

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU



INDUSTRIJSKE SVOJINE

KLASA 12 (5)

IZDAN 1 JUNA 1937.

PATENTNI SPIS BR. 13358

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt a. M., Nemačka.

Postupak za spravljanje 4-alkil-5-hidroksialkiltiacola.

Prijava od 29 septembra 1936.

Važi od 1 januara 1937.

Nadeno je, da se dolazi do 4-alkil-5-hidroksialkil-tiacola, puštajući da reaguju ketoni, koji sadrže jedan substituenat fiksan na atomu ugljenika, koji zauzima α — položaj u odnosu na ketonsku grupu, i koji se može zameniti, na primer atomima halogena, a u kojima je atom ugljenika substituisanog na pomenuti način jednovremeno zamenjen alkilnim ostatkom, koji sa svoje strane sadrži jednu hidroksilnu grupu ili kakvu grupu koja može biti pretvorena u hidroksil, sa rodan-kiselinom ili pak sa njenim solima da bi se dobila odgovarajuća 2-hidroksitiacolna jedinjenja, zamenjujući 2-hidroksi grupu na po sebi poznat način vodonikom i pretvarajući na poznat način u hidroksilnu grupu substituenat, koji se eventualno nalazi u 5-alkilnoj grupi i može biti pretvoren u hidroksile. Ovi podesni ketoni gore navedene vrste su na primer 1-hidroksi-2-halogeno-3-okso-butani ili odgovarajući esteri, na primer sa halogeno - vodoničnim kiselinama ili organskim kiselinama, kao što su sirćetna kiselina ili benzoe-kiselina. Mogu se takode upotrebiti homolozi pomenutih jedinjenja u kojima se grupa okso i atom halogena ili kakav drugi zamenljivi substituenat nalaze u susednom položaju. U slučaju kad se upotrebljavaju jedinjenja, u kojima je hidroksilna grupa esterovana, kisel se ostatak izdvaja kad je dovršeno pretvaranje u tiacol.

Umesto hidroksi-jedinjenja i njihovih derivata, može se takode polaziti od jedinjenja, koja umesto hidroksilne grupe imaju karboksilnu grupu, eventualno kakvu karboksilnu esterovanu grupu ili kakvu amino-grupu. Mogu se na primer upotre-

biti esteri 3-halogeno-4-oksopentan-karboksilne kiseline ili njihovi homolozi, u kojima se ketonska grupa i atom halogena nalaze u susednom položaju, za kondenzovanje sa rodan-kiselinom ili pak sa njenim solima i da se pretvore u 4-alkil-5-alkiloltiltiacolna jedinjenja esteri 2-hidroksi-4-alkiltiacol-5-alkil-karbokiseline koji se prethodno obrazuju, sa substituisanjem 2-hidroksi grupe vodonikom i na primer redukovanjem grupe karboksilnog estera ili prelazeći preko amina proizvedenih po načinu degradacije prema Hoffmann-u i Curtius-u.

Kondenzovanje u tiacole se podesno izvodi u prisustvu kakvog rastvarajućeg ili razblažavajućeg sredstva, kao što je voda, alkohol, aceton, sa upotrebom alkalnih ili zemnoalkalnih soli rodanove kiseline. Ketorodanidi koji iz toga rezultuju najpre uz eliminisanje kakvog metalnog halogenida, se kondenzuju u tiacole tretiranjem sa jakim kiselinama, kao što su halogenovodonična i sumporna kiselina.

Primer 1. — 144 gr. acetata acetopropanola (vidi Berichte der deutsche Chemischen Gesellschaft, sveska 22, str. 1196) rastvoreno je u 300 cm³ apsolutnog etera i k tome je dodato 160 gr. broma, kap po kap uz hladenje. Pošto se jednom završi bromiranje, eterisani rastvor se ispira vodom, hladenom na ledu i rastvorom natrijevog karbonata, suši se na kalcijum hloridu i etar se isparava u vakuumu. Ostatak se razblažuje u 100 cm³ alkohola sa 200 gr. barijum-rodanida za vreme od 24 časa. Reakcija se vrši uz zagrevanje. Posle dodavanja vode do rastvaranja izdvojenog barijum-bromida, vrši se ekstrakcija eterom,

pere se vodom i isparava se eter. Ostatak se rastvara u 100 cm³ ledene sirćetne kiseline dodaje se 5 cm³ koncentrisane sumporne kiseline i zagreva se za vreme od 2 časa na 90-100° C. Sipa se reakciona tečnost u vodu hladenu na ledu, neutrališe se sa alkalijama uz hlađenje i ekstrahuje u eteru obrazovani tiacol. Iz koncentrisanog i hladnog rastvora u eteru, izdvaja se 2-hidroksi-4-metil-6-acetoksietiltiacol u vidu kristala. Topi se na 87° C.

