

JE.

282131



P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

MERCK & CO., Inc., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

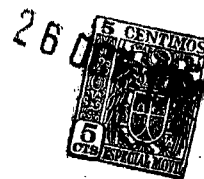
por:

"Procedimiento para preparar haloalquiltiazoles".

M e m o r i a d e s c r i p t i v a .

Este invento se refiere a un método para halogenar grupos alquilo en compuestos orgánicos, y más concretamente, a un método para clorar o bromar grupos alquilo ligados al núcleo de un compuesto heterocíclico básico.

5 En particular, atañe a un procedimiento para clorar o bro-



mar radicales levialquilos ligados al núcleo de un anillo heterocíclico de tiazol, y sobre todo a un método de preparar haloalquiltiazoles a partir de alquiltiazoles, excluyendo en lo esencial la halogenación nuclear.

5 Por la abundante bibliografía científica relativa a la halogenación de grupos alquilo se sabe que el éxito al tratar de halogenar tales radicales depende en gran parte de la naturaleza del resto de la molécula. Es posible en muchos casos halogenar grupos alquilo mediante técnicas corrientes de la bibliografía; pero en muchos casos
10 no sucede así, por lo menos sin halogenar al mismo tiempo otras porciones de la molécula.

 Entre los tipos de grupos alquilo que hasta ahora han sido muy rebeldes a la halogenación por métodos conocidos están aquellos en que el radical alquilo se halla
15 ligado directamente al núcleo de un compuesto heterocíclico pentámero básico, por ejemplo, de un tiazol. Hasta ahora no ha habido ningún método que permitiera convertir selectivamente un alquiltiazol en el correspondiente haloalquiltiazol. Cuando excepcionalmente se ha producido tal
20 halogenación, iba acompañada de una halogenación importante del núcleo, lo cual no conviene, y por ello debe evitarse.

 Un objeto de este invento es proporcionar un método
25 para halogenar el levialquilsustituto de levialquiltiazoles. Otro de sus objetos es ofrecer un método que permita tal halogenación exceptuando en substancia la del anillo. Un tercer objeto, es dar a conocer un procedimiento por el que tiazolesalquilados se convierten en los correspondientes cloroalquil- o bromoalquilcompuestos, en cantidad
30



considerable, con exclusión esencial de otros productos
clorados o bromados de reacción. Otros fines del invento
se apreciarán por la siguiente exposición del mismo.

De conformidad con este invento, se ha comproba-
do ahora que es posible convertir cantidades grandes de
alquiltiazoles en los correspondientes cloroalquil- y bro-
moalquilcompuestos tratándolos con cloro o bromo en una
mezcla reaccionante que comprende ácido sulfúrico, ácido
sulfúrico fumante ($H_2SO_4 \cdot SO_3$), ácido clorosulfónico o áci-
do piro-sulfúrico ($H_2S_2O_7$), o mezclas de tales ácidos. Cuan-
do se trata de un alquiltiazol con cloro o bromo en las
condiciones de reacción expuestas más abajo, se han obte-
nido en gran cantidad haloalquiltiazoles, a veces más de
75%. El haloalquiltiazol buscado se obtiene como produc-
to predominante o principal, con sólo una proporción mínima
de halogenación del núcleo.

El procedimiento de este invento comprende la
cloración o bromación de levialquiltiazoles en un medio
muy ácido y en presencia de un catalizador adecuado. Como
ácidos, pueden emplearse el clorosulfónico, el sulfúrico,
el sulfúrico con trióxido de azufre, conocido también en
este campo por ácido sulfúrico fumante u óleum, el piro-
sulfúrico ($H_2S_2O_7$), o mezclas de los mismos. La cantidad
de ácido solo es rigurosa en el sentido de que debe haber
al menos 1 mol de ácido por mol de alquiltiazol. En la
práctica usual, el ácido se emplea como disolvente del al-
quiltiazol, de modo que esta relación de mol: mol se reba-
sa sin dificultad. Generalmente se prefiere emplear 1-5-3
moles de equivalente ácido sulfúrico por mol de alquiltia-
zol, aunque un exceso mayor de ácido no perjudica la reac-

