



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 21.VI.1963 (P 101 939)

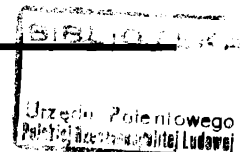
Pierwszeństwo:

Opublikowano: 5.X.1966

Kl. 12p, 9

MKP C 07 d 49/36

UKD



Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G. Bazyleja (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o wzorze ogólnym 1 w którym R oznacza grupę hydroksylową lub merkaptową, R₁ oznacza wodór, grupę metylową, karboksylową lub karboalkoksylową, R₂ oznacza resztę alkilową o najwyżej 10 atomach węgla, resztę alkenylową, o najwyżej 6 atomach węgla, resztę cykloalkilową, o najwyżej 7 atomach węgla, resztę ω,ω -dualkoksylalkilenową, o najwyżej 6 atomach węgla, grupę dwualkiloaminoalkilową, zawierającą łącznie najwyżej 10 atomów węgla, w której obie reszty alkilowe razem z azotem mogą tworzyć pierścień o 5—7 członach, grupę fenylową lub fenyloalkilenową o najwyżej 4 atomach węgla w reszcie alkilenowej, przy czym grupa fenylowa i fenyloalkilenowa mogą mieć jako podstawniki w pierścieniu atom chlorowca, grupę hydroksylową, grupę cyjanową, nitrową, aminową, trójfluorometylową, acetoksyłową, karboksylową lub karboetoksylową, niższą resztę alkilotio lub niższą resztę alkanoilową o najwyżej 4 atomach węgla lub 1—3 niższych reszt alkilowych lub niższych reszt alkoksylowych o najwyżej 4 atomach węgla i R₃ oznacza resztę metylową lub fenylową.

Związki te dotychczas nie były znane. Jak stwierdzono posiadają one wartościowe własności farmakologiczne. Wykazują działanie analgetyczne, uspakajające i odprężające mięśnie oraz przeciwgorączkowe i przeciwzapalne.

2

W związkach o wzorze 1 R₂ oznacza resztę alkilową np. taką jak metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butylową, α -etylopropylową, α -metylobutylową, n-heksylową lub n-oktylową, resztę alkenylową, przede wszystkim alilową, resztę cykloheksylową, lub cykloheptylową, resztę ω,ω -dualkoksylalkilenową, jak np. reszta dwumetyloksyetylową, β,β -dwumetoksyetylową, β,β -dwuetoksyetylową lub γ,γ -dwumetoksypopylową, resztę dwualkiloaminoalkilową, jak np. reszta dwumetyloaminometylową, dwuetyloaminoetylową, β -dwumetyloaminoetylową, β -dwuetyloaminoetylową, γ -dwumetyloaminopropylową lub γ -dwuetyloaminopropylową, jak i np. reszta N- β -pirolidynyloetylową, β -piperydynoetylową lub γ -heksametyloiminoetylową, resztę fenyloalkilenową jak np. reszta benzylową, β -fenyloetylową, γ -fenyloizopropylową lub γ -fenylopropylową, lub resztę fenylową.

Reszty fenyloalkilenowa lub fenylowa mogą mieć jeden z następujących podstawników w pierścieniu: chlorowec, jak fluor, chlor lub brom, grupę hydroksylową, cyjanową, nitrową, aminową, trójfluorometylową, acetoksyłową, karboksylową lub karboetyksylową, następnie resztę alkilotio, zwłaszcza resztę metylotio lub niższą resztę alkanoilową zwłaszcza resztę acetylową.

Według wynalazku nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się polarnym rozpuszczalniku przez reakcję aminy o wzorze R₂—NH₂, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie z formaldehydem

i α -izonitrozoketonem o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a R_1 oznacza grupę metylową lub karboalkoksyłową, przy czym reakcję prowadzi się jednostopniowo i otrzymany związek ewentualnie zmydla i odkarboksylowuje lub najpierw z aminy i formaldehydu uzyskuje się zasadę Schiff'a, którą następnie wprowadza się w reakcję z α -izonitrozoketonem, bądź mieszaninę aminy o wzorze R_2-NH_2 , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, formaldehydu i α -izonitroketonu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie traktuje się reagentem oddającym jon wodosiarczkowy i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę merkaptu ewentualnie zmydla i odkarboksylowuje, bądź też podstawiany izocyjanian o wzorze ogólnym $R_2-N=C=O$, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję z aminoalkanołem o wzorze 3, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, a otrzymany produkt reakcji w którym R oznacza grupę hydroksylową, a R_1 oznacza wodór poddaje utlenieniu.

