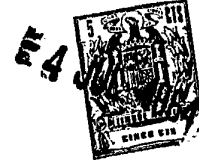


302032

C E R T I F I C A D O D E A D I C I O N

a la patente n.º. 282.131,

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

por:

"Mejoras en el objeto de la patente n.º 282.131, expedida el 15 Noviembre de 1962, por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR HALOALQUILTIAZOLES".

-----:oOo:-----

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

La patente principal se refiere a un procedimiento para preparar haloalquiltiazoles que, esencial -



5 mente, consiste en tratar un levialquiltiazol con bromo o cloro en presencia de un catalizador iniciador de radical libre, en un medio que contenga un ácido del grupo constituido por los ácidos sulfúrico, sulfúrico con trióxido de azufre clorosulfónico, piro-sulfónico y mezclas de los mismos.

10 El presente certificado de adición tiene por objeto unas mejoras introducidas en el procedimiento de la patente principal, cuya finalidad es la de proporcionar un método para clorar o bromar radicales levialquilo ligados al núcleo de un anillo heterocíclico de tiazol, y con más precisión, para preparar mono- y dihaloalquiltiazoles a partir de alquiltiazoles, con exclusión sustancial de una halogenación nuclear.

15 Por la abundante bibliografía científica relativa a la halogenación de grupos alquilo, se sabe que el éxito con que tales grupos se pueden halogenar depende en gran parte de la naturaleza del resto de la molécula. Es posible en muchos casos halogenar grupos alquilo por técnicas corrientes ya publicadas; pero en otros muchos no es posible hacerlo, al menos sin halogenar a la vez otras porciones de la molécula.

20 Entre los tipos de grupos alquilo que se han mostrado hasta ahora muy resistentes a la halogenación por métodos conocidos, se cuentan aquellos en que el radical alquilo se halla ligado directamente al núcleo de un compuesto heterocíclico pentámero básico, como un tiazol. No ha habido, pues, ningún método útil conocido hasta ahora para convertir selectivamente un alquiltiazol en el correspondiente haloalquiltiazol. Cuando tal halogenación se pro-

25

30



302632

duce de modo conocido, va acompañada de una sustancial halogenación simultánea del núcleo, que en muchos casos no conviene, y debe evitarse.

5 Un objeto del presente invento es proporcionar un método para halogenar el levialquilsustituto de levialquiltiazoles. Otro objeto es proporcionar un método que permita esa halogenación, con exclusión sustancial de la halogenación del núcleo. Otro objeto más, es un procedimiento por el cual se convierten alquiltiazoles en los
10 correspondientes mono- o di-cloroalquil o bromoalquilcompuestos, con elevados rendimientos y con exclusión sustancial de otros productos de reacción clorados o bromados. Otros fines del invento se apreciarán por la siguiente descripción del mismo.

15 De conformidad con este invento, se ha comprobado ahora que es posible convertir alquiltiazoles, en gran proporción, en los correspondientes cloro- o bromoalquilcompuestos, por tratamiento con cloro o bromo en una mezcla reaccionante que contenga ácido sulfúrico, ácido sulfúrico fumante ($H_2SO_4-SO_3$), ácido clorosulfónico y ácido
20 piro-sulfúrico ($H_2S_2O_7$), o mezclas de los mismos. Cuando se trata un alquiltiazol con cloro o bromo en las condiciones de reacción expuestas más abajo, se ha comprobado que esto da haloalquiltiazoles en proporciones ventajosas,
25 muchas veces superiores a 75%. El haloalquiltiazol buscado se obtiene como producto de reacción predominante o principal, con sólo una proporción mínima de halogenación del núcleo. En condiciones de reacción adecuadas, la cantidad de dihaloalquiltiazol producido puede aumentarse en
30 proporción a la de monoalquiltiazol. Pero en uno u otro

302032



caso, la halogenación del núcleo es mínima.

