

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

243559

(11)

(B1)

[22] Prihlášené 27 03 84
[21] {PV 2182-84}

[40] Zverejnené 17 09 85

[45] Vydané 15 11 87

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 233/92
(C 07 D 233/92,
233/93, 233/94)

[75]

Autor vynálezu

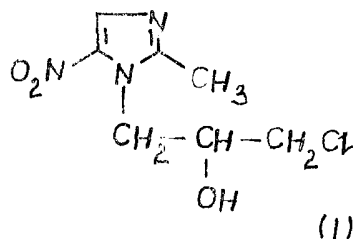
BALÁK JIŘÍ ing. CSc.; POLIEVKA MILAN ing. CSc., PRIEVIDZA;
ŠKODOVA JOZEFÍNA RNDr., BRATISLAVA

[54] Spôsob prípravy 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu

1

2

Vynález popisuje spôsob prípravy 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu štruktúrneho vzorca I

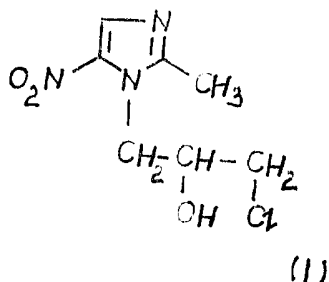


(I)

reakciou 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu s epi-chlórhydrínom za katalýzy Lewisovými kyselinami ako je bezvodý AlCl₃, ZnCl₂, FeCl₃, pri teplotách 6 až 60 °C, reakčnom čase 0,5 až 12 h, v prostredí organických rozpúšťadiel ako je acetón, nitrometán alebo octan etylnatý.

Popisuje taktiež spôsob izolácie produktu pre vedenie syntézy v každom z rozpúšťadiel.

Vynález popisuje spôsob prípravy titúlnej zlúčeniny, ktorá sa dá znázorniť štruktúrnym vzorcom I

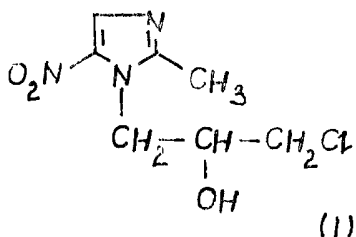


Zlúčenina sa využíva v humánnej medicíne na liečbu protozonálnych infekcií. Je popísaná príprava tejto látky reakciou 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu s epichlórhydrínom v 85 %-nej kyseline mravčej s výťažkom 40 % [M. Hoffer, E. Grundberg: J. Med. Chem. 17, 1019 (1974)], ďalej alkyláciou 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu bis(3-chlór-2-hydroxypropyl)sulfátom s výťažkom 25 % (USA pat. č. 3 519 637).

Ďalšou metódou prípravy je alkylácia 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu epichlórhydrínom v prostredí bezvodého nitrobenzénu. Reakcia je katalyzovaná Lewisovou kyselinou — prakticky bezvodý AlCl_3 (čs. AO číslo 211 414) a má niekoľko výhod oproti predchádzajúcim postupom. Ide o skrátenie reakčného času a dosahovanie dobrých výťažkov okolo 40 %.

Uvedený postup má však jednu veľkú nevýhodu pre praktické využitie. Nitrobenzén, ktorý sa používa vo veľkom množstve ako rozpúšťadlo, je silne toxický.

Uvedené nevýhody odstraňuje spôsob prípravy 1-{3-chlór-2-hydroxypropyl}-2-metyl-5-nitroimidazolu štruktúrneho vzorca I



reakciou 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu s epichlórhydrínom za katalýzy Lewisovou kyselinou, ako sú bezvodý AlCl_3 , ZnCl_2 , FeCl_3 , pri teplotách 6 až 60 °C, reakčnom čase 0,5 až 12 h, ktorý sa uskutočňuje tak, že ako reakčné rozpúšťadlo sa použije acetón alebo nitrometán alebo octan etylnatý.

Podstata úspešnosti alkylácie 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu epichlórhydrínom za katalýzy Lewisovou kyselinou je vo výbere vhodného rozpúšťadla, ktoré musí mať dostatočne vysokú dielektrickú konštantu.

Výhodou tohto vynálezu je náhrada toxického nitrobenzénu pri alkylácii 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu epichlórhydrínom za katalýzy Lewisovou kyselinou acetonom alebo nitrometánom alebo octanom etylnatým.

Dielektrické konštanty sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1

Rozpúšťadlo	Dielektrická konštantka ϵ pri 20 °C
nitrometán	38,20
nitrobenzén	35,96
acetón	21,45

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa k suspenzii 1 mólu 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu v bezvodom acetóne, octane etylnatom alebo nitrometáne pridá 0,2 až 2 móly, s výhodou 0,8 až 1,1 mólu Lewisovej kyseliny a ďalej 1 až 5 mólov, s výhodou 1 až 1,5 mólu epichlórhydrínu pri teplote 6 až 60 °C, s výhodou 7 až 9 °C.