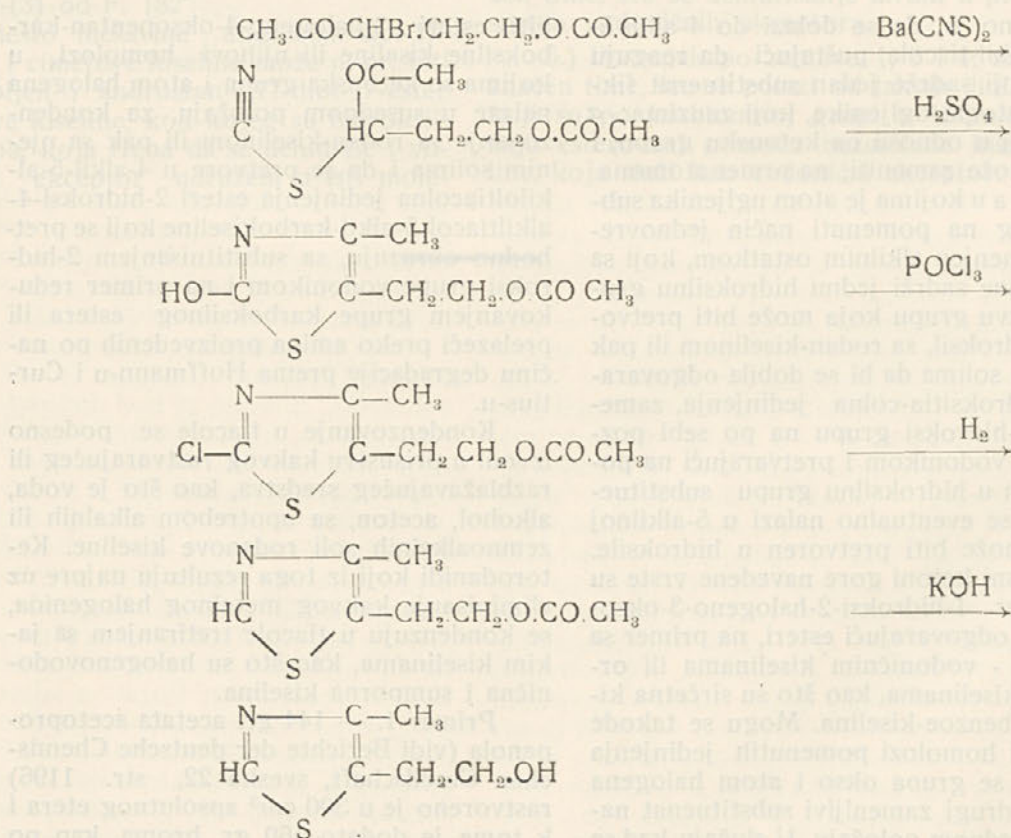
20,1 tež. delova 2-hidroksi-4-metil-5-acetoksi-etil-tiacola se dovodi do ključanja za vreme od 2 časa sa 100 tež. delova fosfornog oksihlorida. Fosforni oksihlorid u višku se uklanja destilisanjem u vakuumu, a ostatak se tretira hladnom vodom i natrijum karbonatom. Po tome se ekstrahuje eterom, eterisani rastvor se suši na kalcijum hloridu i destiliše se. Dobija se 2-hloro-4-metil-5-acetoksietiltiacol u vidu bezbojnog ulja, koje ključa na 104° C. pod pritiskom od 0,2 mm.

4 tež. dela ovog proizvoda se rastvara

u 15 delova ledene sirćetne kiseline pri 60° C i redukuje se po malim količinama sa 5 delova cinkovog praha. Pošto je reakcija jednom završena, vrši se razblažavanje vodom, neutralisanje uz hlađenje sa natrijum karbonatom i izdvaja se 4-metil-5-acetoksietiltiacol ekstrakcijom sa eterom i isparavanjem rastvarajućeg sredstva. Njegov pikrat se topi na 133° C.