282131



5 ción y puede emplearse si se quiere. Cuando se emplea ácido clorosulfónico, su relación molar con el alquiltiazol se prefiere próxima a 1,2-1,8 : 1. Aunque no interesa limitarse a ninguna explicación teórica del papel desempeñado por estos ácidos, se cree que en la mezcla de reacción se forma un sulfato o un sulfonato del alquiltiazol, y que en esta sal el tiazol resiste la halogenación nuclear.

10 La halogenación pretendida se realiza con preferencia tratando la mezcla alquiltiazol-ácido con cloro o bromo en presencia de un catalizador adecuado. Según un aspecto preferido del invento, se pasa cloro o bromo gaseoso a la mezcla de reacción en condiciones tales que se forme en el seno de ésta cloro o bromo atómico. Esto se consigue bien exponiendo la masa de reacción a una luz
15 apropiada, como UV o fluorescente; y también pueden servir rayos Roentgen o iniciadores químicos de radical libre. Los catalizadores químicos preferidos son los conocidos en el ramo por iniciadores azoicos de radical libre, compuestos azoicos alifáticos que se descomponen y dan radicales libres en solución a temperaturas elevadas. Por
20 lo general, se trata de tercialquil-bis-azonitrilos, alcoxicompuestos o amidas. Ejemplos de tales catalizadores son α, α' -azo-bis-isobutironitrilo, α, α' -azo-bis-isobutirato de dimetilo, α, α' -azo-bismetilbutironitrilo, α, α' -azo-bis-isobutirato de dihexilo, α, α' -azo-bis-isobutiramida,
25 α, α' -azo-bis-ciclopropilpropionitrilo, α, α' -azo-bis-isobutilmetilvaleronitrilo, y similares. Si se emplean iniciadores químicos de radical libre, se añaden en cantidades catalíticas a la mezcla de reacción, mientras se introduce



2 82131

en ésta cloro o bromo.

De acuerdo con otro aspecto del invento, el levialquiltiazol se puede halogenar tratando la mezcla alquiltiazol-ácido con cloro o bromo atómico producido fuera del recipiente de reacción. Puede exponerse cloro o bromo a la luz UV o fluorescente, a rayos Roentgen o microondas, y los átomos de cloro o bromo así obtenidos se introducen en la mezcla reaccionante.

Aunque no es esencial para el éxito del procedimiento, una forma preferida del invento comprende la cloración o bromación en presencia de una cantidad menor de halogenuro de un miembro del grupo Va de la Tabla periódica de los elementos, con número atómico del orden de 15-51. Los elementos de este grupo son fósforo, arsénico y antimonio, y sirven sus tri- y pen-tahalogenuros. Son ejemplos representativos: tricloruro de fósforo, tricloruro de arsénico, tribromuro de antimonio, pentacloruro de fósforo y pentacloruro de arsénico. La presencia de estos halogenuros parece reducir al mínimo la halogenación del núcleo heterocíclico, particularmente cuando la relación molar entre ácido y alquiltiazol es menor de 2 : 1 aproximadamente. Si se emplean cantidades mayores de ácidos sulfúrico, sulfúrico fumante, piro-sulfúrico o cloro-sulfónico, la halogenación nuclear se reduce mucho sin el halogenuro. Es preferible emplear alrededor de 0,5-3% de halogenuro en peso del heterociclo, aunque no perjudican proporciones mayores, y pueden emplearse sin efectos adversos.

Las condiciones de tiempo y temperatura del procedimiento del invento son interdependientes en cierta me-



5 dida. Ninguno de estos factores es demasiado esencial para el buen resultado del procedimiento. Se prefiere halogenar a temperaturas del orden de 75-120°C, aunque sirven temperaturas de reacción entre la ordinaria y unos 160°C. La reacción es algo más rápida al elevar la temperatura, y en el sector preferido de ésta se completa la halogenación deseada de los grupos alquilo en dos a seis horas aproximadamente.