Reakčná zmes sa nechá reagovať pri tejto teplote 0,5 až 12 h, s výhodou 1 až 1,5 h. Po ukončení reakcie sa zmes vyleje do studenej vody (0 až 5 °C) a odfiltruje sa nezreagovaná vstupná surovina.

V prípade použitia acetónu sa zmes opatrne neutralizuje vodným roztokom NH_4OH do $\text{pH} = 6,0$ až 6,5 tak, aby pri použití AlCl_3 ako alkylačného katalyzátora nevypadol hydroxid hlinitý. Neutralizácia sa robí v prítomnosti chloroformu. Po oddelení sa vodná vrstva ešte ďalej extrahuje chlórformom.

Spojené chloroformové vrstvy sa extrahujú zriedenou kyselinou sírovou alebo chlorovodíkovou. Kyselinová (vodná) vrstva sa opäť v prítomnosti chloroformu neutralizuje vodným roztokom čpavku na $\text{pH} = 7,0$ až 7,5, vodná vrstva sa extrahuje ďalšou porciou chloroformu a chloroformové vrstvy sa spoja. Chloroform sa odstráni na vákuovej odparke pri maximálnej teplote do 40 °C a získa sa surový produkt (I), ktorý sa kryštalizuje z etylacetátu.

V prípade použitia nitrometánu ako rozpúšťadla sa po odfiltrovaní nezreagovaného 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu reakčná zmes nechá rozvrstviť. Nitrometánová vrstva sa potom extrahuje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Kyselinová (vodná vrstva) sa ďalej neutralizuje v prítomnosti chloroformu vodným roztokom čpavku na $\text{pH} 7,0$ až 7,5.

Vodná vrstva sa ďalej extrahuje ďalšou dávkou chloroformu. Chloroformové vrstvy sa spoja a na vákuovej odparke sa odstráni chloroform pri teplote maximálne 40 °C. Surový produkt sa kryštalizuje z etylacetátu.

V ďalšom je priebeh vynálezu popísaný v príkladoch bez toho, aby sa na tieto obmedzoval.

Príklad 1

K suspenzii 120 g acetónu a 12,7 g {0,1 mólu} 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu sa za miešania pridá 13,3 g {0,1 mólu} bezvodého AlCl_3 pri teplote 18 °C počas 30 min. Reakčná zmes sa ochladí na 5 až 10 °C a pomaly sa prikvapkáva 9,3 g {0,1 mólu} epichlórhydrínu. Po 90 min miešania pri teplote okolo 8 °C sa zmes vyleje do 100 ml ľadovej vody a odfiltruje sa nezreagovaný 2-metyl-4(5)-nitroimidazol (4,5 až 5,5 g). Táto nezreagovaná surovina sa vymyje studenou vodou, vysuší, ďalej sa rozpustí v etanole za horúca, rafinuje s aktívnym uhlím a nechá vykryštalizovať. Takto regenerovaný 2-metyl-4(5)-nitroimidazol je možné použiť na alkyláciu a celkové výťažky sa tým zvyšujú o cca 20 %.

Do filtrátu sa pridá 40 ml chloroformu a opatrne sa zneutralizuje s 1 až 5 ml koncentrovaného roztoku amoniaku na $\text{pH} = 6,0$ až 6,5. (Nesmie vypadnúť hydroxid hlinitý.) Chloroformová vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje 3 × 30 ml chloroformu. Chloroformové vrstvy sa spoja a extrahujú sa 3 × 10 ml 9 N H_2SO_4 . Vodná kyselinová vrstva sa zmieša s 200 ml chloroformu a za miešania a chladenia (18 až 20 °C) sa neutralizuje s vodným roztokom čpavku na $\text{pH} = 7,0$ až 7,5.

Chloroformová vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje s 2 × 20 ml chloroformu. Chloroformové vrstvy sa spoja, vysušia bezvodým CaCl_2 a rozpúšťadlo sa odparí na vákuovej odparke pri maximálnej teplote 40 °C. K destilačnému zvyšku (10 g olejovej kvapaliny) sa pridá 10 g etylacetátu a za miešania sa zmes podchladí na teplotu -10 až 0 °C.

Vypadnutý kryštál 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu sa odsaje a vysuší na vákuovej sušiarňi pri teplote maximálne 40 °C. Získa sa 9,0 g produktu (40,9 % na teóriu) o teplote topenia 83,5 až 87 °C.

