

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

67930

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,9

Zgłoszono: 26.X.1967 (P 123 255)

Pierwszeństwo: 27.X.1966 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C07d 49/36

Opublikowano: 31.XII.1973

UKD

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

Sposób wytwarzania karbaminianów imidazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania karbaminianów imidazolu na drodze reakcji hydroksyalkilo- i hydroksyalkilidenimidazoli z estrem kwasu karbaminowego lub kwasem N-alkilokarbaminowym.

Karbaminiany 1-metylo-5-nitro-2-imidazoliloalkilowe lub karbaminiany 1-metylo-5-nitro-2-imidazoliloalkilidenowe o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilenową lub niższą grupę alkilidenową. R₁ i R₂ oznaczają atom wodoru lub grupę metylową, stanowią cenne związki wykazujące aktywność w stosunku do organizmów powodujących choroby wywołane przez pierwotniakowe pasożyty: trichomoniasis i enterohepatitis. Ta ostatnia choroba występuje przede wszystkim u indyków i jest powodowana przez pierwotniakowego pasożyta *Histomonas meleagridis*.

Znany z polskiego opisu patentowego nr 60 702 sposób wytwarzania karbaminianów 1-metylo-5-nitro-2-imidazoliloalkilowych, polegający na reakcji 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu z chloromrówczanem fenylu ma tę wadę, że w reakcji tworzą się aromatyczne produkty uboczne, których usuwanie komplikuje i podraża proces. W sposobie według wynalazku produktem ubocznym jest niższy alkohol, który usuwa się ze środowiska reakcji w prosty sposób.

Stwierdzono, że 2-hydroksyalkilimidazole lub 2-hydroksyalkilidenimidazole można przeprowa-

2

dzić w odpowiednie karbaminiany na drodze reakcji z estrami kwasu karbaminowego lub estrami kwasu N-alkilokarbaminowego w obecności katalitycznych ilości związków cynoorganicznych.

5 Sposób według wynalazku wytwarzania karbaminianów imidazolu o wzorze 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilenowy lub niższy rodnik alkilidenowy, R₁ i R₂ oznaczają atom wodoru lub grupę metylową, polega na reakcji imidazolu o wzorze 2, 10 w którym R ma wyżej podane znaczenie, z estrem kwasu karbaminowego o wzorze 3, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a R₃ oznacza 15 niższy rodnik alkilowy, w podwyższonej temperaturze i w obecności związków cynoorganicznych. Reakcja ta przebiega zgodnie ze schematem przedstawionym na rysunku. Stwierdzono, że w reakcji 20 tej można uzyskać doskonałą wydajność, jeśli reakcję prowadzi się w obecności katalitycznych ilości pewnych związków cynoorganicznych. W spo- 25 sobie według wynalazku odpowiednimi substancjami katalitycznymi są tlenki dwualkilocyny i dwu- acylowe pochodne dwualkilocyny, w których rodnikami alkilowymi są rodniki zawierające 1—8 ato- 30 mów węgla w łańcuchu, na przykład rodnik metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, pentylowy, heksylowy, heptylowy, oktylowy oraz ich rozgałęzione izomery, zaś rodnikami acylowymi rodniki pochodzące od odpowiednich kwasów alkilokarboksyłowych zawierających mniej niż 9 atomów węgla w cząsteczce.

Przykładami takich katalizatorów są na przykład tlenek dwubutylocyny, tlenek dwuoktylocyny, tlenek dwumetylocyny, czy dwuoctan dwubutylocyny. Ilości katalizatora stosowane do przeprowadzenia opisanej wyżej reakcji są zmienne zależnie od rodzaju użytego katalizatora. Ilość użytego katalizatora powinna zawierać się jednak w granicach 0,1—8% względem masy wprowadzanego do reakcji związku imidazolowego.

