

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 60702

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 01.VII.1966 (P 115 389)

Pierwszeństwo: 07.VII.1965 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 15.X.1970.

Kl. 12 p, 9

MKP C 07 d, 49/36

UKD

Twórca wynalazku: George Gal

Właściciel patentu: Merck and Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania karbaminianów imidazoliloalkilowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania karbaminianów imidazoliloalkilowych o ogólnym wzorze 1, w którym A i M oznaczają atom tlenu lub siarki, R oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R² oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla, niższą grupę hydroksyalkilową lub acyloksyalkilową, w której rodnik alkilowy zawiera 1–5 atomów węgla, a R³ i R⁴ oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, rodnik aryłowy, ewentualnie podstawiony, rodnik aryloalkilowy, niższą grupę hydroksyalkilową lub alkoksyalkilową, grupę wodorotlenową, aminową, niższą grupę alkoksylową lub acylową.

Przykładami niższych rodników alkilowych R² są takie jak rodnik metylowy, etylowy i propylowy. Symbol R² jako grupy hydroksyalkilowe lub acyloksyalkilowe oznacza takie grupy, w których grupa wodorotlenowa lub acyloksylowa znajduje się przy atomie węgla innym niż węgiel α, zaś charakter grupy acyloksylowej nie ma decydującego znaczenia i może to być grupa alkanoiloksylowa, aroiloksylowa lub sulfonyloksylowa, na przykład grupa 2-hydroksyetylowa, 2-hydroksypropylowa, 3-hydroksypropylowa, 2-acetoksyetylowa, 2-benzoiloksypropylowa, 2-toluenosulfonyloksyetylowa itp.

Symbole R³ i R⁴ oznaczają rodniki takie jak na przykład rodnik metylowy, etylowy, propylowy, fenylowy, naftylowy, p-fluorofenylowy, p-nitrofenylowy, p-chlorofenylowy, benzylowy i feniloetylowy lub grupy takie jak na przykład grupa 2-hydroksy-

2

etylowa, 3-metoksypropylowa, acetylowa, propionilowa, benzoilowa, metanosulfonylowa lub p-toluenosulfonylowa.

Związki o wzorze 1, a zwłaszcza mające w pozycji 1 jako podstawnik rodnik alkilowy lub hydroksyalkilowy, mają silne właściwości przeciwpasożytnicze i są przydatne w leczeniu takich jak trichomoniasis i anterohepatitis, wywoływanych przez pasożyty.

Znane sposoby otrzymywania karbaminianów 5-nitro-2-imidazoliloalkilowych podstawionych w pozycji 1 mają te wady, że jako produkty wyjściowe stosuje się związki stosunkowo trudno dostępne, procesy syntezy są dość skomplikowane, a wydajność ich niewielka.

Sposobem według wynalazku karbaminiany o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się w dwuetapowym procesie, przy czym jako produkty wyjściowe stosuje się związki stosunkowo łatwo dostępne, a wydajność procesu jest wysoka i w wielu przypadkach jest wyższa niż 75% wydajności teoretycznej. Proces według wynalazku przebiega według schematu podanego na rysunku.

W pierwszym etapie 2-hydroksyalkilo-5-nitroimidazol lub 2-merkaptalkilo-5-nitroimidazol o ogólnym wzorze 2, w którym A i R mają wyżej podane znaczenie, a R¹ oznacza niższy rodnik alkilowy lub grupę acyloksyalkilową o niższym rodniku alkilowym poddaje się reakcji z chlorkiem fenoksykarbonylu lub fenoksytiokarbonylu o ogólnym wzorze 3.

3
w którym M ma wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję tę prowadzi się w odpowiednim rozpuszczalniku i w obecności środka wiążącego kwas.

Jako związki o wzorze 3 korzystnie stosuje się chloromrówczan fenylu lub tionochloromrówczan fenylu. Jako rozpuszczalnik korzystnie jest stosować związek będący równocześnie środkiem wiążącym kwas, zwłaszcza nadmiar trzeciorzędowej aminy, takiej jak pirydyna, pikolina lub lutydyna albo trójalkiloaminy lub dwumetyloaniliny. Można jednak stosować rozpuszczalniki obojętne w warunkach reakcji, na przykład czterowodorofuran, dioksan, toluen, chloroform itp., z dodatkiem trzeciorzędowej aminy lub wodorotlenku metalu alkalicznego, w ilości wystarczającej do związania kwasu uwalnianego podczas reakcji.