10 Por el procedimiento del invento es posible hoy preparar cloroalquil- y bromoalquiltiazoles a partir de los alquiltiazoles correspondientes. Los tiazoles alquilados que se tratan de acuerdo con este invento son levialquiltiazoles con 1 a 6 átomos de carbono en el radical alquilo, como metil-, etil-, propil-, butil-, e isobutiltiazol.
15 No es condición rigurosa la posición del grupo levialquilo en el anillo heterocíclico. Ejemplos de alquiltiazoles que pueden halogenarse a los cloroalquil- y bromoalquilcompuestos correspondientes son: 2-metiltiazol, 4-metiltiazol, 5-metiltiazol, 2-etiltiazol, 4-propiltiazol
20 y similares. Cuando el grupo alquilo contiene más de un átomo de carbono, la halogenación se produce sobre todo en el carbono alfa bajo las condiciones de reacción preferidas.

25 Los cloroalquil- y bromoalquiltiazoles producidos conforme al procedimiento descrito son útiles e importantes para diversos fines. La presencia del átomo de halógeno en el grupo alquilo permite hidrolizar el carbinol correspondiente, y oxidar el carbinol, si se quiere, al ácido carboxílico, que puede esterificarse o tratarse a su vez para obtener otros derivados, tales como amidas, aldehidos y ha-
30 luros de ácido. El monocloro- y el monobromometiltiazol



preparados de este modo tienen gran importancia, por ser productos intermedios esenciales en la síntesis de 2-(tiazolil)-bencimidazoles, antihelmínticos muy activos.

5 Los siguientes ejemplos tienen carácter ilustrativo, no limitativo.

EJEMPLO 1º.

10 Se disuelven 20 g de 4-metiltiazol en una mezcla de 13,8 g de ácido sulfúrico al 96% y 14,4 g de ácido sulfúrico concentrado con 20% de trióxido de azufre. Luego se añade 0,6 g de tricloruro de fósforo y 0,05 g de peróxido de benzoilo, y se agita la mezcla 28 horas a 84°C en un frasco de cuarzo mientras se irradia éste con una lámpara de vapor de mercurio. Entretanto, en la mezcla de reacción se introduce continuamente una corriente de cloro.

15 La mezcla se enfría y se apaga luego vertiéndola sobre hielo machacado; se ajusta a un pH 8 añadiendo bicarbonato sódico sólido, y se extracta con tres porciones de 100 ml de éter. Se secan los extractos etéreos sobre sulfato magnésico, y se evaporan luego hasta sequedad en vacío, para obtener un aceite que contiene 44% de 4-metil-
20 tiazol y 46% de 4-clorometiltiazol analizado por cromatografía gaseosa. El 4-clorometiltiazol se identifica fácilmente por su sal de hexamina: Se añaden 2,7 g del aceite obtenido a 1,4 g de hexamina en 10 ml de cloroformo, y
25 la sal de hexamina que cristaliza en reposo se recupera y deseca.

Efectuando este experimento sin añadir peróxido de benzoilo a la mezcla de reacción, los resultados son similares.

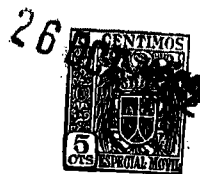


131

Los análisis por cromatografía gaseosa citados en este y otros ejemplos siguen las técnicas conocidas (por ejemplo, según se describen en la obra "Gas Chromatography", de A.I.N. Keulemans, Reinhold Publishing Corp., N.Y. 1957), empleando una columna de 2500 x 8 mm. a 70°C, con 20% de DC 200 sobre Chromosorb W como adsorbente, y un flujo aproximado de helio de 85, en un aparato KROMATOG para cromatografía gaseosa.