Da bi se izdvojila acetilna grupa izvodi se ključanje acetata za vreme od jednog časa u alkoholnoj kalijevoj lužini, izganja se alkohol pomoću vodene pare i ekstrahuje se ostatak pomoću etera. Posle sušenja na kalijum karbonatu se rastvarajuće sredstvo isparava i sirova baza se prečišćava destilisanjem. 4-metil-5-oksietiltiacol obrazuje bezbojno gusto ulje koje ključa na 135° C. pri pritisku od 7 mm. Njegov pikrat obrazuje igle, koje se tope na 164° C.

Gore opisane reakcije mogu biti predstavljene sledećom šemom:



Primer 2. — 158 grama γ — acetobutiričnog estera (vidi Helv. Chim. acta II (1919), str. 152) je bromirano kao što je opisano u primeru 1 sa 160 gr. broma u 300 cm³ apsolutnog etera i pretvoreno je pomoću 200 gr. barijum rodanida u sirov rodan — γ — acetobutirični ester. Cikli-

sanje u tiacol se vrši zagrevanjem za vreme od 2 časa sa alkoholnom sumpornom kiselinom od približno 10%.

40 delova etilnog estera 2-hidroksi-metil-tiacolil-5-propionske kiseline se zagreva do ključanja uz povratni tok za vreme od 2 časa sa 160 gr. fosfornog oksihlo-

rida. Pošto je isparen u vakuumu fosforni oksihlorid u višku se tretira hladnom vodom i natrijumkarbonatom uz hlađenje i destilisanjem se čisti etilni ester od izdvojene 2-hloro-4-metiltiacolil-5-propionske kiseline. On ključa na 148-150° C. pri pritisku od 7 mm.

Atom hlora u položaju 2 je zamenjen vodonikom tretiranjem sa vinkovim prahom i ledenom sirćetnom kiselinom kao što je opisano u primeru 1. Tako dobveni etilni ester 4-metiltiacolil-5-propionske kiseline ključa na 130-132° C. pri pritisku od 7 mm.

19,9 tež. delova ovog produkta je zagrejano za vreme od 12 časova na 120-130° C. u autoklavu sa 250 cm³ metilalkoholnog amonijaka zasićenog na 0° C. Po hlađenju se metilalkohol ispari. Ostatak postaje kristalan rastrljavanjem sa eterom. Dobijaju se bezbojni kristali amida 4-metil-5-tiacolil propionske kiseline, koji se tope na 95° C. po prekristalisanju u mešavini alkohola i etera.

7,7 tež. delova ovog jedinjenja je fino pulverizovano i preliveno hladnim rastvorom od 7,3 tež. delova broma u 100 tež. delova 2,5 normalnog vodenog rastvora kalijum-hidroksida, i sve se muti dok rastvaranje ne bude potpuno. Po tome se dodaje 15 delova kalijum hidroksida i zagreva se na 90-100° C. za vreme od 2 časa. Rastvor se zasićuje kalijum karbonatom i ekstrahuje se nekoliko puta eterom. Posle sušenja na kalcinisanom kalijum karbonatu, rastvor se ispari i destiliše se. 4-metil-5-aminoetil-tiacol ključa na 103° C. na pritisku od 7 mm. Njegov h²orhidrat obrazuje bezbojne igle, koje se tope na 246° C. Njegov pikrat se topi na 227° C.

Isto jedinjenje može biti dobiveno, ako se za vreme od tri časa zagreva do ključanja etilni ester 4-metiltiacolil-5-propionske kiseline u alkoholnom rastvoru sa hidratom hidracina u višku, ako se izgoni alkohol i hidracin i ako se doda hidracid sirove 4-metiltiacolil-5-propionske kiseline obrazovan u hlorovodoničnoj kiselini od 20%, uz hlađenje sračunate količine natrijum nitrita i ako se acid izdvoji grejanjem za vreme od 2 časa na 90-100° C. Uz oslobađanje azota se obrazuje 4-metil-5-aminoetiltiacol, koji može biti odvojen čvrstim kalijum hidroksidom u višku.