Chloromrówczan lub tionochloromrówczan korzystnie stosuje się w niewielkim nadmiarze molowym, ponieważ w większości przypadków uzyskuje się wówczas lepszą wydajność, aczkolwiek zadowalającą wydajność otrzymuje się również przy stosowaniu obu składników reakcji w ilościach równomolowych. Najlepsze wyniki osiąga się stosując nadmiar chloromrówczanu lub tionochloromrówczanu fenylu wynoszący 1–10, a zwłaszcza 2–5% molowych. Reakcję prowadzi się zwykle w temperaturze od –15 do 50°C, a ponieważ reakcja jest egzotermiczna, przeto korzystnie jest wprowadzać reagenty na zimno, to jest w temperaturze od –15 do 15°C, a po zakończeniu początkowej fazy egzotermicznej prowadzić reakcję do końca w temperaturze 20–50°C.

W tych warunkach reakcja wytwarzania związków o ogólnym wzorze 4, w którym R oznacza atom wodoru, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, dobiega końca w ciągu 1/2–5 godzin, natomiast gdy R oznacza grupę metylową reakcja trwa do 30 godzin. Po zakończeniu reakcji produkt w postaci stałej wyodrębnia się w znany sposób.

Związki o wzorze 4 są przeważnie nierozpuszczalne w wodzie toteż korzystnie wyodrębnia się je wlewając mieszaninę reakcyjną do wody z lodem co powoduje wytrącanie się produktu. Jeżeli produkt ma być przeprowadzony w karbaminian o wzorze 1, wówczas nie poddaje się go oczyszczaniu, gdyż związki te ulegają bardzo łatwo rozkładowi.

W ten sposób otrzymuje się na przykład nie znane dotychczas następujące związki o wzorze 4: fenylowęglan 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu, fenylotionowęglan 1-etylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu, fenylotionowęglan 1-propylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu, fenylowęglan 1-metylo-2-(1-hydroksymetylo)-5-nitroimidazolu, fenylowęglan 1-(2-acetoksymetylo)-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu i fenylowęglan 1-metylo-2-merkaptometylo-5-nitroimidazolu.

W drugim etapie związek o ogólnym wzorze 4, w którym A, M, R i R¹ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 5, w którym R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie. Jeżeli zamiast aminy o wzorze 5 stosuje się amoniak, wówczas otrzymuje się karbaminiany lub tionokarbaminiany o wzorze 1, w którym R³ i R⁴ oznaczają atomy wodoru, a A, M, R i R² mają wyżej podane znaczenie. Jeżeli zaś jako związek o wzorze 5 stosuje

4
się pierwszorzędową lub drugorzędową aminę, wówczas otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym A, M, R i R² mają wyżej podane znaczenie, a R³ i R⁴ mają takie znaczenie jak w użytej aminie o wzorze 5.

W celu otrzymania związku o wzorze 1, w którym R², R³ i R⁴ oznaczają atomy wodoru, a A, M i R mają wyżej podane znaczenie, fenylowęglan lub fenylotionowęglan o wzorze 4, w którym A, M i R mają wyżej podane znaczenie, a R¹ oznacza atom wodoru, poddaje się reakcji z amoniakiem.

W celu otrzymania związku o wzorze 1, w którym R³ i R⁴ oznaczają atomy wodoru M oznacza atom tlenu, R² oznacza niższy rodnik alkilowy, a A i R mają wyżej podane znaczenie, związek o wzorze 2, w którym A i R mają wyżej podane znaczenie, a R¹ oznacza niższy rodnik alkilowy, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym M oznacza atom tlenu i otrzymany związek o wzorze 4, w którym A i R mają wyżej podane znaczenie, R¹ oznacza niższy rodnik alkilowy, a M oznacza atom tlenu, poddaje się reakcji z amoniakiem. Korzystnie stosuje się duży nadmiar ciekłego amoniaku, który równocześnie odgrywa rolę rozpuszczalnika. Reakcję tę można prowadzić w temperaturze pokojowej, w zamkniętym naczyniu, ale korzystnie jest stosować temperaturę wrzenia amoniaku, to jest –35 do –40°C.

