



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.08.76 (P. 191856)

Pierwszeństwo: 20.08.75 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 18.07.77

Opis patentowy opublikowano: 14.07.1979

Int. Cl.² C07D 233/64

Twórcy wynalazku: Elvin Lowell Anderson, Wilford Lee Mendelson,
George Robert Wellman

Uprawniony z patentu: Smithkline Corporation, Filadelfia (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych 4-(hydroksymetylo)imidazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest ulepszony sposób wytwarzania pochodnych 4-(hydroksymetylo)imidazolu drogą redukcji estrów kwasu imidazolokarboksylowego-4.

Pochodne 4-(hydroksymetylo)imidazolu mogą być wytwarzane drogą redukcji estrów kwasu imidazolokarboksylowego-4 przy użyciu wodorku litowo-glinowego. Proces ten jest kosztowny, szczególnie przy wytwarzaniu 4-(hydroksymetylo)imidazoli w dużej skali.

Tamamushi J. Pharm. Soc. Japan 53:664-8 (1933), C.A. 28: 20049 (1934) doniósł, że próby redukcji różnymi sposobami kwasu 2-metyloimidazolo-dwukarboksylowego-4,5 i jego estru nie dały zadowalających wyników. Przy użyciu 5-monochloroku po redukcji z zastosowaniem Sn i HCl otrzymano kwas 2-metylo-5-(hydroksymetylo)imidazolokarboksylowy-4.

Wiadomo, że układy pierścieni heterocyklicznych mogą ulegać redukcji metalami w ciekłym amoniaku na zasadzie reakcji typu Bircha. Np. Remars i wsp. J. Amer. Chem. Soc., 89:5613-4 (1967) donieśli, że pierścienie indolu i chindiny ulegają redukcji z użyciem litu i metanolu w ciekłym amoniaku. Również O'Brien i wsp. J. Chem. Soc. 4609-4611 (1960) podali, że pierścienie indolowe, karbazolowe, lecz nie pirolowe, mogą ulegać redukcji za pomocą metali w ciekłym amoniaku i w obecności alkoholu.

2

Sposobem według wynalazku grupę estrową w estrze kwasu imidazolokarboksylowego-4 redukuje się selektywnie do grupy hydroksymetylowej bez redukcji pierścienia imidazolu, stosując metal alkaliczny lub wapń w ciekłym amoniaku i w obecności dodatkowego źródła protonów.

Sposób według niniejszego wynalazku jest korzystny, szczególnie z uwagi na stosowanie metali alkalicznych np. sodu, potasu lub litu, ponieważ surowce stosowane do redukcji wymienionych estrów są tanie i pozwalają uzyskiwać hydroksymetyloimidazole z dużą wydajnością i czystością przynajmniej 90%.

Przebieg reakcji według niniejszego wynalazku przedstawiony jest na schemacie, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, zawierającą 1-4 atomów węgla, korzystnie grupę metylową, a R' oznacza niższą grupę alkilową, zawierającą 1-4 atomy węgla, korzystnie grupę metylową lub etylową.

Zgodnie z powyższym schematem niższy alkilowy ester kwasu imidazolokarboksylowego-4 redukuje się za pomocą metalu alkalicznego lub wapnia w ciekłym amoniaku w obecności dodatkowego źródła protonów i otrzymuje się 4-(hydroksymetylo)imidazol. Korzystnie stosuje się metal alkaliczny, a zwłaszcza sód lub lit. Na każdy gramorównoważnik estru do redukcji stosuje się cztery gramorównoważniki metalu alkalicznego lub dwa gramorównoważniki wapnia. Korzystnie sto-

suje się wymienione wyżej gramorównoważnikowe ilości metali z niewielkim nadmiarem.

Według niniejszego wynalazku nie jest konieczne użycie do redukcji określonego estru kwasu imidazolokarboksylowego-4. Korzystnymi związkami są niższe estry alkilowe, ponieważ alkohole, z których się je otrzymuje nie są surowcami drogimi.

Mogą być również stosowane inne estry, np. podstawione estry alkilowe lub aryłowe takie jak ester benzyłowy kwasu imidazolokarboksylowego-4, lecz nie daje to większych korzyści.