Reakcje prowadzi się w polarnym rozpuszczalniku jak, na przykład w niższym alkanolu lub acetonitrylu. Formaldehyd wprowadza się w postaci wodnego roztworu lub jako paraformaldehyd.

Jako reagent oddający jon wodorosiarczkowy stosuje się takie związki jak siarkowodór, siarczki metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, zwłaszcza siarczki sodowy, siarczek potasowy, siarczek wapniowy i siarczek amonowy.

Otrzymane wyżej opisanymi sposobami związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę karboalkoksyłową, przeprowadza się w razie życzenia przez zmydlenie grupy karboalkoksyłowej a następnie przez pirolizę otrzymanych 2-hydroksylub 2-merkaptu-4-karboksyimidazoli w związki, o wzorze ogólnym 1 w którym R, R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie zaś R_1 oznacza wodór.

W celu poddania hydrolizie estrów o wzorze ogólnym 1 korzystnie zawiesza się je ewentualnie rozpuszcza w wodnych roztworach wodorotlenków metali alkalicznych. Pirolizę otrzymanych w ten sposób pochodnych 4-karboksyimidazoli można prowadzić przez bezpośrednie ogrzewanie ich do temperatury topnienia lub w obecności wysokowrzących trzeciorzędowych amín, jak np. chinoliny, jako rozcieńczalnika i jako katalizatora metalu np. sproszkowanej miedzi.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę hydroksylową, a R_1 oznacza wodór otrzymuje się przez wprowadzenie w reakcję izocyjanianu, o wzorze ogólnym $R_2-N=C=O$, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie z α -aminoalkanołem, o wzorze ogólnym 3, w którym R_3 posiada wyżej podane znaczenie i następnie poddanie produktu reakcji utlenieniu.

Reakcja izocyjanianu z α -aminoalkanołem zachodzi w obojętnym, bezwodnym, organicznym rozpuszczalniku takim jak np. benzen, toluen, eter metylowy lub czterowodorofuran w temperaturze pokojowej lub w lekko podwyższonej temperaturze. Produkt reakcji poddaje się następnie utlenianiu Oppenauera.

Jako katalizatory w tej reakcji znajdują zastosowanie alkohole glinu na przykład izopropylan glinu.

Jako środki utleniające i (albo) rozpuszczalniki stosuje się mieszaniny obojętnych organicznych rozpuszczalników, takich jak na przykład benzen, toluen lub ksylen z wrzącymi ketonami, zwłaszcza z cykloheksanonem.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 mogą tworzyć sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, takimi jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas β -hydroksyetasulfonowy, kwas octowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoesowy, kwas salicylowy i kwas migdałowy. Część z wytworzonych soli jest rozpuszczalna w wodzie.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek bez ograniczania jego zakresu. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 31,4 g roztworu formaldehydu 38 procentowego i 38,7 g p-anizydyny miesza się w 40 ml etanolu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu $\frac{1}{2}$ godziny. Mieszaninę oziębia się i dodaje jednorazowo 50 g estru izonitrozooctowego w 40 ml etanolu. Mieszanie kontynuuje się w ciągu dalszych 8 godzin ogrzewając do wrzenia pod chłodnicą zwrotną po czym mieszaninę oziębia się i krystaliczny osad odciąga się na lejku Büchnera, przemywa eterem i przekryształizowuje z etanolu lub mieszaniny metanolu i wody (węgiel aktywny). Otrzymuje się I-(p-metoksyfenilo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 188—190°. Wydajność wynosi 70—80%.

W analogiczny sposób wytwarza się

1-(p-chlorofenilo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol o temperaturze topnienia 215—217°,
1-fenilo-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 188—189°,

1-(o-metoksyfenilo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 185—190°,

1-(p-metylofenilo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 200—202°,

1-(3',4',5'-trójmetoksyfenilo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 173—175°,

1-cykloheksylo-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 190—192°,

1-n-butylo-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 99—101°,

1-(β -dwuetyloaminoetylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 79—80°,

1-(p-acetoksyfenilo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 242—244°,

1-(o-chlorobenzilo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 200—202° (rozkład),

1-(p-trójsfluorometylofenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 251—253°,