14,3 tež. delova 4-metil-5-aminoetiltiacola se rastvara u 120 tež. delova 15-normalne sumporne kiseline i dodaje im se u hladnom stanju koncentrisani rastvor od 7,5 delova natrijum nitrita. Ostavlja se da stoji preko noći i zatim se prezasićuje kalijum karbonatom i ekstrahuje se 4-metil-5-hidroksietiltiacol obrazovan pomoću e-

tera. Osobine su iste kao i osobine, koje su navedene u primeru 1.

Primer 3. — 223 tež. delova etilnog estera β-bromolevulinske kiseline (vidi *Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft* 17, str. 2285) i 200 tež. delova barijum rodanida se rastvara za vreme od 15 časova u 100 delova alkohola. Dodaje se voda i ekstrahuje se eterom. Po isparavanju etera ostaje etilni ester β-rodan-levulinske kiseline. 83 tež. delova od ovoga se u vodi kap po kap u ključali rastvor od 30 tež. delova koncentrisane sumporne kiseline u 300 delova alkohola i zagreva se uz povratni tok do ključanja za vreme od 2 časa. Alkohol se destiliše pod smanjenim pritiskom, ostatku se dodaje voda i natrijum karbonat, a etilni ester 2-hidroksi-4-metiltiacolil-5-sirćetne kiseline se izdvaja i filtrira. Topi se na 97° C.

8 tež. delova ovog etera se dovodi do ključanja za vreme od 2 časa sa 40 delova fosfornog oksihlorida i pretvara se na način, koji je opisan u primeru 1. Dobija se etilni ester 2-hloro-4-metiltiacolil-5-sirćetne kiseline, koji ključa na 132° C. pod pritiskom od 8 mm. Redukovanjem sa cinkovim prahom, kao što je opisano u primeru 1, ili sa vodonikom u prisustvu paladijuma dobija se etilni ester 4-metiltiacol-5-sirćetne kiseline u vidu ulja, koje ključa na 123° C pod pritiskom od 8 mm.

Za redukovanje grupe estera od etilnog estera 4-metiltiacol-5-sirćetne kiseline se rastvara 9,3 tež. delova ovog jedinjenja u 150 tež. delova ključalog apsolutnog alkohola i izvodi se redukovanje dodavanjem 10 tež. delova metalnog natrijuma. Pošto je izgonjen alkohol vodenom parom, ekstrahuje se 4-metil-5-hidroksietiltiacol pomoću etera i vrši se prečišćavanje kao što je opisano u primeru 1.

Primer 4. — 206 gr. benzoata acetopropanola (koji se dobija dejstvom benzoilhlorida na acetopropanol u prisustvu piri-dina, tačka ključanja na 167-168° C. pod pritiskom od 3 mm) se rastvara u 600 cm³ etera i dodaje mu se postupno pri 0-5° C 160 gr. broma. Eterisani rastvor se pere sa vodom i eter se destiliše pod smanjenim pritiskom. Ostatak se muti za vreme od 15 časova pri 30° C u 200 cm³ alkohola sa 120 gr. kalijum rodanida. Dodaje se voda i ekstrahuje se pomoću etera. Po isparavanju etera, pušta se ostatak pri 30-35° C da kap po kap utiče u 100 cm³ koncentrisane sumporne kiseline, sumporni rastvor se sipa na led i ekstrahuje se pomoću etera. Koncentrisanjem rastvora se dobija 2-hidroksi-4-metil-5-benzoiloksietil-tiacol u vidu kristala. Iz alkohola se dobija, u bezbojni kristali, koji se tope na 148° C.

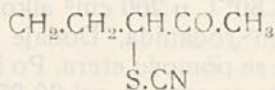
Dobija se isto jedinjenje upotrebljujući umesto 120 gr. kalijum rodanida 130 gr. kalcijum rodanida radeći na isti način.

15. gr. ovog jedinjenja se zagreva do ključanja uz povratni tok za vreme od pola časa sa 40 gr. fosfornog oksihlorida. Fosforni oksihlorid u višku se eliminiše destilisanjem i ostatku se dodaje voda i amonijak uz hlađenje. Izdvaja se 2-hloro-4-metil-5-benzoiloksietil-tiacol u vidu ulja otvorene boje. Ovo se rastvara u eteru, eter se isparava. Zagreva se na 80° C. u 30 gr. ledene sirćetne kiseline i dodaje se malo po malo 10 gr. cinkovog praha. Zatim se zagreva još za vreme pola sata pri 80-90° C., razblažuje se vodom i neutrališe se pri 0° C. sa lužinom kaustične sode. Ekstrakcijom muteći sa eterom, dobija se 4-metil-5-benzoiloksietil-tiacol čiji se pikrat topi na 189° C.

