдено, %: C 49,98, H 6,21, N 7,12, Cl 18,20, S 17,08.

Структура соединения подтверждается данными ИК- и ЯМР-спектров.

Пример 29.

Работают по методике примера 12, используя 15,3 г (0,05 моля) 3-тиоцианато-5-хлор-2-гексанона и 16 см³ 83%-й фосфорной кислоты.

Получают 11,2 г (73%) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорпропил)-тиазола, который плавится при 91-93°C.

Анализ для C₈H₁₀Cl₂N₂S:

Вычисл. %: C 43,85, H 5,25, N 7,30, O 18,48, S 16,72.

Найдено, %■ С 43,52. Н 5,12, N 7,05, Cl 18,50, S 16,82.

Структура соединения подтверждается данными ИК- и ЯМР-спектров.

Пример 30.

Работают по методике примера 12, используя 13,3 г (0,064 моля) 3-тиоцианато-5-хлор-2-гептанона и 14 см³ 85%-й фосфорной кислоты

Получают 9,5 г (71,5%) 2-окси-4-метил-5-(2-хлорбутил)-тиазола, который плавится при 84-85°C.

Анализ для C₈H₁₂ClNOS:

Вычисл. %: С 46,70, Н 5,89, N 6,80, Cl 17,23, S 15,58.

Найдено, %: С 46,04, Н 5,61, N 6,20, Cl 16,98, S 15,30.

Структура соединения подтверждается данными ИК- и ЯМР-спектров.

Пример 31.

Работают по методике примера 14, используя 9,7 г (0,05 моля) 2-окси-4-метил-5-(2-хлорпропил)-тиазола, 15,3 г (0,1 моля) фосфорилхлорида и 26 см³ безводного хлорбензола.

Получают 8,4 г (83,3%) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорпропил)-тиазола в виде бесцветной жидкости. Ее точка кипения равна 102°C при давлении 80 Па, $n_D^{20} = 1,5400$.

Анализ для

Вычисл. %: С 40,00, Н 4,31, N 6,66, Cl 33,74, S 15,26.

Найдено, %: С 39,85, Н 4,35, N 6,76, Cl 33,65, S 14,95.

Структура соединения подтверждается данными ИК- и ЯМР-спектров.

Пример 32.

Работают по методике примера 14, используя 7,4 г (0,036 моля) 2-окси-4-метил-5-(2-хлорбутил)-тиазола, 11 г (0,072 моля) фосфорилхлорида и 19 см³ безводного хлорбензола.

Получают 6,7 г (83,3%) 2-хлор-4-метил-5-(2-хлорбутил)-тиазола в виде бесцветного масла. Его точка кипения равна 108°C при давлении 53,2 Па, $n_D^{20} = 1,5352$.

Анализ для

Вычисл. %: С 42,86, Н 4,94, N 6,28, Cl 31,63, S 14,30.

Найдено, %: С 42,98, Н 4,81, N 6,21, Cl 31,44, S 14,20.

Структура соединения подтверждается данными ИК- и ЯМР-спектров.

Получение других исходных материалов.

Пример 1.

3,5-дихлоргексанон.

Смесь 17,7 г (0,1 мол) а-хлор-а-ацето-у-валеропактона (полученного согласно J. Am. Chem.

Soc 67, 398 (1945)) и 35 см³ абс. соляной кислоты медленно нагревают до 90°C при перемешивании и перемешивают при этой температуре до тех пор, пока не прекратится образование газа. После охлаждения темный раствор выпивают в 100 см³ воды, отделившееся масло экстрагируют хлороформом. Раствор, содержащий хлороформ, промывают 50 см³ 5%-го раствора бикарбоната натрия. После выпаривания оставшееся масло разгоняют в вакууме. Получают 5 г (30%) 3,5-дихлор-2-гексанона в виде бесцветной жидкости. Точка кипения равна 38°C при давлении 26,6 Па.

Анализ для C₆H₁₀Cl₂O:

Вычисл. %■ С 42,62, Н 5,96, Cl 41,94.

Найдено, %: С 42,77, Н 5,76, Cl 41,50.

Структура соединения подтверждается данными ИК- и ЯМР-спектров.

Пример 2. 3,5-дихлор-2-гептанон

а) а-Хлор-а-ацетил-у-этил-у-бутиролактом.

В раствор 58,2 г (0,37 моля) сг-ацетил-у-этил-у-бутиролактона (полученного согласно J. Pharm. Sci. 52, 733 (1963)) в 60 см³ бензола прибавляют по каплям при перемешивании и охлаждении 50 г (0,37 моля) сульфурилхлорида с течением 2 часов, поддерживая температуру реакционной смеси между 5 и 10°C. После окончания прибавления реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре до тех пор, пока не прекратится выделение газа. Затем ее выливают в 400 см³ воды, разделяют фазы и воду экстрагируют 200 см³ бензола. Раствор, содержащий бензол, промывают 100 см³ 5%-го раствора бикарбоната натрия. После выпаривания оставшееся масло разгоняют в вакууме. Целевое соединение получают в виде бесцветной жидкости в количестве 58,9 г (<82,5%), ее точка кипения равна 91 °C при давлении 80 Па, $n_D^{20} = 1,4623$.

Анализ для C₁₀H₁₆Cl₂O₂:

Вычисл. %: С 50,40, Н 5,81, Cl 18,60.

Найдено, %: С 50,63, Н 5,55, Cl 18,84.

б) 3,5-дихлор-2-гептанон.

Получают целевое соединение по способу, описанному в примере 1, исходя из 49 г (0,26 моля) а-хлор-а-ацетил-у-этил-у-бутиролактона и 98 см³ абс. соляной кислоты. После разгонки получают 22 г (47%) целевого соединения. Его точка кипения равна 68-70°C при давлении 133,3 Па, $n_D^{20} = 1,4600$.

Анализ для C₁₀H₁₆Cl₂O:

Вычисл. %: С 45,91, Н 6,60, Cl 38,73.

Найдено, %: С 45,66, Н 6,55, Cl 38,90.

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна. 86000, м Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122)3-72-89 (03122)2-57-03