1-(p-acetylofenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 203—205°,

1-(p-etoksyfenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 185—186°,

1-(p-fluorofenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 206—207°,

1-(p-metylotiofenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 202—205°,

1-(p-cyjanofenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 237—239°,

Chlorowodorek 1-[β-(N-heksametelenoimino)-etylo]-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazolu, o temperaturze topnienia 243—245° (rozkład),

Chlorowodorek 1-[β-(N-pirolidyno)-etylo]-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazolu, o temperaturze topnienia 237—238° (rozkład),

1-(3,4-dwuetylofenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 193—195°,

1-(p-karboetoksyfenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 184—186°,

1-(β,β-dwumetoksyetylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 106—107°,

1-(p-metylofenyloetylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 146—147°,

1-(p-metoksyfenyloetylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 129—130°,

1-cyklopentylo-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 149—151°,

1-allylo-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 125—126°,

1-(m-metylofenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 209—212°,

1-(3',4',5'-trójsmetoksyfenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 263—265°,

1-(m-fluorofenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 185—188°.

Przykład II. 31,4 g roztworu formaldehydu 37 procentowego i 38,7 g p-anizydyny miesza się z 40 ml etanolu i miesza mechanicznie w ciągu 5—10 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się roztwór 50 g estru kwasu izonitrozooctowego w 60 ml etanolu i otrzymaną mieszaninę miesza się dalej w ciągu 8 godzin, ogrzewając do wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Mieszaninę reakcyjną podaje się obróbce jak w przykładzie I, po czym otrzymuje się podobny produkt. Temperatura topnienia 188—190°, wydajność 65%.

W analogiczny sposób otrzymuje się 1-(m-nitrofenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 228—229°.

Przykład III. Mieszaninę 50 g estru kwasu izonitrozooctowego, 31,4 g roztworu formaldehydu 37 procentowego i 38,7 g p-anizydyny w 45 ml etanolu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu wydziela się natychmiast produkt kondensacji, który odciąga się na lejku Büchnera i przekrystalizowuje z mieszaniny etanolu i wody, po czym otrzymuje się produkt podobny do otrzymanego w przykładzie I. Temperatura topnienia 188—190°, wydajność wynosi 75%.

W analogiczny sposób otrzymuje się

1-(p-hydroksyfenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 204° (rozkład),

1-(p-metoksybenzylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 140—141,5°.

Przykład IV. 108 g 1-(p-metoksyfenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazolu rozpuszcza się w 2 200 ml 3n NaOH i ogrzewa w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór traktuje się węglem aktywnym i sączy przez warstwę ziemi okrzemkowej („Speedex”). Przesącz starannie zubożętnia się 5n HCl, osad odciąga na lejku Büchnera i dokładnie przemywa wodą. Wydajność jest ilościowa. Surowy 1-(p-metoksyfenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, topnieje w temperaturze 241—243° (rozkład). Można go przekrystalizować z mieszaniny etanolu i wody lub z butanolu. Topnieje wówczas w temperaturze 252° z rozkładem.

W analogiczny sposób wytwarza się

1-(p-chlorofenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 277° (rozkład),

1-fenylo-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 244—245°,

1-(p-metoksybenzylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 235°,

1-n-butylo-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 198—199°,

1-(p-metylofenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 261°,

1-cykloheksylo-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 210° (rozkład),

1-(β-dwuetyloaminoetylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 202—203° (rozkład),

1-(p-hydroksyfenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 278—279° (rozkład),

1-(o-chlorobenzoylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 243—244° (rozkład),

1-(p-acetylofenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 242—244° (rozkład),

1-(p-etoksyfenylo)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 240—241° (rozkład),

1-(p-fluorofenylo)-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 239—240°,

1-(p-trójkfluorometylofenylo)-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 267—268° (rozkład),

1-(p-metylotiofenylo)-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 247—248° (rozkład),

1-(3,4-dwumetylofenylo)-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 246—248° (rozkład),

1-(β,β-dwumetoksyetylo)-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 195—196° (rozkład),

1-cyklopentylo-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 190—191°,

1-(p-karboksyfenylo)-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 266—267° (rozkład),

1-(m-metylofenylo)-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 215—216° (rozkład)

1-(m-fluorofenylo)-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 220° (rozkład).