W sposobie według wynalazku związek imidazolowy i katalizator miesza się z nadmiarem estru kwasu karbaminowego, który służy zarówno jako środowisko reakcji, jak i jako reagent. Mieszaninę ogrzewa się następnie do temperatury 130—170°C i utrzymuje w tej temperaturze przez czas konieczny do całkowitego przeestryfikowania. W czasie ogrzewania można ewentualnie dodać dalszą ilość katalizatora. Po zakończeniu reakcji przeestryfikowania karbaminian imidazolu można łatwo wydzielić z mieszaniny poreakcyjnej przez ochłodzenie jej do temperatury poniżej 100°C i dodanie takiej samej ilości wody, co powoduje wytrącenie się produktu w postaci ciała stałego. Produkt wyodrębnia się następnie na drodze filtracji.

Poniżej podano przykłady ilustrujące sposób według wynalazku.

Przykład I. Mieszaninę 3,14 g (0,02 mola) 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu, 8,9 g karbaminianu etylu i 0,015 g tlenku dwubutylocyny ogrzewa się powoli (w ciągu około 12 minut) do temperatury 160—165°C na łaźni olejowej oraz utrzymuje ją w tej temperaturze przez około 30 minut. Podczas ogrzewania i utrzymywania w podwyższonej temperaturze układ reakcyjny intensywnie miesza się. Wytwarzający się podczas przeestryfikowania etanol oddestylowuje się przez krótką kolumnę Vigreux. W celu ułatwienia usuwania etanolu, nad mieszaniną reakcyjną przepuszcza się mały strumień azotu. Po upływie 15 minut ogrzewania dodaje się następną porcję 0,015 g katalizatora (tlenku dwubutylocyny). Po zakończeniu okresu ogrzewania mieszaninę reakcyjną chłodzi się na powietrzu do temperatury 100°C, w której jest ona jeszcze ciekłą, a następnie dodaje 25 ml wody. Produkt wydziela się natychmiast i zaczyna krystalizować. Breję umieszcza się w kąpeli lodowej i intensywnie miesza, a następnie przesącza, produkt przemycwa wodą i (dla szybszego suszenia) eterem etylowym, po czym suszy w próżni w temperaturze około 50°C. Otrzymuje się w przybliżeniu 3,3 g żółtawo-brązowego karbaminianu 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu o temperaturze topnienia 164—165,5°C.

Jeśli zastosuje się jako katalizator tlenek dwuoktylocyny, tlenek dwumetylocyny lub dwuoctan dwubutylocyny, wówczas również uzyskuje się dobrą wydajność karbaminianu 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu.

Przykład II. Mieszaninę 3,24 g 1-metylo-2-(1'-hydroksymetylo)-5-nitroimidazolu, 9,2 g karbaminianu etylu i 0,018 g tlenku dwubutylocyny ogrzewa się powoli do temperatury 160—165°C i utrzymuje w tej temperaturze przez okres około 30 minut. Podczas ogrzewania nad mieszaniną reakcyjną przepuszcza się strumień azotu celem ułatwienia

usuwania wywiązującego się w wyniku reakcji etanolu. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury 100°C i dodaje 25 ml wody. Wytrącony karbaminian 1-(1'-metylo-5'-nitro-2'-imidazolilo)etylu wykryszalizowuje się na kąpeli lodowej. Wytrącony produkt oddziela się na drodze filtracji, przemycwa wodą i suszy w temperaturze około 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przy powtórzeniu opisanych wyżej operacji stosując N-metylokarbaminian etylu lub N,N-dwumetylokarbaminian etylu zamiast karbaminianu etylu uzyskuje się odpowiednie N-podstawione karbaminiany.