Po zakończeniu reakcji odparowuje się amoniak i otrzymany karbaminian 5-nitro-2-imidazoliloalkilowy, podstawiony w pozycji 1 niższym rodnikiem alkilowym, wyodrębnia się znanymi metodami. Przykładem takiej reakcji jest reakcja 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu z chloromrówczanem fenylu w obecności środka wiążącego kwas i następnie traktowanie amoniakiem wytworzonego fenylowęglanu 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu, przy czym otrzymuje się karbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu.

Przy wytwarzaniu tionokarbaminianów o wzorze 1, w którym R², R³ i R⁴ oznaczają atomy wodoru, A i R mają wyżej podane znaczenie, a M oznacza atom siarki, fenylotionowęglan o wzorze 4, w którym A i R mają wyżej podane znaczenie, M oznacza atom siarki i R¹ oznacza atom wodoru, poddaje się reakcji z amoniakiem w ilości około 2 moli na 1 mol związku o wzorze 4. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej, w rozpuszczalniku takim jak dioksan lub chloroform. Fenol powstający jako produkt uboczny usuwa się korzystnie przez ekstrakcję mieszaniną eteru naftowego z eterem etylowym, w której otrzymany produkt jest trudno rozpuszczalny.

Jeżeli w drugiej fazie procesu według wynalazku stosuje się aminy o wzorze 5, wówczas reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku organicznego rozpuszczalnika obojętnego w warunkach reakcji. Przykładami odpowiednich rozpuszczalników są takie rozpuszczalniki jak dioksan, chloroform, czterowodorofuran lub eter dwumetylowy glikolu etylenowego. Dobre wyniki uzyskuje się zarówno stosując równomolowe ilości reagentów jak i nadmiar aminy, a mianowicie 1,5–4 moli aminy na 1 mol związku o wzorze 4. Reakcja dobiega końca po upływie 1–8 godzin w temperaturze pokojowej, przy czym opty-

malne warunki reakcji zależą w pewnym stopniu od użytej aminy.

W przypadkach, gdy związek pośredni o wzorze ogólnym 4, zawiera jako podstawnik R^1 grupę acyloksyalkilową, a pożądanym jest związek o wzorze 1, w którym R^2 oznacza grupę hydroksyalkilową, wówczas grupę estrową w otrzymanym związku o wzorze 1 hydrolizuje się za pomocą zasady. W tym celu stosuje się nadmiar aminy i prowadzi reakcję w temperaturze 15–40°C, w środowisku rozpuszczalnika.

Typowymi przykładami karbaminianów imidazoliloalkilowych, które można otrzymać sposobem według wynalazku są: karbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu; karbaminian 1-etylo-5-nitro-2-imidazolilometylu-p-fluorofenyli; N-(2-metoksyetylo)-karbaminian 1-(2-hydroksyetylo)-5-nitro-2-imidazolilometylu; karbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazoliloetyl; tionokarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu; tionokarbaminian 1-propylo-5-nitro-2-imidazolilometylu; hydroksykarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu oraz metylokarbaminian 1-(2-hydroksypropylo)-5-nitro-2-imidazolilometylu.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu. Niektóre nitroimidazole, stosowane jako produkty wyjściowe w sposobie według wynalazku, są związkami znanymi, a inne otrzymuje się na przykład w sposób opisany w przykładach II i VII.

Przykład I. Do kolby wyposażonej w mieszadło, termometr i wkraplacz wprowadza się 159 ml suchej pirydyny i 48,7 g (0,310 mola) 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu; zawartość kolby miesza się w temperaturze pokojowej aż do rozpuszczenia się składnika stałego i oziębia do temperatury 0°C. Następnie, przy ciągłym mieszaniu, dodaje się w ciągu 80 minut 50,5 g (0,322 mola) chloromrówczanu fenylu utrzymując temperaturę 5–10°C za pomocą chłodzenia z zewnątrz, po czym mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze około 25°C przez następne 2–2,5 godziny. Z kolei mieszaninę reakcyjną wlewa się do 600 ml wody z lodem, stosując przy tym energiczne mieszanie. Powstały szlam miesza się w ciągu 40 minut i następnie odsąca fenylowęglan 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu, starannie przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C.