El procedimiento del invento comprende la clora-
ción o bromación de levialquiltiazoles en un medio muy
ácido y en presencia de un catalizador adecuado. Como
5 ácido, pueden emplearse el clorosulfónico, el sulfúrico
solo o con trióxido de azufre (mezcla conocida generalmen-
te en el ramo por ácido sulfúrico fumante u óleo), piro-
sulfúrico ($H_2S_2O_7$), o mezclas de los mismos. Su cantidad
es esencial sólo en el sentido de que haya por lo menos
10 1 mol de ácido por mol de compuesto de alquiltiazol. En
la práctica normal, el ácido se emplea también como di-
solvente del alquiltiazol, de modo que la relación molar
entre ácido y alquiltiazol se sobrepasa sin dificultad.
En cuanto al ácido, por razones de uniformidad, esas re-
15 laciones molares se expresan en términos de equivalentes
de ácido sulfúrico, pues con otros ácidos específicos
varía ligeramente la relación absoluta. Así, cuando se
emplea ácido clorosulfónico, la relación entre el mismo
y el alquiltiazol se prefiere de 1,2-1,8 a 1. Tiene que
20 haber al menos 1 ml. de equivalente de ácido sulfúrico
(el mínimo preferido es 1,5 mol) por mol de base. Una
relación molar de hasta 2,5:1 es plenamente satisfactoria
si interesa producir un monohaloalquiltiazol como produc-
to predominante de la reacción. Con relaciones más altas,
25 de 2,5-4 a 1, aproximadamente, se favorece la formación
de los dihaloalquiltiazoles. Los entendidos en la materia
comprenderán que, en muchos casos, se obtienen cantidades
apreciables de mono- y di-haloalquiltiazoles. Un aumento
de la cantidad de ácido conviene cuando interesa obtener
30 dihalocompuestos, pues el ácido sirve para impedir la ha-

302032



logenación indeseada del anillo, de suerte que pueden emplearse condiciones de reacción más rigurosas y catalizadores más fuertes, así como períodos de reacción más largos. En tales condiciones, aumenta la di-halogenación.

5 Aunque no se desea atenerse a ninguna explicación teórica del papel desempeñado por esos ácidos, se supone que se forma un sulfato o sulfonato de los alquiltiazolcompuestos en la mezcla reaccionante, y que en esta forma de sal resiste el compuesto de tiazol a la halogenación nuclear.

10 La halogenación deseada se efectúa con preferencia tratando el alquiltiazol y el ácido de la mezcla reaccionante con cloro o bromo, en presencia de un catalizador que inicie un radical libre. Según un aspecto preferido del invento, se introduce cloro o bromo gaseoso en la

15 mezcla, en condiciones adecuadas para que se produzca in situ cloro o bromo atómico. Esto se logra en forma conveniente exponiendo la masa reaccionante a una fuente de luz adecuada, como ultravioleta o fluorescente. También es posible emplear iniciadores de rayos X o iniciadores

20 químicos de radicales libres. Los catalizadores químicos preferidos son los conocidos en el ramo por iniciadores químicos azoicos de radicales libres, compuestos alifaticozoicos que se descomponen y dan radicales libres en solución a elevadas temperaturas. Generalmente son terciálquil-bis-azonitrilos o carboalcoxixcompuestos o amidas. Los

25 siguientes son ejemplos de tales catalizadores: α, α' -azo-bis-isobutironitrilo, dimetil- α, α' -azo-bis-isobutirato, α, α' -azo-bis-metilbutironitrilo, dihexil- α, α' -azo-bis-isobutirato, α, α' -azo-bis-isobutiramida, α, α' -azo-bis-ciclopropilpropionitrilo, α, α' -azo-bis-isobutilmetilvaleronitrilo, y α, α' -azo-bis-metilcapronitrilo, etc. Cuando

30

302632



se emplean iniciadores químicos de radicales libres, se toman en cantidades catalíticas, y se añaden convenientemente a la mezcla en reacción mientras se introduce en ella cloro o bromo.