EJEMPLO 2º.

10 Se añaden 198 g de 4-metiltiazol y 6,3 g de tricloruro de fósforo a una mezcla de 140 g de ácido sulfúrico fumante (con 20% de SO₃) y 140 g de ácido sulfúrico al 96%. Durante la adición, la mezcla ácida se enfría en hielo. Luego se hace pasar durante cuatro horas una corriente
15 de cloro gaseoso a través de la mezcla, agitando vigorosamente. A la vez se agrega a gotas una solución de 4 g de α,α'-azo-bis-isobutironitrilo en 92 g de ácido sulfúrico al 96%, manteniendo la temperatura de reacción a 85-90°C. Transcurridas las cuatro horas, se vierte la mezcla sobre
20 800 g de hielo machacado. Una porción de la mezcla enfriada se alcaliniza con hidróxido amónico acuoso concentrado, y el aceite resultante se extrae en benceno. Se deseca el extracto bencénico sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta sequedad. Analizado el residuo por cromatografía gaseosa, se comprueba que el extracto bencénico contiene
25 156 g de 4-clorometiltiazol y 73 g de 4-metiltiazol. El producto se recupera mediante destilación en vacío, a 50-51°C. y 1 mm.



EJEMPLO 3º.

Se añaden 297,4 g (3 moles) de 4-metiltiazol, agitando y enfriando por fuera a 237 ml (3,6 moles) de ácido clorosulfónico. Luego se agregan 9,4 g de tricloruro de fósforo, y se introduce cloro gaseoso en la mezcla de reacción, durante 2½ horas. A la vez, se añade a la mezcla una solución de 6 g de α, α' -azo-bis-isobutironitrilo en 75 ml de ácido sulfúrico al 99%. Durante esta adición y la de gas cloro, la mezcla reaccionante se agita fuertemente, manteniendo la temperatura entre 80 y 90°C. Al término de las 2½ horas, se retira de la solución amarilla transparente, por destilación, el exceso de ácido clorosulfónico, y se vierte la solución sobre 1500 g de hielo machacado. Se neutraliza la mezcla resultante a un pH 6,5 con hidróxido amónico acuoso concentrado, y se mantiene fría añadiendo hielo. El aceite separado se **extracta** con cinco porciones de 300 ml de éter; los extractos etéreos se reúnen, se desecan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad en vacío. El residuo, destilado en vacío, da 334 g de 4-clorometiltiazol, que funde a 51-52°C/1 mm. La porción inicial contiene 26 g de 4-metiltiazol.

Cuando este procedimiento se realiza con 4-etiltiazol como material de partida, se obtiene 4-(α -cloroetil)-tiazol.

EJEMPLO 4º.

Se añaden 99 g de 4-metiltiazol a una mezcla de 70,5 g de ácido sulfúrico fumante con 20% de SO_3 y 68,5 g de ácido sulfúrico concentrado. Luego se agregan 3,06 g de tricloruro de fósforo y 0,25 g de peróxido de benzoilo, y se irradia la mezcla con lámpara fluorescente durante 17



horas a 81°C, mientras se introduce continuamente gas cloro a través de la mezcla. La irradiación y la adición de cloro se efectúan en un frasco de cuarzo, agitando vigorosamente. El producto amarillo homogéneo resultante se apaga vertiéndolo sobre 300 g de hielo machacado. La mezcla obtenida se extracta con dos porciones de 50 ml. de benceno, y se ajusta la capa cuosa a un pH 7 con unos 230 ml de hidróxido amónico concentrado. Se extracta la mezcla con tres porciones de 100 ml de éter, y los extractos etéreos, reunidos y concentrados hasta sequedad, dan un residuo que contiene 77 g de 4-clorometiltiazol y 26 g de 4-metiltiazol sin reaccionar.

Repitiendo este procedimiento con bromo en vez de cloro, se obtiene 4-bromometiltiazol.

EJEMPLO 5a.