Da bi se izdvojio benzoilni ostatak dododi se za vreme od jednog časa do ključanja sa alkoholnom kalijevom lužinom izgoni se alkohol destilisanjem na vodenoj pari i izdvaja se 4-metil-5-hidroksietiltiacol iz rastvora zasićenog kalijum karbonatom kao što je opisano u primeru 1. On ima iste osobine kao i proizvod iz primera 1.

Primer 5. — 58 gr. bromopropilmetilketona (vidi *Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft*, 22 (1899), str. 1026) se rastvara u 200 cm³ etera i zatim se rastvoru postupno dodaje pri 0° C 57 gr. broma. Pošto se završi bromiranje eterisani rastvor se oslobada od bromovodonika pranjem sa vodom i natrijum karbonatom i suši se na kalcijum hloridu. Posle isparanja etera se dobija metil-1,3-dibromopropilketon u vidu ulja, koje ključa na 85° C pod pritiskom od 5 mm.

81 gr. ovog proizvoda se muti za vreme od 12 časova sa 60 gr. olovnog rodanida. Ponovo se stavlja u eter, pere se vodom i suši se na kalcijum hloridu. Posle isparavanja etera se dobija kao ostatak sirov 1-bromo-3-rodan-4-ketopentan u vidu crvenkastog ulja. Ima sledeći sastav: Br.



Dobija se isti produkt, ako se umesto olovnog rodanida upotrebi približno 22 gr. rodanove kiseline sa dodatkom ekvivalentne količine baze kao barijum hidroksi-

da, amonijaka, trietilamina, i t. d. radeći u ostalom na već opisani način.

Može se takođe dobiti jedinjenje polazeći od odgovarajuće količine 1-bromo-3-jodo-4-oksopentana koji sa svoje strane može biti spravljan iz metil-1,3-dibromopropilketona sa molekularnom proporcijom natrijum jodida u acetonu pri sobnoj temperaturi.

63 gr. ovog jedinjenja se uvodi kap po kap pri 10-20° C. u 100 gr. koncentrisane sumporne kiseline. Rastvor se sipa na 200 gr. leda, proceduje se i pere vodom. Sirovi produkt se prečišćuje kristalizovanjem u mnogo etera. Na ovaj se način dobija 2-hidroksi-4-metil-5-(∞ -bromoetil)-tiacol u vidu bezbojnih kristala, koji se tope na 170° C.

5 gr. ovog jedinjenja se zagreva do ključanja uz povratni tok za vreme od 2 časa sa 5 gr. dehidratisanog kalijum acetata i 20 cm³ ledene sirćetne kiseline. Razblažuje se sa vodom, zasićuje se rastvor kalijum karbonatom i ekstrahuje se pomoću etera. Eterisani rastvor se jako koncentriše i hladi. Zatim se izdvaja 2-hidroksi-4-metil-5-acetoksietiltiacol u vidu bezbojnih kristala koji se tope na 86° C. Identičan je sa opisanim među produktom opisanim u primeru 1 i kasnije se tretira na tamo opisani način.

Patentni zahtev:

Postupak za spravljanje 4-alkil-5-hidroksialkiltiacola, naznačen time, što se puštaju da reaguju ketoni, koji sadrže jedan substituenat fiksiran na atomu ugljenika, koji zauzima α -položaj u odnosu na ketonsku grupu, i koji se može zamenjivati, a u kojima je ovaj atom ugljenika istovremeno zamenjen alkilnim ostatkom, koji sa svoje strane sadrži jednu hidroksilnu grupu ili grupu, koja može biti pretvorena u hidroksil, sa rodanovom kiselinom ili njenim solima, da bi se dobila 2-hidroksitiacolna jedinjenja, što se zamenjuje 2-hidroksi-grupa vodonikom na po sebi poznat način, i što se na po sebi poznat način pretvara u hidroksilnu grupu substituenat, koji je eventualno prisutan u 5-alkilnoj grupi i koji može biti pretvoren u hidroksilnu grupu.