Wspomnianym uprzednio źródłem protonów w sposobie według wynalazku jest substancja dostarczająca jonu wodorowego. Aby otrzymać związek w postaci wolnego hydroksymetyloimidazolu muszą być dostarczone trzy gramorównoważniki protonu na jeden gramorównoważnik estru. Dostarcza się ich w czasie reakcji, w czasie dalszego przerobu lub jednocześnie w obydwu tych etapach. Stosowanymi w sposobie według wynalazku źródłami protonów są substancje najbardziej powszechne i dostępne w handlu takie jak alkohole, korzystnie niższe alkohole zawierające 1–6 atomów węgla w cząsteczce, najkorzystniej 2–4 atomów węgla, lub cykloalkanole zawierające korzystnie 5–6 atomów węgla. Są one najdogodniejszym źródłem dostarczenia dwóch z trzech potrzebnych gramorównoważników protonu. Mogą być one obecne w mieszaninie reakcyjnej w każdej ilości, aż do dwóch gramorównoważników alkoholu na gramorównoważnik estru. Mogą być również użyte większe ilości, ale następuje wtedy szybsza strata metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych z powodu wytwarzania się gazowego wodoru. Dwa gramorównoważniki lub więcej alkoholu mogą być również dodawane w czasie przebiegu procesu.

W celu dostarczenia inicjujących dwóch protonów w miejsce alkoholi mogą być stosowane związki o pKa w granicach 16–35, korzystnie 16–18, które nie ulegają redukcji w czasie przebiegu procesu. Np. amoniak jako rozpuszczalnik dostarcza potrzebnych protonów, gdy nie wprowadzi się do mieszaniny reakcyjnej dodatkowego źródła protonów w postaci np. alkoholu.

W czasie przebiegu reakcji i po dodaniu alkoholu dodaje się cztery gramorównoważniki protonu na każdy gramorównoważnik estru ze źródła bardziej kwasotwórczego niż hydroksymetyloimidazol, takiego jak woda, siarczan amonowy, kwas octowy lub korzystnie chlorek amonowy. Trzy z tych gramorównoważników służą do zobojętnienia dwóch uprzednio wytworzonych gramorównoważników alkoholu (lub innej zasady) i jednego gramorównoważnika alkoholu utworzonego z estru imidazolu w czasie procesu redukcji. Czwartym gramorównoważnikiem dostarcza protonu dla utworzonego w tym momencie anionu hydroksymetyloimidazolu.

Jeśli zachodzi potrzeba izolowania imidazolowego alkoholu w postaci soli addycyjnej z kwasem, piąty gramorównoważnik protonu musi być dostarczony z odpowiednio mocnego kwasu, takiego jak np. chlorowódor.

Jako metale stosuje się w sposobie według wynalazku metale alkaliczne, np. sól, potas lub lit lub metale ziem alkalicznych, jak np. wapń. Jednakże z ekonomicznego punktu widzenia w większej skali korzystne jest stosowanie jako metalu sodu lub litu.

Reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia amoniakalnego roztworu lub mieszaniny lub poniżej tej temperatury, dogodnie w temperaturze (–25°C) — (–70°C), korzystnie (–35°C) — (–50°C). Reakcja może być również prowadzona w wyższej temperaturze i pod ciśnieniem, w którym amoniak pozostaje w stanie ciekłym.

W sposobie według niniejszego wynalazku korzystne jest rozpuszczanie metalu w ciekłym amoniaku i dodanie do otrzymanego roztworu estru kwasu imidazolokarboksylowego oraz alkoholu. Korzystne jest dodanie estru i alkoholu równocześnie, lub zmieszanie tych reagentów przed ich dodaniem, a najkorzystniej jest dodać alkohol natychmiast po dodaniu estru. Ten ostatni sposób jest najdogodniejszy przy prowadzeniu procesu w dużej skali.

W przypadku, gdy dodaje się alkohol przed estryem, korzystne jest użycie raczej mniej kwasowego alkoholu, takiego jak III-rz.-butanol, n-butanol lub izopropanol niż niższego alkanolu, takiego jak np. metanol.