A una solución de 50 g de 4-metiltiazol en 176 g de ácido clorosulfónico se añaden 2,7 g de pentacloruro de fósforo y 0,125 g de peróxido de benzoilo. Se clora la mezcla resultante por espacio de 21 horas a 78°C, mientras se irradia con una lámpara fluorescente. El 4-clorometiltiazol obtenido se recupera según la técnica del ejemplo 4a.

EJEMPLO 6a.

Se añaden 12,32 g de 2-metiltiazol a una mezcla de 4,65 ml de óleum al 20% y 7,75 ml de ácido sulfúrico concentrado, y se agrega luego 0,25 ml de tricloruro de fósforo. Se calienta la mezcla a 80-90°C, y se pasa a través de ella una corriente de cloro gaseoso, mientras se añade 0,75 g de α,α' -azo-bis-butironitrilo en diez porciones durante seis horas. La mezcla de reacción se en-



fría luego sobre hielo, y se alcaliniza por adición de amoniaco concentrado. Se extracta con un volumen igual de éter; se deseca el extracto etéreo sobre $MgSO_4$, y se retira el éter por destilación. El residuo se destila en vacío a $65-70^\circ C/2$ mm. y es 2-clorometiltiazol.

EJEMPLO 7º.

Se disuelven 15 g de 4-clorometiltiazol en 31 ml de ácido acético glacial. Luego se añaden 23 g de acetato potásico recién fundido, y se tiene la mezcla dos horas a reflujo. Se agregan 150 ml de agua, se extracta la mezcla con tres porciones de 50 ml de éter, y los extractos reunidos se levantan con solución saturada de bicarbonato sódico, después con agua, y se secan sobre sulfato magnésico. Se elimina el éter por destilación, y el residuo, fraccionado en vacío, da 5,5 g de 4-acetoximetiltiazol, que hierve a $115^\circ C/14$ mm.

Para saponificarlo, se añade a una mezcla de 2,98 g de hidróxido potásico en 24 ml de etanol, se agita cuatro horas a temperatura ambiente, y se deja reposar dos días a esta temperatura. El etanol se destila en vacío a una temperatura baja de baño. El residuo se disuelve en un volumen mínimo de agua, y la solución resultante se extracta con tres porciones de 30 ml de éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato magnésico, se elimina el éter por destilación, y el residuo, fraccionado en vacío, da 1,66 g de 4-hidroximetiltiazol, p.eh. $115-117^\circ C/11$ mm.

Se disuelven 0,7 g de 4-hidroximetiltiazol en 8,3 ml. de ácido sulfúrico 0,1n. A la solución se añade otra de 1,16 g de dicromato potásico en 4,4 ml de agua y 1,47 ml de ácido sulfúrico, agitando, durante dos horas.



La mezcla se enfría en un baño de hielo mientras se agrega el oxidante, y se mantiene luego 15 horas a temperatura ordinaria; a continuación se alcaliniza con 10 ml. de hidróxido amónico concentrado. La mezcla resultante se filtra, y el filtrado se ajusta a un pH 2,5 con ácido clorhídrico 2,5 n. Se añaden 8 ml. de ácido acético glacial, y a la solución ácida se agrega finalmente otra solución ácida de 2,1 g de cobre en 30 ml de agua. La sal azul de cobre del ácido tiazolcarboxílico separada se recupera por filtración, y se descompone añadiéndola a 15 ml de ácido clorhídrico 0,66n y pasando sulfuro de hidrógeno gaseoso a través de la mezcla resultante. El sulfuro de cobre sólido se retira por filtración, y el filtrado se evapora hasta sequedad en vacío; el residuo se disuelve en agua, y se ajusta el pH a 2,0 con hidróxido sódico 2,5n. La mezcla obtenida se enfría en un baño de hielo, para cristalizar ácido tiazol-4-carboxílico. El ácido resultante se recupera por filtración, se lava con agua y se seca al aire. Por tratamiento con cloruro de tionilo en xileno, se convierte en el cloruro ácido.