5 Según otro aspecto del invento, el levialquiltiazol se puede halogenar tratando la mezcla de alquiltiazol y ácido con cloro o bromo atómico producido fuera del recipiente de reacción. Puede exponerse cloro o bromo a luz ultravioleta o fluorescente, a rayos X o microondas, y
10 pasarse a la mezcla en reacción los átomos de cloro o bromo así obtenidos.

Aunque no es esencial para el éxito del procedimiento, una forma preferida de realización del invento comprende clorar o bromar en presencia de una cantidad pequeña de halogenuro de un miembro del grupo Va de la tabla
15 periódica de los elementos, con un número atómico del orden de 15-51. Los elementos de ese grupo son fósforo, arsénico y antimonio, y sirven sus tri- y penta-halogenuros; ejemplos representativos son tricloruro de fósforo, tricloruro de arsénico, tribromuro de antimonio, pentacloruro de
20 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 en cifras redondas. Empleando cantidades mayores de ácidos sulfúrico, sulfúrico fumante, piro-sulfúrico o clorosulfónico, la halogenación del núcleo se reprime bastante sin el halogenuro. Es preferible emplear alrededor de 0,5-3% de este último, en peso del compuesto heterocíclico, aunque sirven tam-
25 bién cantidades mayores, pues no producen efectos adversos.
30



302032

Las condiciones de tiempo y temperatura del procedimiento de este invento son interdependientes en cierto grado. Ninguno de estos factores es riguroso en exceso para comprometer el resultado. Es preferible efectuar la halogenación a temperaturas del orden de 75-120°C., aunque pueden emplearse otras, desde la ordinaria hasta unos 160°C. si se quiere. La reacción se acelera algo al aumentar la temperatura, y en las condiciones preferidas de trabajo, la monohalogenación de los grupos alquilo es casi completa al cabo de unas 2-6 horas. Se prefieren lapsos algo más largos, de 8-14 horas, cuando interesa una dihalogenación; ésta disminuye con tiempos más cortos. Los lapsos óptimos de reacción dependen también, como es natural, del catalizador particular empleado, pues la haloalquilación es más rápida con un catalizador químico azo-bis orgánico que con un catalizador ligero. Los tiempos absolutos de reacción preferidos para la mono- y la di-halogenación deben considerarse por ello atendiendo a las otras condiciones de reacción.

Por el procedimiento de este invento, es posible ahora preparar mono- y di-cloroalquil y bromalquiltiazoles a partir de los alquiltiazoles correspondientes. Los alquiltiazoles tratados de conformidad con este invento son levialquiltiazoles con 1-6 átomos de carbono en el radical alquilo, como metil-, etil-, propil-, butil- e isobutiltiazoles. La posición del grupo levialquilo en el anillo heterocíclico no es esencial. Ejemplos de alquiltiazoles que pueden ser halogenados a los correspondientes mono- y di-cloroalquil y bromoalquilcompuestos son 2-metiltiazol, 4-metiltiazol, 5-metiltiazol, 2-etiltiazol, 4-propiltiazol y



sus análogos. Cuando el grupo alquilo contiene más de 1 átomo de carbono, la halogenación se produce con predominio en el carbono alfa, en las condiciones de reacción preferidas:

5 Los cloroalquil- y bromalquiltiazoles 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 monohaloalquiltiazol al correspondiente carbinol, y oxidar el carbinol, si se quiere, a ácido carboxílico, el cual se puede esterificar o tratar para obtener otros derivados, como amidas, aldehidos y haluros de ácido. Los dihaloalquiltiazoles se pueden convertir en los correspondientes aldehidos de tiazol. Los clorometil- y bromometiltiazoles así preparados son, pues, de notable importancia, por servir de intermediarios claves en la síntesis de 2-(tiazolil)-bencimidazoles, sustancias muy activas como antihelmínticos.

10

15

Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustración, sin ninguna idea de limitación.

20

EJEMPLO 1º.