W sposobie według wynalazku korzystne jest tłumienie szybkości reakcji w alkalicznej mieszaninie reakcyjnej np. przez dodanie alkoholu, następnie dodanie bardziej kwasowego źródła protonu, takiego jak np. chlorek amonowy i odparowanie amoniaku. Po przesączeniu i zagęszczeniu otrzymuje się pozostałość zawierającą pochodną 4-hydroksymetyloimidazolu o wzorze ogólnym 2.

Reakcja może być również tłumiona przez dodanie wody. 4-(hydroksymetylo)imidazol o wzorze 2 ekstrahuje się następnie alkoholem zawierającym 3–6 atomów węgla w cząsteczce, takim jak n-butanol, n-pentanol lub korzystnie III-rz.-butanol. Po odparowaniu alkoholu z ekstraktu otrzymuje się pozostałość zawierającą 4-(hydroksymetylo)imidazol. Związek ten korzystnie izoluje się w postaci soli addycyjnej z kwasem, najkorzystniej w postaci chlorowodoru, przez dodanie kwasu podczas przerobu np. chlorowodoru i wykrystalizowanie soli z odpowiedniego rozpuszczalnika, takiego jak np. izopropanol lub korzystnie z mieszaniny rozpuszczalników np. izopropanolu, acetonu i eteru etylowego.

4-(hydroksymetylo)imidazole są przydatne jako półprodukty w procesie wytwarzania związków o czynnych farmakologicznie, w szczególności H₂-antagonistów histaminy, np. N-metylo-N'-[2/5-R-imidazol-4-ilo-(metylotio)-etylo]-tiomocznika i N-cyano-N'-metylo-N'-[2/5-R-imidazol-4-ilo)-metylotio]-etylo-guanidyny. H₂-antagoniści histaminy wchodzi w reakcję z H₂-receptorami, które, jak opisali Black i wsp. (Nature, 1972, 236, 385), określić jako receptory histaminy, które nie są blokowane przez „antyhistaminy”, takie jak mepyramina, lecz blokowane są przez burimamid. Blokada H₂-receptorów histaminy wykorzystywana jest w hamowaniu biologicznych czynności histaminy,

której czynność nie jest hamowana przez „antyhistaminę”.

Związki H_2 -antygonistyczne wobec histaminy wykorzystywane są np. jako inhibitory wydzielania soku żołądkowego.

N-metylo-N'-[2-((5-R-imidazol-4-ilo)-metylotio)etylo]-tiomoczniki wytwarza się z 5-R-4-hydroksymetyloimidazoli o wzorze 2 przez reakcję związku hydroksymetylowego z cysteaminą, a następnie reakcji powstałego 5-R-4-[(2-aminoetylo)-tiometylo]-imidazolu z izotiocyanianem metylu.

N-cyjano-N'-metylo-N'-[2-((5-R-imidazol-4-ilo)-metylotio)-etylo]-guanidyny wytwarza się z 5-R-4-hydroksymetyloimidazoli o wzorze 2 przez reakcję związku hydroksymetylowego z cysteaminą, a następnie reakcji powstałego 5-R-4-[(2-aminoetylo)-tiometylo]-imidazolu z N-cyjano-N', S-dwumetyloizotiomocznikiem lub w reakcji 5-R-4-[(2-aminoetylo)-tiometylo]-imidazolu z estrem dwumetylowym kwasu N-cyjanoimidodwutioowego, a następnie reakcji powstałego N-cyjano-N'-[2-((5-R-imidazol-4-ilo)-metylotio)-etylo]-S-metyloizotiomocznika z metyloaminą.

Pochodne tiomocznika i cyjanoguanidyny wytworzone z 4-hydroksymetyloimidazolu o wzorze ogólnym 2 opisane są w patencie brytyjskim nr 1 338 169 oraz patentach Stanów Zjednoczonych nr 3 950 333 i 3 950 353.

Do wytworzenia pochodnych tiomocznika i cyjanoguanidyny stosuje się 4-(hydroksymetylo)imidazole korzystnie w formie soli addycyjnych z kwasami, np. w postaci chlorowodoru.