Otrzymuje się 82,4 g produktu o temperaturze topnienia 92–95°C, a po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanol-heksan 1 : 3 otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 100–100,5°C.

23,5 g fenylowęglanu 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu dodaje się mieszając w ciągu 5 minut do 100 ml ciekłego amoniaku w kolbie oziębianej do temperatury około –60°C. Następnie temperaturę mieszaniny reakcyjnej podwyższa się od –33 do –35°C i mieszając utrzymuje w tej temperaturze pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym pozostawia się na okres co najmniej 15 godzin, w celu odparowania amoniaku i następnie kolbę umieszcza się na okres 10 minut pod ciśnieniem 10–14 mm Hg, w celu usunięcia śladów amoniaku.

Z kolei do kolby dodaje się mieszaninę 25 ml eteru etylowego i 25 ml eteru naftowego i miesza w ciągu 30 minut. Stały karbaminian 1-metylo-5-nitro-

-2-imidazolilometylu odsąca się, przemywa 25 ml mieszaniny eter-eter naftowy 1:1 i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C. Otrzymuje się 16,8 g karbaminianu o temperaturze topnienia 161,5–164°C. Po przekrystalizowaniu z gorącego acetonu, zawierającego 5% wody, otrzymuje się w zasadzie czysty produkt o temperaturze topnienia 167,5–168,5°C.

Przykład II. 3,26 g chloromrówczanu fenylu wkrapla się w ciągu 20 minut do roztworu 3,65 g 1-metylo-2-(1-hydroksyetylo)-5-nitroimidazolu w 11 ml pirydyny. Po osiągnięciu przez mieszaninę reakcyjną temperatury pokojowej, miesza się w tej temperaturze w ciągu około 2 dni. Następnie mieszaninę wlewa się do 60 ml wody z lodem i wytrącony stały produkt odsąca, otrzymując 5,9 g fenylowęglanu 1-(1-metylo-5-nitro-2-imidazolilo)-etyl. Czysty produkt, o temperaturze topnienia 79–83°C, otrzymuje się po przekrystalizowaniu z eteru etylowego.

0,46 g świeżo otrzymanego produktu rozpuszcza się w 10 ml chloroformu i wkrapla do 10 ml ciekłego amoniaku, chłodzonego suchym lodem, po czym miesza się w ciągu 1,5 godziny i następnie pozostawia do ogrzania się do temperatury pokojowej. Wytrącony stały produkt odsąca się, a z przesączu po odparowaniu do sucha otrzymuje się dodatkową porcję produktu. Obie porcje produktu łączy się i przekrystalizowuje z 5 ml octanu etylu, otrzymując 0,2 g karbaminianu 1-(1-metylo-5-nitro-2-imidazolilo)-metylu o temperaturze topnienia 156–158,5°C.

Użyty w tym przykładzie jako produkt wyjściowy 1-metylo-2-(1-hydroksyetylo)-5-nitroimidazol otrzymuje się w następujący sposób. 27,9 g 1-metylo-5-nitroimidazolu i 30,1 g paraformaldehydu dodaje się do 154 ml sulfotlenku dwumetylu i otrzymany roztwór zalutowuje w rurze wyłożonej szkłem, a następnie ogrzewa w temperaturze 110°C w ciągu 24 godzin, wytrząsając podczas ogrzewania. Z mieszaniny poreakcyjnej oddestylowuje się sulfotlenek dwumetylu w temperaturze 53–56°C pod ciśnieniem 2 mm Hg i pozostałość ekstrahuje 3 porcjami po 150 ml gorącego benzenu. Połączone wyciągi benzenowe chłodzi się do temperatury pokojowej i odsąca wykrystalizowany 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazol o temperaturze topnienia 112–114,5°C.