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 que contiene 20% de trióxido de azufre. Luego se añade 0,6 g. de tricloruro de fósforo y 0,05 g. de peróxido de benzoilo, y la mezcla se agita en un matraz de cuarzo durante 28 horas a 84°C., mientras se irradia el recipiente con una lámpara de cuarzo. Entretanto, se introduce continuamente una corriente de cloro

25



en la mezcla de reacción. **302032**

5 La mezcla se enfría y mitiga vertiéndola sobre hielo machacado. La mezcla mitigada se ajusta a un pH 8 añadiendo bicarbonato sódico sólido, y se extracta a continuación con 3 x 100 ml. de éter. Los extractos etéreos se desecan sobre sulfato de magnesio, se evaporan hasta sequedad en vacío, y dan un aceite que contiene 44% de 4-metiltiazol y 46% de 4-clorometiltiazol, por análisis cromatográfico de gases. El 4-clorometiltiazol se identifica fácilmente por su sal de hexamina: Se añaden 2,7 g. del aceite precitado a 1,4 g. de hexamina en 10 ml. de cloroformo. La sal de hexamina que cristaliza por reposo se recupera y se seca.

15 Cuando este experimento se lleva a cabo sin adición de peróxido de benzoylo a la mezcla reaccionante, los resultados son similares.

20 Los análisis por cromatografía de gases mencionados en este ejemplo y en los siguientes se efectúan conforme a las técnicas usuales (por ejemplo, como se describe en "Gas Chromatography", por A.I.M.Keulemans, Reinhold Publishing Corp., Nueva York, 1957), en una columna de 2500 x 8 mm., a 70°C., empleando como adsorbente 20% DC 200 sobre Chromosorb W, y con corriente aproximada de helio de 85, en un cromatógrafo de gases KROMATOG.

25

EJEMPLO 22.

Se añaden 198 g. de 4-metiltiazol y 6,3 g. de trichloruro 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

302032



5 en hielo. Luego se pasa a través de la mezcla una corriente de gas cloro durante cuatro horas, agitando con energía. Al mismo tiempo, se añade a gotas a la mezcla una solución de 4 g. de α, α' -azo-bis-isobutironitrilo en 92 g. de ácido sulfúrico al 96%, manteniendo la temperatura a 85-90°C. Al cabo de cuatro horas, la mezcla se vierte sobre 800 g. de hielo machacado. Una porción de la mezcla mitigada se alcaliniza con hidróxido amónico acuoso concentrado, y el aceite resultante se extrae en 10 benceno. El extracto bencénico se deseca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta sequedad. Analizando el residuo por cromatografía de gases, se comprueba que el extracto bencénico contiene 156 g. de 4-clorometiltiazol y 73 g. de 4-metiltiazol. El producto se recupera 15 mediante destilación en vacío; destila a 50-51°C. y 1 mm.

EJEMPLO 32.

20 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 gas cloro en la mezcla reaccionante por espacio de 2 1/2 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 cloro gaseoso, la mezcla en reacción 25 se agita vigorosamente, y se mantiene la temperatura entre 80° y 90°C. Al término de las 2 1/2 horas, se retira de la solución amarilla clara el exceso de ácido clorosulfónico, por destilación, y se vierte luego el líquido sobre 1500 g. de hielo machacado. La mezcla resultante se



302032

neutraliza a pH 6,5 con hidróxido amónico acuoso concen-
trado, y se mantiene frío agregando hielo. El aceite se-
parado se extracta con 5 x 300 ml de éter; los extractos
etéreos se reúnen, se desecan sobre sulfato de magnesio,
5 y se evaporan hasta sequedad en vacío. El residuo se des-
tila en vacío, y da 334 g. de 4-clorometiltiazol, p.eb.
51-52°C/1 mm. La porción inicial contiene 26 g. de 4-
metiltiazol.

