

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

262059
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 233/58

(22) Přihlášeno 06 04 87
(21) (PV 2463-87.H)

(40) Zveřejněno 15 07 88

(45) Vydáno 15 05 89

(75)

Autor vynálezu

PICHLER JIŘÍ, BRNO, LICHNOVSKÁ MARCELA, KOPŘIVNICE

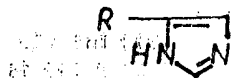
(54) Způsob přípravy imidazolu a 4(5)-methyylimidazolu

1

2

Řešení se týká způsobu přípravy imidazolu a 4(5)-methyylimidazolu reakcí chloru s ethanolem nebo n-propanolem, působením formamidu na vzniklou směs chloračnických produktů a cyklizací na konečný produkt. Připravované látky slouží jako surovina pro syntézu sloučenin s fyziologickou aktivitou.

Vynález se týká způsobu přípravy imidazolu a jeho 4(5)-methylderivátu obecného vzorce I



(I)

kde R znamená vodík nebo methyl.

Imidazol je známý též pod triviálním názvem glyoxalin a připravuje se působením amoniaku na glyoxal, který je možno získat oxidací ethanolu kyselinou dusičnou za teploty kolem 20 °C. Tato metoda je spojena s první přípravou glyoxalinu (Debus H.: Ann. 102, 20, 1857; Ann. 107, 199, 1858).

Další metoda využívá kondenzace amoniaku s formaldehydem a glyoxalem (Radziewski B.: Ber. 15, 645, 1882). Tyto kondenzační metody zůstaly základem výroby imidazolu dodnes.

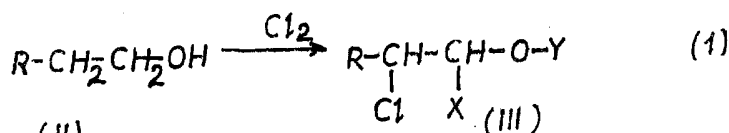
4(5)-methylimidazol, nazývaný též methylglyoxalin, byl připraven zahříváním aminoacetonu s rhodanidem draselným v kyselém prostředí a následným oxidačním odbouráním thiolové skupiny zahříváním se zředěnou kyselinou dusičnou (Gabriel S.: Ber. 26, 2197, 1893). Avšak od počátku století (Windaus A.: Ber. 38, 1161, 1905) dosud (Ježo I.: Chem. zvesti 17, 865, 1963) se připravuje reakcí glukózy nebo jiného cukru s amoniakem v alkalickém vodném

prostředí, v řadě úprav optimalizujících tlak, teplotu, účinek kovových iontů a způsob izolace produktu. Též při těchto metodách je výhodou přítomnost formaldehydu, která zvyšuje výtěžek produktu (Ježo I.: Chem. zvesti 17, 865, 1963).

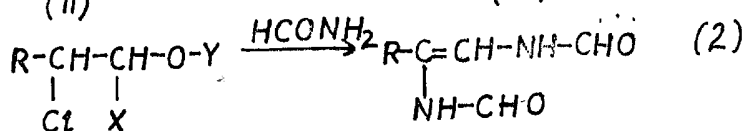
Syntetické způsoby přípravy methylglyoxalinu vycházejí z acetonu, z něhož se chlorací získá chloraceton dále reagující v alkoholickém prostředí s octanem draselným na acetol. Ten dále s amoniakálním roztokem chloridu měďnatého vytvoří methylglyoxal kondenzující s amoniakem a formaldehydem na methylglyoxalin (Madelung W.: Ber. 65, 940, 1932) za výtěžku nepřevyšujícího 40 % (Weidenhagen R.: Ber. 68, 1961, 1935).

Další cesta syntézy methylglyoxalinu využívá schopnosti formamidinu tvořit reakcí s chloracetonem tento produkt přímo (Grimmet M. R.: Advances in Heterocyclic Chemistry, 12, 120, 1970). Určitým nedostatkem je složitější cesta přípravy formamidinu, který váže uvolněný chlorovodík a je ho tedy třeba použít v množství 2 molů na mol chloracetonu.