Sposób według wynalazku bez jego ograniczenia wyjaśniają następujące przykłady, w których wydajności podane zostały dla surowego wyizolowanego produktu. W każdym przypadku z wyjątkiem wskazanych, produkty posiadają przynajmniej 90% czystość. Zanieczyszczeniem występującym w największych ilościach jest chlorek amonowy, którego ilości wynoszą od 1% do 7% wagi. Kwas 5-R-imidazolokarboksylowy-4 występuje w ilościach dochodzących do 1% lub mniejszych, jeśli proces prowadzi się sposobem wskazanym jako korzystny, lecz może dochodzić do 25–50% w przypadku, gdy kolejność dodawania estru do metalu alkalicznego, wapnia i amoniaku zostanie zmieniona (przykład IV). W żadnym przypadku nie stwierdzono produktów redukcji pierścienia imidazolu.

Jeśli pożądane jest otrzymanie produktu o najwyższej czystości, a zwłaszcza, gdy obecne są duże ilości kwasu 5-R-imidazolokarboksylowego -4, korzystne jest stosowanie sposobu opisanego w przykładach II i IV.

Przykład I. Do 2 litrowej kolby, zaopatrzonej w mieszkadło i urządzenie do przepływu azotu, wprowadza się 600 ml bezwodnego amoniaku. Kolbę umieszcza się w łaźni zawierającej mieszaninę suchego lodu z acetonem w celu wychłodzenia amoniaku, po czym dodaje się porcjami 33 g (1,435 mola) sodu, który ulega rozpuszczeniu, dając roztwór barwy ciemnoniebieskiej. Do roztworu tego dodaje się następnie 25 ml III-rz-butanolu (0,266 mola), po czym porcjami dodaje się 50 g (0,32 mola) estru etylowego kwasu 5-metyloimidazolokarbok-

syłowego-4. Po całkowitym dodaniu estru roztwór barwy niebieskiej miesza się przez 5 minut, a następnie dodaje się kroplami 100 ml metanolu, przy czym po dodaniu kilku ml roztwór odbarwia się. Następnie dodaje się porcjami 78 g (1,458 mola) chlorku amonowego i odparowuje się amoniak.

Do pozostałości dodaje się 700 ml izopropanolu i mieszaninę reakcyjną przy silnym mieszaniu ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut. Po ochłodzeniu do temperatury 40°C i zakwaszeniu do pH-1 gazowym chlorowodorem dodaje się 10 ml wody i otrzymaną mieszaninę miesza się przez 30 minut w temperaturze 50°C. Mieszaninę reakcyjną sący się, a płasek filtracyjny przemywa się 200 ml gorącego (40–50°C) izopropanolu. Roztwór zagęszcza się do objętości 100 ml, rozcieńcza 400 ml acetonu i 100 ml eteru etylowego. Wydzielony produkt sący się, suszy się, w wyniku czego otrzymuje się 46,0 g (96%) chlorowodoru 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazolu.

Przykład II. Postępując sposobem podanym w przykładzie I, 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazol wydziela się w postaci zasady w sposób następujący:

Po usunięciu amoniaku przez jego odparowanie sposobem podanym w przykładzie I, do pozostałości dodaje się 700 ml izopropanolu i przy silnym mieszaniu ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut. Po przesączeniu izopropanol usuwa się z przesączu przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje się jako pozostałość 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazol.

Przykład III. Do 12 litrowej kolby, zaopatrzonej w mieszkadło i urządzenie do przepływu azotu, wprowadza się 6 l amoniaku. W celu jego zebrania i chłodzenia w czasie przebiegu reakcji kolbę umieszcza się w łaźni chłodzonej mieszaniną suchego lodu i acetonu. Po całkowitym wprowadzeniu amoniaku dodaje się porcjami 335 g (15,23 mola) sodu i po jego rozpuszczeniu otrzymuje się roztwór o barwie niebieskiej. Dodawanie sodu trwa około 15 minut. Ester etylowy kwasu 5-metyloimidazolokarboksylowego-4 w ilości 500 g (3,25 mola) dodaje się do 400 ml bezwodnego etanolu uzyskując zwilżony alkoholem proszek, który dodaje się porcjami, ostrożnie, do uprzednio otrzymanego roztworu sodu w amoniaku, w czasie około 30 minut. Po całkowitym dodaniu wprowadza się następnie, ostrożnie litr metanolu i bardzo ostrożnie 810 g (15,28 mola) chlorku amonowego, przy czym od chwili odbarwienia się roztworu po kilku pierwszych porcjach, resztę chlorku amonowego dodaje się już szybciej.