100 g (0,64 mola) tego produktu rozpuszcza się w 3500 ml benzenu w temperaturze 70°C i do roztworu dodaje 460 g czteroocianu ołowiu, uprzednio przemytego lodowatym kwasem octowym i wysuszonego w powietrzu bez dostępu światła. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 8 godzin w temperaturze 78°C, przy czym wytrąca się biały krystaliczny octan ołowiu. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu około 12 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odsąca octan ołowiu i przemywa dwukrotnie 100 ml benzenu. Przesącz i ciecz z przemywania ekstrahuje się dwiema jednolitrowymi porcjami nasyconego roztworu kwasnego węglanu potasowego w wodzie i następnie 1500 ml wody. Wyciągi te łączy się i ponownie poddaje się ekstrakcji 3 porcjami chloroformu po 2500 ml.

Każdy z wyciągów przemywa się oddzielnie 500 ml wody, łączy z roztworem benzenowym i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 500 ml 10% kwasu

siarkowego i ogrzewa na łaźni parowej w temperaturze 75–90°C w ciągu 35 minut. Następnie roztwór ochładza się do temperatury pokojowej, neutralizuje kwaśnym węglanem sodowym i ekstrahuje kolejno 4 porcjami chloroformu po 2500 ml, przy czym każdy wyciąg przemywa się z kolei 500 ml wody. Wyciągi chloroformowe łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Krystaliczną pozostałość rozpuszcza się w minimalnej ilości chloroformu i filtruje przez 250 g żelu krzemiankowego, po czym żel wymywa się 7500 ml chlorku metylenu.

Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość czysty 1-metylo-2-formylo-5-nitroimidazol. Po przekrystalizowaniu produktu z 500 ml wrzącego heksanu uzyskuje się 79 g 1-metylo-2-formylo-5-nitroimidazolu o temperaturze topnienia 90–94°C.

Z 4,5 g magnezu, 26,3 g jodku metylu i 90 ml eteru etylowego sporządza się roztwór jodku metylomagnezowego. 2,8 mg tego roztworu rozcieńcza się 15 ml eteru i dodaje do roztworu 0,5 g 1-metylo-2-formylo-5-nitroimidazolu w 20 ml eteru etylowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut, po czym dodaje się 15 ml eteru etylowego i następnie 6,7 ml 0,5 n kwasu solnego. Z kolei fazę organiczną oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 0,27 g 1-metylo-2-(1-hydroksyetylo)-5-nitroimidazolu. Produkt ten rozpuszcza się w eterze etylowym, dodaje taką samą objętość eteru naftowego i odparowuje, otrzymując krystaliczny 1-metylo-2-(1-hydroksyetylo)-5-nitroimidazol.

Kwaśną warstwę wodną poddaje się ekstrakcji taką samą objętością chlorku metylenu. Wyciąg organiczny odparowuje się, a pozostałość ponownie rozpuszcza w minimalnej ilości chlorku metylenu, dodaje połowę objętości eteru naftowego. Po odparowaniu roztworu jako pozostałość otrzymuje się 1-metylo-2-(1-hydroksyetylo)-5-nitroimidazol.

Obie porcje produktu rozpuszcza się w octanie etylu, przesącza przez tlenek glinu przemyty kwasem i przesącz zateża do małej objętości. Wyrzyskuje 1-metylo-2-(1-hydroksyetylo)-5-nitroimidazol o temperaturze topnienia 144–145°C. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu otrzymuje się czysty 1-metylo-2-(1-hydroksyetylo)-5-nitroimidazol o temperaturze topnienia 145–147°C.

Przykład III. 5,17 g chlorku fenoksytiokarbonylu wkrapla się do zimnego roztworu 4,71 g 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu w 15 ml pirydyny. W trakcie dodawania roztwór pirydynowy oziębia się w kąpeli lodowej. Po wprowadzeniu około 1/3 chlorku karbonylu, do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 10 ml pirydyny, zaś po wkropleniu reszty chlorku karbonylu i osiągnięciu przez mieszaninę reakcyjną temperatury pokojowej, miesza się w ciągu 3,5 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do w przybliżeniu takiej samej objętości wody z lodem. Wytrąca się gumowaty osad, który po zdekantowaniu cieczy uciera się z 70 ml metanolu. Z kolei dodaje się 70 ml wody i odsącza stały produkt. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu z heksanem otrzymuje się fenylotionowęglan 1-metylo-5-

-nitro-2-imidazolilometylu o temperaturze topnienia 92–98°C. Po dalszym przekrystalizowaniu z tego samego rozpuszczalnika temperatura topnienia produktu wynosi 103–105,5°C.