Przykład III. Do naczynia reakcyjnego zaopatrzonego w rurę doprowadzającą azot, mieszadło mechaniczne, głowicę destylacyjną (nasadkę) oraz chłodzony odbieralnik, wprowadza się 75 g karbaminianu i rozpoczyna jego ogrzewanie. W temperaturze około 56°C karbaminian tworzy klarowny stop i wówczas dodaje się 31,4 g 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu oraz 0,6 g tlenku dwubutylocyny. Przepuszczając strumień azotu mieszaninę ogrzewa się do temperatury 142—143°C i utrzymuje ją w tej temperaturze przez około 30 minut. Następnie dodaje się dalszą porcję 0,6 g katalizatora i mieszaninę reakcyjną utrzymuje w temperaturze 142—143°C przez 30 minut. W tym okresie zbiera się około 10 ml destylatu. Mieszaninę studzi się do temperatury 90—100°C i zadaje 100 ml wody. Karbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilu, wkrótce wytrąca się, a mieszaninę chłodzi dalej przez umieszczenie jej na kąpeli lodowej i mieszanie w ciągu około 1 godziny. Produkt odsącza się, przemycwa dwoma porcjami po 25 ml wody i suszy w próżni uzyskując 36,4 g żółtobrazowej substancji stałej o temperaturze topnienia 156—162°C.

1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazol stosowany jako związek wyjściowy w przykładach I i III można wytworzyć w sposób następujący:

83,0 g (0,864 mola) 2-hydroksymetyloimidazolu rozpuszcza się w 200 ml bezwodnika octowego. Roztwór odstawia się na noc w temperaturze pokojowej i wówczas krystalizuje się sól octanowa 2-acetoksymetyloimidazolu. Krystaliczne ciało stałe miesza się z eterem, odsącza i kryształ przemywa się eterem aż do całkowitego zaniku zapachu kwasu octowego.

176,6 g (0,882 mola) octanowej soli 2-acetoksymetyloimidazolu dodaje się małymi porcjami do 165 ml zimnego dymiącego 90% kwasu azotowego. Tak uzyskany roztwór dodaje się powoli, stale mieszając i chłodząc, do 150 ml zimnego dymiącego 90% kwasu azotowego zawierającego 90,1 g gazowego BF₃. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie na łaźni parowej przez 5 godzin.

Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną wylewa się do lodu i zobojętnia za pomocą wodorotlenku sodu. Otrzymany roztwór ekstrahuje się za pomocą octanu etylu, a następnie odpędza się w próżni octan etylu do uzyskania suchej masy. Pozostałość ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w roztworze 100 ml 2,5 n wodorotlenku sodowego i 100 ml metanolu w ciągu 1 godziny. Roztwór zobojętnia się następnie za pomocą kwasu solnego i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt

odparowuje się do sucha, rozpuszcza w etanolu i rozdziela chromatograficznie na węglu aktywnym.

Eluowanie węgla za pomocą 50% mieszaniny eteru i acetonu powoduje najpierw usunięcie niewielkich ilości imidazolo-2-karboksyaldehydu. Następna eluowana substancją jest 2-hydroksymetylo-4(5)-nitroimidazol. Po przekrystalizowaniu z acetonu topnieje on w temperaturze 156—158°C.

12,6 g siarczanu dwumetylu dodaje się do 11,1 g 2-hydroksymetylo-4(5)-nitroimidazolu i mieszaninę intensywnie miesza. Masę ogrzewa się następnie na łaźni parowej przez okres 2 godzin, po czym chłodzi do temperatury pokojowej.

Do mieszaniny dodaje się niewielkie ilości lodu oraz zubożoną pozostałą ilość siarczanu dwumetylu i wodorosiarczanu przez powolne dodawanie stężonego wodnego roztworu wodorotlenku amonowego. Otrzymany roztwór ekstrahuje się chloroformem. Ekstrakt chloroformowy oddziela się i odparowuje do sucha. Pozostałość stanowiącą surowy 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazol poddaje się rekrytalizacji z acetonu i uzyskuje zasadniczo czysty 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazol o temperaturze topnienia 117—119°C.