Efectuando este procedimiento con 4-etiltiazol
10 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 que contiene 20% de
15 SO₂, y 68,5 g. de ácido sulfúrico concentrado. Luego se
añaden 3,06 g. de tricloruro de fósforo y 0,25 g. de pe-
róxido de benzoilo, y se irradia la mezcla con una lám-
para fluorescente a 81°C., durante 17 horas, mientras se
pasa de continuo cloro gaseoso a través de la mezcla.
20 La irradiación y la adición de cloro se efectúan en un
matraz de cuarzo, agitando vigorosamente. El producto
amarillo homogéneo así obtenido se mitiga vertiéndolo so-
bre 300 g. de hielo machacado. La mezcla resultante se
extracta con 2 x 50 ml. de benceno, y la capa acuosa se
25 ajusta luego a pH 7 con unos 230 ml. de hidróxido amónico
concentrado. Esta mezcla se extracta con 3 x 100 ml. de
éter, y los extractos etéreos se reúnen, se concentran
hasta sequedad, y dan un residuo que contiene 77 g. de 4-
clorometiltiazol y 26 g. de 4-metiltiazol sin reaccionar.



302032

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

EJEMPLO 5º.

5 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. La mezcla resultante se clora durante 21 horas a 78°C., mientras se irradia con una lámpara fluorescente. El 4-cloro-metiltiazol obtenido se recupera por el procedimiento del ejemplo 4º.

10

EJEMPLO 6º.

Se añaden 12,32 g. de 2-metiltiazol a una mezcla de 4,65 ml. óleum al 20% y 7,75 ml. de ácido sulfúrico concentrado, y se agrega luego 0,25 ml. de tricloruro de fósforo. La mezcla se calienta a 80-90°C., y se pasa a través de ella una corriente de gas cloro, mientras se agrega 0,75 g. de α, α' -azo-bis-butironitrilo en diez porciones durante seis horas. La mezcla de reacción se mitiga añadiéndola a hielo, y se alcaliniza con amoniaco concentrado. A continuación se extracta con un volumen igual de éter; el extracto etéreo se deseca sobre $MgSO_4$, y el éter se retira por destilación. El residuo se destila en vacío. El 2-clorometiltiazol destila a 65-70°C/2 mm.

15

20

EJEMPLO 7º.

25 Se añaden 99 g. de 4-metiltiazol a una mezcla de 95 g. de óleum al 20% y 92 g. de ácido sulfúrico al 96%; a continuación se agregan 3,2 g. de tricloruro de fósforo. A la mezcla resultante se añade una solución de 3 g. de

302032



α, α' -azo-bis-isobutironitrilo en 72 g. de ácido sulfúrico al 96%, en un lapso de 12 horas, durante el cual se introduce en la mezcla una corriente de gas cloro, agitando aquélla vigorosamente, a 85-90°C. Al término de este tiempo, se vierte toda la mezcla sobre 300 g. de hielo, y la mezcla resultante se mitiga y se extracta con 3 x 300 ml. de benceno. Los extractos bencénicos se reúnen, se lavan con bicarbonato sódico acuoso diluido y con agua, y se desecan sobre sulfato de magnesio. La solución bencénica se filtra luego y se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo se destila a 1 mm. de presión. El 4-diclorometiltiazol destila a 63-65°C. Se recogen 75 g. de producto, que, recristalizado en éter y éter de petróleo, da un material sustancialmente puro, p.fus. 50-52°C.

La solución acuosa, extractada con benceno, contiene unos 60 g. de mono-clorometiltiazol.

EJEMPLO 8º.