Do roztworu 6,98 g otrzymanego tionowęglanu w 100 ml chloroformu dodaje się 48,6 ml 1 molarne roztworu amoniaku w chloroformie. Otrzymany roztwór pozostawia się w spokoju na przeciąg około 14 godzin w temperaturze pokojowej i odsącza wytrącony stały produkt. Stanowi go praktycznie czysty tionokarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu o temperaturze topnienia 155–159°C. Produkt ten można dalej oczyścić przekrystalizowując go z octanu etylu.

Przykład IV. W kolbie wyposażonej w mieszadło, termometr i wkraplacz umieszcza się 15,9 ml bezwodnej pirydyny i 4,87 g (0,031 mola) 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu, miesza w temperaturze pokojowej aż do rozpuszczenia imidazolu i oziębia do temperatury 0°C. Z kolei dodaje się mieszając w ciągu 80 minut 5,05 g (0,0322 mola) chloromrówczanu fenylu i za pomocą chłodzenia z zewnątrz utrzymuje mieszaninę w temperaturze 5–10°C. Po zakończeniu dodawania chloromrówczanu mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze około 25°C w ciągu około 2,5 godziny, a następnie energicznie mieszając wlewa do 60 ml wody z lodem. Powstały szlam miesza się w ciągu 40 minut, po czym odsącza się fenylowęglan 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu.

Produkt starannie przemywa się wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 8,24 g produktu o temperaturze topnienia 92–95°C. Przez przekrystalizowanie z mieszaniny metanol-heksan 1 : 3 otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 100–100,5°C.

Do roztworu 2,93 g fenylowęglanu 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu w 10 ml chloroformu dodaje się w temperaturze pokojowej 1,22 g etanolaminy. Po 7 godzinach mieszania odsącza się stały produkt, który następnie przekrystalizowuje się z octanu etylu, otrzymując N-(2-hydroksyetylo)-karbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu o temperaturze topnienia 132–135°C.

Jeżeli zamiast etanolaminy użyje się 1,5 g β -etoksyetyloaminy, wówczas otrzymuje się N-(2-etoksyetylo)karbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu.

Przykład V. 0,386 g sodu rozpuszcza się w 40 ml metanolu, oziębia w kąpeli lodowej i dodaje 1,17 g chlorowodorku hydroksylaminy. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się w ciągu 45 minut 2,33 g otrzymanego w sposób opisany w przykładzie I fenylowęglanu 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu w 60 ml metanolu. Mieszaninę reakcyjną przechowuje się w ciągu 15 godzin w lodówce, po czym wytrącony stały produkt odsącza się, przemywa najpierw alkoholem, a następnie heksanem i suszy. Otrzymuje się hydroksykarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu o temperaturze topnienia 189–190°C.

Przykład VI. Mieszaninę złożoną z 5 g fenylowęglanu 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu otrzymanego w sposób opisany w przykładzie I, 0,5 ml 95% hydrazyny i 25 ml chloroformu miesza

się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny. Wytrącony osad odsącza się, otrzymując 3,8 g produktu o temperaturze topnienia 101–105°C. Produkt ten suszy się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 68°C w celu usunięcia fenolu i przekrystalizowuje z wody. Otrzymuje się w zasadzie czysty karbazan 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu o temperaturze topnienia 135–140°C.

Przykład VII. Mieszaninę 24,25 g 1-(2'-acetoksyetylo)-5-nitroimidazolu, 15 g (0,5 mola) paraformaldehydu i 150 ml sulfotlenku dwumetylu ogrzewa się w zalutowanej rurze w ciągu około 12 godzin w temperaturze 110–150°C, po czym odparowuje się sulfotlenek dwumetylu pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w wodzie i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy suszy się, odparowuje chloroform i pozostałość rozpuszcza w octanie etylu. Roztwór przepuszcza się przez kolumnę z tlenku glinowego i eluuje octanem etylu, otrzymując po odparowaniu 1-(2'-acetoksyetylo)-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazol o temperaturze topnienia 138–145°C.