Po zakończeniu dodawania chlorku amonu amoniak odparowuje się na łaźni stopniowo podnosząc jej temperaturę w miarę zmniejszania się objętości roztworu. Pod koniec usuwania amoniaku mieszaninę ogrzewa się parą wodną pod zmniejszonym ciśnieniem, aby usunąć nawet ślady amoniaku. Usuwanie amoniaku trwa od 7 do 15 godzin. Do pozostałości dodaje się 6 l izopropanolu i przy silnym mieszaniu ogrzewa się w stanie

wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez godzinę, po czym dodaje się 100 ml wody i po 10 minutowym mieszaniu chłodzi się roztwór do temperatury około 40°C, zakwasza się gazowym chlorowodorem i sączy się. Osad przemywa się na sączku gorącym propanolem, a następnie połączone przesącze zagęszcza się do objętości 1 litra, rozcieńcza 4 l acetonu i 2 l eteru etylowego. Wydzielony produkt sączy się, suszy w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się chlorowoderek 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazolu z wydajnością 97%.

Przykład IV. W kolbie o pojemności 200 ml, zaopatrzonej w chłodnicę z suchym lodem miesza się w temperaturze suchego lodu zawieszinę 3,0 g (0,02 mola) estru etylowego kwasu 5-metyloimidazolokarboksylowego-4, w 10 ml absolutnego etanolu (w miejsce etanolu można zastosować 10 ml III-rz-butanolu) i równocześnie wprowadza się 60–80 ml amoniaku. Do mieszaniny dodaje się następnie w ciągu 15–20 minut od 2,2 g do 2,7 g sodu (z ksylenu), przy czym w czasie dodawania sodu roztwór staje się klarowny, następnie na czas około minuty przybiera barwę niebieską i staje się mętny.

Reakcja przebiega w ciągu 20–30 minut. Z mieszaniny reakcyjnej odparowuje się amoniak i dodaje się 50 ml wody oraz stały chlorek sodowy. Wodny roztwór ekstrahuje się kilkakrotnie 40 ml porcjami III-rz-butanolu. W czasie ekstrakcji dodaje się chlorek sodowy. Fazę alkoholową odparowuje się i znajdujący się w pozostałości 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazol przeprowadza się w chlorowoderek działaniem gazowego chlorowodoru w roztworze eterowoizopropanolowym. Po odsączeniu wydzielonego osadu otrzymuje się 1,6 g (55%) chlorowodoru 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazolu.

Przykład V. Postępuje się sposobem podanym w przykładzie I, zastępując ester etylowy kwasu 5-metyloimidazolokarboksylowego-4 estrem kwasu imidazolokarboksylowego-4. Produktem jest 4-hydroksymetyloimidazol.

Również redukując ester etylowy kwasu 5-etyloimidazolokarboksylowego-4 sposobem podanym w przykładzie I otrzymuje się 5-etylo-4-hydroksymetyloimidazol, a redukując ester etylowy kwasu 5-izopropylimidazolokarboksylowego-4 tym samym sposobem otrzymuje się 4-hydroksymetylo-5-izopropylimidazol.

Przykład VI. Do litrowej kolby zaopatrzonej w mieszało i dopływ azotu wprowadza się 300 ml bezwodnego amoniaku, po czym dodaje się 26,0 g (0,66 mola) potasu i 12,5 ml (0,122 mola) III-rz-butanolu, a następnie porcjami w czasie około 20 minut dodaje się 25 g (0,16 mola) estru etylowego kwasu 5-metyloimidazolokarboksylowego-4. Po 5 minutowym mieszaniu dodaje się 50 ml metanolu, a następnie 40,0 g (0,74 mola) chlorku amonowego i 400 ml izopropanolu, po czym amoniak usuwa się przez destylację, wprowadza się gazowy chlorowódor w celu zakwaszenia do pH=1 i wydzielony osad odsącza się. Przesącz zagęszcza się do objętości 60 ml i dodaje się 300 ml

acetonu. Produkt sączy się, suszy i otrzymuje się 24 g (98%) chlorowodoru 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazolu.