Se añaden 3,2 g. de tricloruro de fósforo a una mezcla de 99 g. de 4-metiltiazol y 152 g. de ácido clorosulfónico. A esta mezcla se añade en nueve horas una solución de 8 g. de α, α' -azo-bis-isobutironitrilo en 180 g. de ácido sulfúrico al 96%, agitando vigorosamente. Entretanto, se introduce en la mezcla de reacción una corriente de cloro gaseoso, a razón de 0,4 mol. por hora. Durante la adición de cloro, la temperatura de la mezcla se mantiene a 85-90°C. Al término de las nueve horas, la mezcla se añade a 300 g. de hielo, y se extracta luego con 3 x 300 ml. de benceno. Los extractos bencénicos se reúnen



se lavan con agua y con solución de bicarbonato sódico, y se desecan sobre sulfato de magnesio. El desecante se retira después por filtración, y la solución bencénica se destila en vacío. El residuo que queda después de eliminar el benceno se destila a 1 mm. de presión; 80 g. de 4-diclorometiltiazol destilan a 60-65°C. El producto se purifica más disolviéndolo en éter y cristalizando mediante adición de éter de petróleo. El diclorometiltiazol así obtenido funde a 50-51°C.

De la capa acuosa extractada con benceno, se recuperan 68 g. de 4-clorometiltiazol alcalinizando esta solución acuosa con hidróxido amónico concentrado y extrayendo con benceno. Los extractos bencénicos se concentran a sequedad, y se recupera 4-monoclorometiltiazol destilando a 51-52°C/1 mm.

Se obtiene análogamente 2-diclorometiltiazol a partir de 2-metiltiazol.

EJEMPLO 9^a.

Se disuelven 15 g. de 4-clorometiltiazol en 31 ml. de ácido acético glacial. Se añaden 23 g. de acetato potásico recién fundido, y se calienta la mezcla dos horas a reflujo. Luego se agregan 150 ml. de agua; la mezcla se extrae con 3 x 50 ml. de éter, y los extractos reunidos se lavan con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua, y se desecan sobre sulfato de magnesio. Se retira el éter por destilación, y el residuo, fraccionado en vacío, da 5,5 g. de 4-acetoximetiltiazol, p.eb. 115°C/14 ml. Se saponifica como sigue: 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 dos días en reposo a

4 JUL



312632

la misma temperatura. El etanol se elimina por destilación en vacío, en baño refrigerante. El residuo se disuelve en un volumen mínimo de agua, y la solución resultante se extracta con 3 x 30 ml. de éter. Los extractos etéreos se desecan sobre sulfato de magnesio, se elimina el éter destilando, y el residuo se fracciona en vacío. Esto da 1,66 g. de 4-hidroximetiltiazol, p.eb. 115-117°C/11 mm.

5

Se disuelven 0,7 g. de 4-hidroximetiltiazol en 8,3 ml. de ácido sulfúrico decinormal; Se añade una solución de 1,16 g. de dicromato potásico en 4,4 ml. de agua y 1,47 ml. de ácido sulfúrico, en dos horas, agitando. La mezcla se enfría en un baño de hielo mientras se agrega el oxidante; luego se mantiene 15 horas a temperatura ambiente, y se alcaliniza con 10 ml. de hidróxido amónico concentrado. La mezcla así obtenida se filtra, y el filtrado se ajusta a un pH 2,5 con ácido clorhídrico 2,5n. Se añaden 8 ml. de ácido acético glacial, y a la solución ácida se agrega otra de 2,1 g. de ácido de cobre en 30 ml. de agua. La sal azul de cobre de ácido tiazolcarboxílico se separa, y se recupera por filtración. 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 así 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. Se convierte en el cloruro de ácido tratándolo con cloruro de tionilo en xileno.

10

15

20

25

30

302632



5 Se agitan juntos unas 12 horas en 3,5 ml. de piridina 1,3 g. de cloruro de ácido 4-tiazolífico y 1,3 g. de o-nitroanilina, a temperatura ambiente. Al término de este lapso, la mezcla se mitiga en agua de hielo, y la nitroanilida sólida se recupera por filtración y se lava con
10 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 añaden a la mezcla acética 6 g. de polvo de cinc, en pequeñas porciones. Terminada esta adición, y también esencialmente la
15 reacción (lo que se aprecia a simple vista), la mezcla se filtra, y el filtrado se neutraliza con hidróxido amónico concentrado, para precipitar 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol. El producto se purifica por recristalización en acetato de etilo.