Roztwór 1,4 g otrzymanego produktu w 25 ml bezwodnej pirydyny miesza się w temperaturze 0°C i powoli traktuje 1,85 g (0,012 mola) chloromrówczanu fenylu, po czym miesza się w ciągu 3–4 godzin w temperaturze pokojowej i wlewa do około 200 ml wody. Mieszaninę chłodzi się w ciągu około 12 godzin i odsącza wydzielony fenylowęgla 1-(2'-acetoksyetylo)-5-nitroimidazol-2-ilometylu o temperaturze topnienia 93–95°C.

1,5 g otrzymanego produktu rozpuszcza się powoli w 50 ml ciekłego amoniaku i klarowny roztwór pozostawia w celu wyparowania amoniaku. Ślady amoniaku usuwa się przemywając pozostałość etanolem, po czym przekrystalizowuje się, otrzymując karbaminian 1-(2'-acetoksyetylo)-5-nitroimidazolilo-2-metylu o temperaturze topnienia 160–162°C.

6,0 g otrzymanego karbaminianu rozpuszcza się w 100 ml etanolu i roztwór nasycza amoniakiem, po czym pozostawia do odstania w temperaturze 15°C w ciągu 12 godzin, a następnie odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość

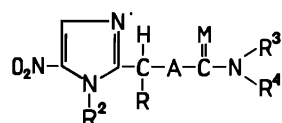
przemywa się metanolem otrzymując karbaminian 1-(2'-hydroksyetylo)-5-nitroimidazolilo-2-metylu o temperaturze topnienia 150–152°C.

Zastrzeżenia patentowe

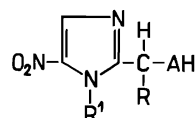
1. Sposób wytwarzania karbaminianów imidazoli-
loalkilowych o ogólnym wzorze 1, w którym A i M
oznaczają atom tlenu lub siarki, R oznacza atom wo-
doru lub rodnik metylowy, R² oznacza atom wodoru
albo niższy rodnik alkilowy lub hydroksyalkilowy,
R³ i R⁴ oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alki-
lowy, rodnik aryłowy, ewentualnie podstawiony, rod-
nik aryloalkilowy, niższą grupę hydroksyalkilową
lub alkoksyalkilową, grupę wodorotlenową, amino-
wą, niższą grupę alkoksylową lub acylową, **znamienny**
tym, że 2-hydroksyalkilimidazol lub 2-merkapt-
alkilimidazol o ogólnym wzorze 2, w którym R i A
mają wyżej podane znaczenie, a R¹ oznacza atom
wodoru, niższy rodnik alkilowy lub niższą grupę
acyloksyalkilową, poddaje się reakcji z chlorkiem
karbonylu o ogólnym wzorze 3, w którym M ma wy-
żej podane znaczenie i otrzymany związek o ogólnym
wzorze 4, w którym A, M, R i R¹ mają wyżej
podane znaczenie, poddaje się następnie reakcji
z aminą o ogólnym wzorze 5, w którym R³ i R⁴ ma-
ją wyżej podane znaczenie, przy czym jeżeli R¹ we
wzorach 2 i 4 oznacza niższą grupę acyloksyalkilo-
wą, wówczas w otrzymanym związku grupę tę hy-
drolizuje się, przeprowadzając ją w niższą grupę
hydroksyalkilową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny** tym, że 1-
metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazol poddaje
się reakcji z chloromrówczanem fenylu w obecności
środką wiążącego kwas i otrzymany fenylowęgla 1-
metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu traktu-
je się amoniakiem, otrzymując karbaminian 1-mety-
lo-5-nitro-2-imidazolilometylu.

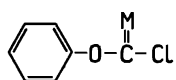
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny** tym, że
reakcję związku o ogólnym wzorze 2, w którym A,
R i R¹ mają znaczenie podane w zastrz. 1, ze zwią-
zkiem o ogólnym wzorze 3, w którym M ma znacze-
nie podane w zastrz. 1, prowadzi się w obecności
środką wiążącego kwas.



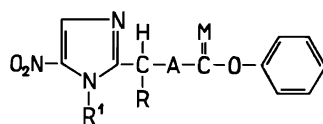
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5