Przykład VII. W 2 litrowej kolbie, zaopatrzonej w mieszało i urządzenie do przepływu azotu, umieszcza się 700 ml bezwodnego amoniaku, po czym dodaje się ostrożnie, porcjami, 29,0 g (0,723 mola) wapnia, następnie dodaje się jednocześnie 25 ml (0,266 mola) III-rz-butanolu i porcjami w czasie 30 minut 50 g (0,32 mola) estru etylowego kwasu 5-metyloimidazolokarboksylowego-4.

Roztwór barwy niebieskiej miesza się przez 40 minut, a następnie kroplami dodaje się 120 ml metanolu, po czym dodaje się 80,0 g (1,48 mola) chlorku amonowego i 800 ml izopropanolu, po czym usuwa się amoniak przez jego oddparowanie, przepuszcza się gazowy chlorowódor do uzyskania pH=1 i wydzielony osad sączy się. Przesącz zagęszcza się do objętości 100 ml i dodaje się 500 ml acetonu. Wydzielony produkt sączy się, suszy i otrzymuje się 23,0 g (30%) chlorowodoru 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazolu o czystości 65%.

Przykład VIII. W 2 litrowej kolbie, wyposażonej w mieszało i urządzenie do przepływu azotu, przy chłodzeniu na łaźni z suchym lodem i acetonem, wprowadza się 500 ml ciekłego amoniaku, w którym rozpuszcza się 6,3 (0,895 mola z 25% nadmiarem) litu. Do powstałego niebieskiego roztworu, przy chłodzeniu i mieszaniu, dodaje się małymi porcjami 27,58 g (0,179 mola) estru etylowego kwasu 5-metyloimidazolokarboksylowego-4, po czym niebieski roztwór miesza się przez dalsze 5 minut, wkrapla się 60 ml metanolu, po czym ostrożnie dodaje się 41,0 g (0,45 mola) sproszkowanego kwasu szczawiowego. Amoniak odparowuje się na gorącej łaźni wodnej do chwili otrzymania gęstej zawiesiny, którą zadaje się 500 ml izopropanolu.

Mieszaninę ogrzewa się następnie przez 30 minut w temperaturze 60–75°C, po czym chłodzi się i sączy. Przesącz zakwasza się gazowym chlorowodorem do pH=1 i powtórnie sączy się. Ten drugi przesącz zagęszcza się do gęstej zawiesiny, którą rozcieńcza się acetonem. Wydzielony osad odsącza się i otrzymuje się 20,7 g (78%) chlorowodoru 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazolu.

Przykład IX. W kolbie o pojemności 5 litrów, zaopatrzonej w mieszało i urządzenie do przepływu azotu, umieszcza się 2,7 l bezwodnego, ciekłego amoniaku bez stosowania zewnętrznego chłodzenia. Małymi porcjami dodaje się następnie 112 g (4,87 mola) sodu i po jego rozpuszczeniu uruchamia się wolne mieszanie i w 25–30 sekundowych odstępach porcjami dodaje się po 2 g 150 g (0,974 mola) estru etylowego kwasu 3-metyloimidazolokarboksylowego-4 w postaci 0,5 gramowych tabletek. Podczas tego dodawania temperaturę utrzymuje się –28°C. Po dodaniu estru roztwór w dalszym ciągu posiada zabarwienie niebieskie.

Następnie ostrożnie, kroplami dodaje się 300 ml metanolu w celu odbarwienia roztworu (jeśli niebieskie zabarwienie nie zniknie po dodaniu metanolu należy kontynuować mieszanie do chwili, aż

to nastąpi). Po dodaniu metanolu dodaje się ostrożnie, porcjami 265 g (4,97 mola z 2% nadmiarem) chlorku amonowego, a następnie amoniak odparowuje się i otrzymuje się gęstą zawiesinę. Temperatura ścian naczyń nie powinna przewyższać 50°C. Do zawiesiny, przy energicznym mieszaniu dodaje się 2,1 l izopropanolu, przy czym następuje ogrzanie się do temperatury 75°C, po czym zakwasza się gazowym chlorowodorem do pH=1 i dodaje się 30 ml wody.