1-metylo-2-(1'-hydroksyetylo)-5-nitroimidazol stosowany jako związek wyjściowy w przykładzie II można otrzymać w następujący sposób:

Wytwarza się roztwór jodku metylomagnezowego z 4,5 g magnezu, 26,3 g jodku metylu i 90 ml eteru etylowego. 2,8 g magnezu w postaci powyższego roztworu rozcieńcza się za pomocą 15 ml eteru i dodaje do roztworu 0,5 g 1-metylo-2-formylo-5-nitroimidazolu w 20 ml eteru etylowego. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 20 minut. Następnie dodaje się kolejno 15 ml eteru etylowego i 6,7 ml 0,5 n roztworu kwasu solnego, po czym oddziela fazę organiczną, którą suszy się nad siarczanem sodowym i zateża do sucha pod próżnią uzyskując 0,27 g 1-metylo-2-(1'-hydroksyetylo)-5-nitroimidazolu. Produkt ten rozpuszcza się w eterze, dodając równą ilość eteru naftowego i uzyskany roztwór zateża się uzyskując krystaliczny 1-metylo-2-(1'-hydroksyetylo)-5-nitroimidazol.

Warstwę wodno-kwasową ekstrahuje się równą objętościowo ilością chlorku metylenu. Uzyskany ekstrakt odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza

w jaknajmniejszej ilości chlorku metylenu i dodaje eter naftowy w ilości stanowiącej połowę objętości uzyskanego roztworu. Roztwór ten odparowuje się uzyskując jako pozostałość 1-metylo-2-(1'-hydroksyetylo)-5-nitroimidazol.

Otrzymane w postaci ciał stałych produkty łączy się i rozpuszcza w octanie etylu. Roztwór przesącza się przez przemytą kwasem warstwę tlenku glinowego i przesącz odparowuje do małej objętości. Krystalizuje 1-metylo-2-(1'-hydroksyetylo)-5-nitroimidazol o temperaturze topnienia 144—145°C. Po przekrystalizowaniu tego produktu z octanu etylu uzyskuje się czysty 1-metylo-2-(1'-hydroksyetylo)-5-nitroimidazol o temperaturze topnienia 145—147°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania karbaminianów imidazolu o wzorze 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilenowy lub niższy rodnik alkilidenowy, R₁ i R₂ oznaczają atom wodoru lub grupę metylową **znamienny tym**, że imidazol o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z estrem kwasu karbaminowego o wzorze 3, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a R₃ oznacza niższy rodnik alkilowy, w podwyższonej temperaturze i w obecności związków cynoorganicznych.

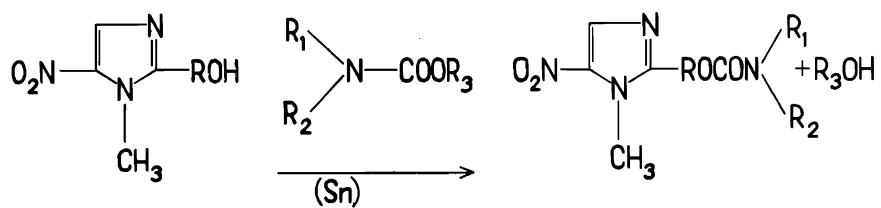
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako imidazol stosuje się 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazol.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako imidazol stosuje się 1-metylo-2-(1'-hydroksyetylo)-5-nitroimidazol.

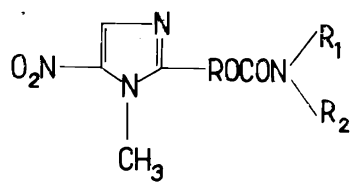
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek cynoorganiczny stosuje się tlenek dwubutylocyny.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako ester kwasu karbaminowego stosuje się karbaminian etylu.

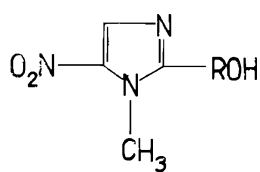
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako ester kwasu karbaminowego stosuje się karbaminian metylu.



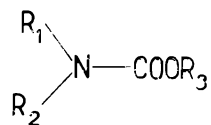
Schemat



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3