Príklad 2

K suspenzii 12,7 g {0,1 mólu} 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu v 120 g acetónu sa pri teplote 18 až 20 °C pridá 15,4 g {0,095 mólu} bezvodého chloridu železitého počas 30 min. Potom sa zmes ochladí na 4 až 8 °C a pomaly sa pridá 18,6 g {0,2 mólu} epichlórhydrínu. Po ukončení pridávania sa zmes mieša 6 h pri teplote do 10 °C. Potom sa reakčná zmes vyleje do 100 ml ľadovej vody a odsaje sa nezreagovaný 2-metyl-4(5)-nitroimidazol.

Ďalšia izolácia je rovnaká ako je popísané v príklade 1. Získa sa 5,1 g 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu (23,2 % na teóriu) o teplote topenia 84 až 86,5 °C.

Príklad 3

K suspenzii 120 g acetónu a 12,7 g {0,1 mólu} 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu sa pri teplote 18 až 20 °C počas 20 min pridá 13,6 gramov {0,1 mólu} bezvodého chloridu zinočnatého. Potom sa dávkuje 13,9 g {0,15 mólu} epichlórhydrínu pri teplote 7 až 10 °C. Po nadávkovaní celého množstva sa reakčná zmes mieša pri tejto teplote ešte 5 h a vyleje sa do 100 ml ľadovej vody. Vypadnutý nezreagovaný 2-metyl-4(5)-nitroimidazol (7,4 g) sa odsaje a regeneruje podľa postupu v príklade 1. Filtrát sa spracuje izoláčnym postupom popísaným v príklade 1.

Získa sa 5 g (22,7 % na teóriu) 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu o teplote topenia 84,5 až 87 °C.

Príklad 4

K suspenzii 120 g nitrometánu a 12,7 g {0,1 mólu} 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu sa pomaly pridá 13,3 g {0,1 mólu} bezvodého AlCl_3 pri 15 až 20 °C počas 30 min. Potom sa pomaly dávkuje 9,3 g epichlórhydrínu {0,1 mólu} pri 7 až 9 °C počas 60 min. Pri tejto teplote sa zmes zmieša ďalších 90 min. Reakčná zmes sa vyleje do 100 ml ľadovej vody a odfiltruje sa 5,2 g nezreagovaného 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu, ktorý sa regeneruje podľa príkladu 1.

Filtrát sa nechá rozvrstviť a nitrometánová vrstva sa extrahuje s 3 × 25 ml zriedenej HCl (1 : 1). Vodná (kyselinová vrstva) sa extrahuje s 2 × 25 ml toluénu a destiluje vodnou parou. Vychladnutá vodná vrstva zbavená zvyškom nitrometánu a toluénu sa neutralizuje za prítomnosti 25 ml CHCl_3 s cca 23 ml vodného roztoku čpavku na $\text{pH} = 7,5$. Po oddelení vrstiev sa vodná vrstva extrahuje ďalšími 2 × 20 ml chloroformu. Chloroformové vrstvy sa spoja a vysušia s bezvodým CaCl_2 . Chloroform sa odparí na vákuovej odparke pri teplote 40 °C. K destilačnému zvyšku (9,5 g olejovitej kvapaliny) sa pridá 9,5 g etylacetátu a podchladí sa na -10 až 0 °C za stáleho miešania. Získa sa takto opakovanou kryštalizáciou 8,5 g 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu (38,6 % na teóriu) o teplote topenia 84 až 87 °C.

Príklad 5

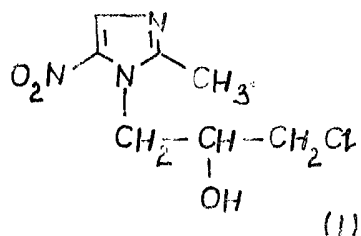
K suspenzii 120 g octanu etylnatého a 12,7 gramov {0,1 mólu} 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu sa za miešania pridá 13,3 g {0,1 mólu} bezvodého AlCl_3 pri teplote 18 °C počas 30 minút. Reakčná zmes sa ochladí na 5 až 10 °C a pomaly sa prikvapkáva 9,3 g {0,1 mólu} epichlórhydrínu. Reakcia je ukončená po 90 min miešania pri teplote okolo 8 °C.

Izolácia produktu sa urobí postupom popísaným v príklade 4. Získa sa 9,1 g 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimi-

dazolu (41,1 % na teóriu) o teplote topenia 84 až 87 °C.

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob prípravy 1-(2-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu štruktúrneho vzorca I



reakciou 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu s epi-chlórhydrínom za katalýzy Lewisovou kyselinou ako sú bezvodý AlCl_3 , ZnCl_2 , FeCl_3 , pri teplotách 6 až 60 °C, reakčnom čase 0,5 až 12 h vyznačujúci sa tým, že ako reakčné rozpúšťadlo sa použije acetón alebo nitro-metán alebo octan etylnatý.