Po dalszym mieszaniu przez 15 minut w temperaturze 40°–50°C zawiesinę sączy się i pozostałość przemywa się gorącym izopropanolem (2×300 ml). Przesącz i przemywki odparowuje się prawie do sucha (gęsta zawiesina), a następnie rozcieńcza acetonem w ilości 1,5 l. Wydzielony produkt sączy się, suszy i otrzymuje się 125,8 g (87%) chlorowodoru 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazolu.

Przykład X. Do kolby pojemności 5 l, wyposażonej w mieszadło i urządzenie do przepływu azotu, umieszcza się 2,3 l bezwodnego, ciekłego amoniaku bez zastosowania zewnętrznego chłodzenia. Następnie dodaje się porcjami 97 g (4,22 mola z 25% nadmiarem) sodu. Po jego rozpuszczeniu się rozpoczyna się mieszanie i dodaje się 130 g (0,844 mola) estru etylowego kwasu 5-metyloimidazolokarboksylowego-4, przy czym ester ten w postaci 0,5 gramowych tabletek dodaje się 2 gramowymi porcjami w odstępach 30 sekundowych. Po zakończeniu dodawania estru niebieski roztwór miesza się przez dalsze 5 minut, a następnie dodaje się ostrożnie, kroplami 260 ml n-propanolu, w celu odbarwienia roztworu (jeśli zabarwienie nie zniknie w czasie dodawania n-propanolu mieszanie należy kontynuować do chwili, aż to nastąpi).

Do roztworu dodaje się następnie ostrożnie, porcjami w ciągu 20–30 minut 232 g (4,32 mola z 2% nadmiarem) chlorku amonowego i odparowuje się amoniak, otrzymując gęstą zawiesinę, przy czym temperatura ścian naczyń nie powinna przewyższać 50°C.

Po dodaniu następnie 2 l n-propanolu mieszaninę ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 10 minut w celu całkowitego usunięcia amoniaku, po czym mieszaninę zakwasza się stężonym kwasem solnym do pH=1, miesza 15 minut przy chłodzeniu do temperatury 40°C i następnie sączy się przemywając osad na sączku 2×300 ml gorącego (40°C) n-propanolu. Przesącz zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 300 ml i pozostawia w temperaturze 20°C na 12 godzin. Wydzielony produkt odsącza się, suszy i otrzymuje się 90,0 g (72%) chlorowodoru 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazolu.

Przykład XI. W trójszyjnej kolbie okrągłodennej o pojemności 1 litra, wyposażonej w mieszadło i urządzenie do przepływu azotu, umieszcza się 600 ml ciekłego amoniaku, po czym w atmosferze azotu rozpuszcza się 18 g metalicznego sodu, a następnie małymi porcjami, w czasie 25 minut, dodaje się 30,2 g estru etylowego kwasu 5-metyloimidazolokarboksylowego-4. Do mieszaniny

reakcyjnej barwy niebieskiej dodaje się ostrożnie, małymi porcjami, do chwili zaniku barwy niebieskiej, 43,4 chlorku amonowego, po czym porcje dodawanego chlorku amonowego zwiększa się, aż do wrzenia amoniaku.

Pod koniec dodawania wprowadza się 400 ml izopropanolu i ogrzewa się mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 1,5 godziny. Zawiesinę chłodzi się, zakwasza się gazowym chlorowodorem i sączy się. Przesącz zagęszcza się do gęstej zawiesiny, którą rozcieńcza się acetonem. Produkt suszy się w suszarce pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje się 23,2 g chlorowodoru 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazolu.

Poniższe przykłady preparatywne ilustrują wytwarzanie półproduktów w syntezie produktów końcowych.

Przykład preparatywny I. Roztwór 30 g chlorowodoru 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazolu i 23 g chlorowodoru cysteaminy w 200 ml kwasu octowego ogrzewa się przez 10 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym chłodzi się do temperatury 15°–20°C. Wydzielony krystaliczny osad sączy się, przemywa izopropanolem i otrzymuje się dwuchlorowodorek 4-metylo-5-[2-aminoetylo/-tiometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 189–192°C.

Do roztworu 14,6 g tego związku w 120 ml wody dodaje się 7,75 g węglanu potasowego, roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej na 15 minut i następnie dodaje się 5,15 g izotiocyanianu metylu. Po ogrzaniu w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut roztwór powoli chłodzi się do temperatury 5°C i wydzielony produkt sączy się i rekrytalizuje z wody. Otrzymuje się N-metylo-N'-[2-(5-metyloimidazol-4-ilo/metylotio)-etylo]-tiomocznik o temperaturze topnienia 150–152°C.