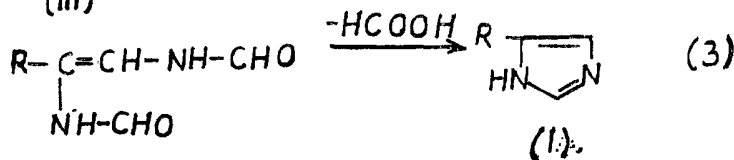
Nyní bylo zjištěno, že imidazol i 4(5)-methylimidazol je možno připravit reakcí ethanolu nebo n-propanolu (II) s chlorem a následnou reakcí směsi produktů chlorace (III) s formamidem následovanou zahříváním tak, že je cyklizací za odštěpení kyseliny mravenčí vytvořen produkt, jak ukazují rovnice 1 až 3.



(II)



(III)



(I).

V rovnících znamená R vodík nebo methyl, X znamená chlor nebo hydroxyl a Y znamená vodík nebo skupinu $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$.

Směs produktů chlorace (III) poskytuje s formamidem v přebytku kondenzační produkt. Uvolněný alkohol se oddestiluje a zbytek se zahřívá na teplotu 160 až 200 °C po dobu 2 až 8 hodin.

Výhodou tohoto způsobu přípravy je možnost vycházet z běžně dostupných alkoholů, syntéza je snadno proveditelná a vykazuje dobré výtěžky, aniž je třeba izolovat jednotlivé meziproducty.

Imidazol i 4(5)-methylimidazol jsou látkami, které slouží jako surovina pro syntézu dalších cenných sloučenin, mezi nimiž jsou mnohé s fyziologickou aktivitou, především antihistaminického typu.

Příklad 1

K 75 ml ethanolu v 250ml reakční baňce byl ke dnu trubičkou opatřenou fritovým koncem přiváděn dusík, do jehož proudu bylo postupně dávkováno 71 g chloru přede-
dem odměřeného v odváženém kondenzátoru. Reakční baňka byla umístěna v chladicí lázni a rychlost dávkování chloru byla regulována rychlostí jeho odpařování pomocí chlazení kondenzátoru tak, aby teplota v reakční baňce nepřekročila 50 °C. Po zavedení potřebného chloru byl dusík přiváděn další hodinu. Roztok po chloraci byl přikapán k 240 ml formamidu v míchané 1 000ml reakční baňce a zahříván na lázni o 150 °C. Byla oddestilována frakce 75 až 100 °C obsahující ethanol a dále zahříváno

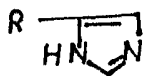
na 170 až 180 °C po dobu 6 hodin. Po ochlazení bylo přidáno 70 g uhličitane draselného v nasyceném vodném roztoku, filtrováno a odpařeno do sucha ve vakuové rotační odparce z vodní lázně, extrahováno bezvodým acetonem, produkt vysrážen acetonovým roztokem kyseliny šťavelové, imidazol-oxalát odfiltrován a promyt acetonem, rozpuštěn v nasyceném vodném roztoku 70 g uhličitane draselného. Tento roztok byl extrahován etherem, extrakt vysušen uhličitane draselným a ether oddestilován. Byl získán imidazol ve formě oleje o teplotě varu 263 °C a hmotnosti 13,2 g (35,3 %).

Příklad 2

K 90 ml n-propanolu v 250ml reakční baňce byl ke dnu přiváděn dusík, do něhož bylo postupně dávkováno 71 g chloru tak, aby teplota reagující směsi nepřestoupila 50 °C. Po zavedení potřebného množství chloru byl dusík přiváděn další hodinu. Roztok po chloraci byl přikapán k 200 ml formamidu v míchané 1 000ml reakční baňce a zahříván na lázni o teplotě 150 °C. Byla oddestilována frakce 85 až 100 °C obsahující n-propanol a dále zahříváno na 16 až 180 °C po dobu 8 hodin. Po ochlazení bylo přidáno 70 g uhličitane draselného v nasyceném vodném roztoku, filtrováno, odpařeno z vodní lázně na vakuové rotační odparce, odparek extrahován bezvodým acetonem a produkt ve formě oxalátu vysrážen acetonovým roztokem kyseliny šťavelové. Byl získáno 35,3 g 4(5)-methylimidazolu ve formě šťavelové soli (41,0 %) s teplotou tání 205 °C.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy imidazolu a 4(5)-methylimidazolu obecného vzorce I



(I)

kde R znamená vodík nebo methyl, vyzna-

čený tím, že se na ethanol nebo n-propanol působí chlorem, na vzniklou směs chloračních produktů se působí formamidem a poté se směs cyklizuje na konečný produkt zahříváním na teplotu 160 až 200 °C po dobu 2 až 8 hodin.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že molární poměr formamidu k chloru používanému při reakci je 1,5 až 6.