Se agitan durante 12 horas 1,3 g de cloruro ácido de 4-tiazolilo y 1,3 g de o-nitroanilina en 3,5 ml de piridina, a temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla se enfría en agua de hielo, se recupera la nitroanilina sólida por filtración, y se lava con solución diluida de carbonato sódico. El sólido se suspende en 15 ml de ácido acético glacial, y a la suspensión se añaden 8 ml de ácido clorhídrico 6n. Se agregan 6 g de polvo de cinc en pequeñas porciones a la mezcla acética; terminada la adición de cinc, y también la reacción (a simple vista), la mezcla



reaccionante se filtra, y el filtrado se neutraliza con hidróxido de amonio concentrado, para que precipite 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol. El producto se purifica recristalizando en acetato de etilo.

5 El 2-clorometiltiazol y el 5-clorometiltiazol se convierten análogamente en 2-(2'-tiazolil)-bencimidazol y 2-(5'-tiazolil)-bencimidazol. Los 2-tiazolil-bencimidazoles producidos de este modo son antihelmínticos de gran actividad.

10

N O T A
=====

Se reivindica como objeto de esta patente:

1) Procedimiento para preparar haloalquiltiazoles, el cual comprende tratar un levialquiltiazol con un miembro de la clase integrada por bromo y cloro en presencia de un catalizador iniciador de radical libre, y en un medio que contenga un ácido del grupo constituido por los ácidos sulfúrico, sulfúrico con trióxido de azufre, clorosulfónico, piro-sulfúrico y mezclas de los mismos.

2) Procedimiento para preparar haloalquiltiazoles, especialmente un halometiltiazol, el cual comprende tratar metiltiazol con un miembro de la clase integrada por bromo y cloro en presencia de un catalizador iniciador de radical libre, y en un medio que contenga un ácido del grupo constituido por los ácidos sulfúrico, sulfúrico con trióxido de azufre, clorosulfónico y piro-sulfúrico y sus mezclas.

3) Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el metiltiazol es 4-metiltiazol.

4) Procedimiento según la reivindicación 2, en el



que la mezcla de reacción contiene una pequeña porción de halogenuro de un miembro del grupo Va de la Tabla periódica de los elementos, con un número de orden entre 15 y 51.

- 5) Procedimiento para preparar haloalquiltiazoles, el cual comprende tratar un levialquiltiazol con un miembro de la clase que forman cloro y bromo atómicos, en un medio que contenga un ácido del grupo constituido por los ácidos sulfúrico, sulfúrico con trióxido de azufre, clorosulfónico, piro-sulfúrico y sus mezclas.
- 10 6) Procedimiento para preparar haloalquiltiazoles, especialmente un halometiltiazol, el cual comprende tratar un metiltiazol con un miembro de la clase que forman cloro y bromo atómicos, en un medio que contenga un ácido del grupo constituido por los ácidos sulfúrico, sulfúrico con trióxido de azufre, elorosulfónico, piro-sulfúrico y sus mezclas.
- 15 7) Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el tiazol es 4-metiltiazol.
- 20 8) Procedimiento para preparar haloalquiltiazoles, y especialmente para obtener 4-clorometiltiazol, el cual comprende tratar 4-metiltiazol con cloro en un medio que contenga un ácido del grupo constituido por los ácidos sulfúrico, sulfúrico con trióxido de azufre, clorosulfónico, piro-sulfúrico y mezclas de los mismos, y también una pequeña cantidad de un catalizador azoico alifático.
- 25 9) Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el catalizador azoico es α, α' -azo-bis-isobutironitrilo.
- 10) Procedimiento para preparar haloalquiltiazoles,



282131

les.

Esta memoria consta de quince páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 26 OCT. 1962

P. A.

~~JOSE M. ...~~
P. A. A large, stylized signature or scribble in black ink, consisting of several overlapping, curved lines.