El 2-clorometiltiazol y el 5-clorometiltiazol se convierten de análogo modo en 2-(2'-tiazolil)-bencimidazol y en 2-(5'-tiazolil)-bencimidazol. Los 2-tiazolilbencimidazoles así obtenidos son antihelmínticos de gran actividad.

20

EJEMPLO 10.

Una solución de 3,36 g. de 4-diclorometiltiazol en 50 ml. de ácido sulfúrico al 10% se calienta a reflujo bajo nitrógeno, entre 125 y 130°C., durante dos horas. La
25 mezcla se enfría luego a temperatura ambiente, y se le añade solución de hidróxido sódico al 10% hasta que el pH de la solución llegue a 6. Seguidamente se extracta la mezcla con 3 x 30 ml. de cloroformo. Éste se lava luego con agua, se deseca sobre sulfato de magnesio, y se evapora hasta
30 sequedad en vacío. Se obtienen 1,91 g. (85%) de aldehído de 4-tiazol, p.fus. 65-67°C.

3 2 32⁵⁴ JUN 1962



Se obtiene tiazol-2-aldehído empleando este procedimiento con 2-diclorometiltiazol.

=====; N O T A :=====

Se reivindicia como objeto de este certificado de adición:

5

1ª.- Mejoras en el objeto de la patente nº. 282.131, expedida el 15 noviembre 1962, por "Procedimiento para preparar haloalquiltiazoles", especialmente para preparar dihaloalquiltiazol, las cuales consisten en tratar con cloro un levialquiltiazol susceptible de halogenación nuclear, en presencia de un catalizador iniciador de radicales libres, y en un medio que contenga un ácido del grupo integrado por ácido sulfúrico, trióxido de azufre, ácido clorosulfónico, ácido piro-sulfúrico y sus mezclas, en el que la relación molar entre el equivalente del ácido sulfúrico y el alquiltiazol es de 2,5 a 1, por lo menos; y proseguir el tratamiento hasta que la cantidad de dihaloalquiltiazol en la mezcla reaccionante sea mayor que la de monohaloalquiltiazol.

10

15

20

2ª.- Mejoras en el objeto de la patente principal para preparar diclorometiltiazol, el cual comprende tratar metiltiazol con cloro en presencia de un catalizador iniciador de radicales libres, y en un medio que contenga un ácido del grupo integrado por ácido sulfúrico, trióxido de azufre, ácido clorosulfónico, ácido piro-sulfúrico y sus mezclas, en el que la relación molar entre el equivalente del ácido sulfúrico y el metiltiazol es por lo menos de 2,5 a 1; y proseguir el tratamiento con cloro hasta que la cantidad de diclorometiltiazol en la mezcla reaccionante sea

25

302032



mayor que la de monoclorometiltiazol.

3ª.- Mejoras en el objeto de la patente principal para preparar 4-diclorometiltiazol, el cual comprende tratar 4-metiltiazol con cloro en presencia de un catalizador
5 iniciador de radicales libres, y en un medio que contenga un ácido del grupo integrado por ácido sulfúrico, trióxido de azufre, ácido clorosulfónico, ácido piro-sulfúrico y sus mezclas, en el que la relación molar entre el equivalente del ácido sulfúrico y el 4-metiltiazol es por lo menos de
10 2,5 a 1; y proseguir el tratamiento con cloro hasta que la cantidad de 4-diclorometiltiazol en la mezcla reaccionante sea mayor que la de 4-monoclorometiltiazol.

4ª.- Mejoras en el objeto de la patente principal según la reivindicación 3ª, en el que el catalizador es
15 orgánico, de tipo alifático-azoico.

5ª.- Mejoras en el objeto de la patente nº. 282.131, expedida el 15 Noviembre de 1962, por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR HALOALQUIMTIAZOLES".

Esta memoria consta de diez y ocho páginas escritas por una sola cara.
20

BARCELONA, 4 de Julio de 1964.

P. A.