Przykład preparatywny II. a) Roztwór 17 g 4-metylo-5-[(2-aminoetylo)-tiometylo]-imidazolu i 11,2 g N-cyjano-N', S-dwumetyloizotiomocznika w 500 ml acetonitrylu ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 24 godziny, po czym zagęszcza się i pozostałość chromatografuje się na kolumnie wypełnionej żelalem krzemionkowym, stosując jako eluent acetonitryl. Otrzymany produkt rekrytalizuje się z mieszaniny acetonitrylu i eteru i otrzymuje się N-cyjano-N'-metylo-N'-[2-(5-metyloimidazol-4-ilo)-metolotio-etylo]-guanidynę o temperaturze topnienia 141–142°C.

b) Roztwór 23,4 g 4-metylo-5-[(2-aminoetylo)-tiometylo]-imidazolu w etanolu dodaje się powoli przy mieszaniu i w temperaturze pokojowej do roztworu 20 g estru dwumetylowego kwasu N-cyjanoimidodwutięgłowego w etanolu, po czym pozostawia się do następnego dnia w temperaturze pokojowej. Po odsączeniu osadu otrzymuje się N-cyjano-N'-[2/(5-metyloimidazol-4-ilo/-metylotio)-etylo]-S-metyloizotiomocznik o temperaturze topnienia 148–150°C. Przesącz zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozciera się z zimną wodą. Osad powstały odsącza się i rekrytalizuje dwukrotnie z mieszaniny izopropanolu

i eteru. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 148—150°C.

75 ml 33% roztworu metyloaminy w etanolu dodaje się do roztworu 10,1 g N-cyjano-N'-[2/(5-metyloimidazo-4-ilo/-metylotio)-etylo]-S-metyloizotiomocznika w 30 ml etanolu i mieszaninę pozostawia się na 2,5 godziny w temperaturze pokojowej. Po zagęszczeniu pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość rekrytalizuje się dwukrotnie z mieszaniny izopropanolu i eteru naftowego. Otrzymuje się N-cyjano-N'-metylo-N'-[2/(5-metyloimidazol-4-ilo/-metylotio)-etylo]-guanidynę o temperaturze topnienia 141—143°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 4-(hydroksymetylo)-imidazolu o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru lub niższy alkil o 1—4 atomach węgla drogą redukcji estrów kwasu imidazolo-karboksylowego-4, **znamienny tym**, że ester kwasu imidazolo-karboksylowego-4 o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R' oznacza niższy alkil o 1—4 atomach węgla poddaje się redukcji przy użyciu metalu alkalicznego lub wap-

nia w ciekłym amoniaku w obecności dodatkowego źródła protonów.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 4-(hydroksymetylo)-imidazol izoluje się w postaci soli addycyjnej z kwasem.

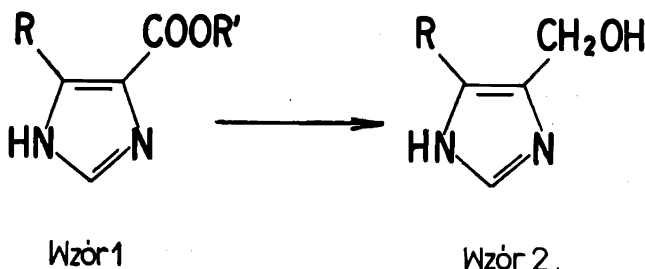
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 1, w którym R oznacza grupę metylową.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 1, w którym R' oznacza grupę metylową lub etylową.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się sól w ciekłym amoniaku, a jako dodatkowe źródło protonów niższy alkanol lub cykloalkanol.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do sodu w ciekłym amoniaku dodaje się niższy alkilowy ester kwasu 5-metylo-imidazolokarboksylowego-4 oraz niższy alkanol.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na każdy gramorównoważnik estru kwasu imidazolokarboksylowego-4 stosuje się przynajmniej cztery gramorównoważniki metalu alkalicznego lub dwa gramorównoważniki wapnia.



Schemat