Przykład V. 22,2 g 1-(p-metoksyfenylo)-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazolu rozpuszcza się w 200 ml świeżo przedestylowanej chinoliny i dodaje łyżkę sproszkowanej miedzi, po czym mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie odsącza na gorąco. Chinolinę odpędza się w próżni (12 mm Hg), a pozostałość rozpuszcza w chloroformie. Roztwór chloroformowy przemywa się starannie 3n H₂SO₄, a następnie wodą, po czym suszy nad Na₂SO₄. Rozpuszczalnik odpędza się w próżni i pozostałość przekrystalizowuje parę razy z etanolu. Po ostatniej krystalizacji z etanolu otrzymuje się 7,3 g 1-(p-metoksyfenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazolu, w postaci błyszczących igieł, o temperaturze topnienia 195—196°.

W analogiczny sposób otrzymuje się

1-fenylo-2-hydroksy-5-metyloimidazol,

1-(m-niatrofenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 205—208°.

Przykład VI. 5 g 1-(p-chlorofenylo)-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazolu ogrzewa się w kąpeli metalowej 7 minut do temperatury 277°. Występuje silne wydzielanie się CO₂, które następnie szybko zmniejsza się. Produkt w trakcie oziębiania natychmiast krystalizuje. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 3 g 1-(p-chlorofenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazolu, o temperaturze topnienia 185—186°.

W analogiczny sposób otrzymuje się

1-(o-chlorofenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 198—199°,

1-(p-metoksybenzylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 202—203°,

1-n-butylo-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 96—98°,

1-(p-metylofenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 190—192°,

1-cykloheksylo-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 200°.

1-(β-dwuetyloaminoetylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 86—88°,

1-(p-hydroksyfenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol o temperaturze topnienia 282—284° (rozkład),

1-(o-chlorofenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 208—211° (rozkład),

1-(p-acetylofenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 210—212°,

1-(p-etoksyfenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 189—191°,

1-(α-etylopropylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 108—109°,

1-n-oktylo-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 64—65°,

1-(p-fluorofenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 222—224°,

1-(p-trójkfluorometylofenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 209—211°,

1-(p-metylotiofenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 193—195°,

1-(3,4-dwumetylofenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 188—190°,

1-(p-metoksyfenyloetylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 139—140°,

1-(β-p-toliloetylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 149—150°,

1-cyklopentylo-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 169—171°,

1-(p-karboksyfenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 281—283° (rozkład),

1-(β,β-dwumetoksyetylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 95—97°,

1-(m-metylofenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 205—208°,

1-(m-fluorofenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 197—200°.

Przykład VII. 25,5 g chloroaniliny, 18 g wodnego 37 procentowego roztworu formaldehydu i 31,8 g estru izonitrozooctowego kondensuje się jak w przykładzie I. Powstający początkowo 1-(o-chlorofluoro)-2-hydroksy-4-karboetoksy-5-metyloimidazol bezpośrednio zmydla się 3n NaOH w sposób opisany w przykładzie V. Otrzymuje się 19,5 g 1-(o-chlorofenylo)-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazolu. Po przekrystalizowaniu z n-butanolu produkt topnieje w temperaturze 257—258° (rozkład).

W analogiczny sposób otrzymuje się

1-(α-metylobutylo)-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 192—193° (rozkład),

1-(α-etylopropylo)-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 211—212° (rozkład),

1-n-oktylo-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazol, o temperaturze topnienia 192—193° (rozkład),

1-n-butylo-2-hydroksy-4-karboksy-5-fenyloimidazol, o temperaturze topnienia 231—233° (rozkład).

Przykład VIII. 12,75 g m-chloroaniliny i 9,0 g wodnego 37 procentowego roztworu formaldehydu rozpuszcza się w 40 ml etanolu, po czym ogrzewa 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę oziębia się, dodaje 15,9 g estru izonitroacetooctowego w 40 ml etanolu i ogrzewa do wrze-

nia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 8 godzin. Po oziębieniu krystaliczny osad odciąga się na lejku Büchnera, a przesącz odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość zadaje się eterem i wytrącone kryształy odsącza się z pierwszą porcją produktu. Połączone partie kryształów przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się produkt w postaci galarety, który natychmiast zmydla się 3n NaOH i otrzymuje 2,8 g 1-(m-chlorofenylo)-2-hydroksy-4-karboksy-5-metyloimidazolu, o temperaturze topnienia 248° (rozkład). Związek ten odkarboksylowuje się przez ogrzewanie w łaźni ze stopniowego metalu do temperatury 250° w ciągu 3 minut. Po oziębieniu krystaliczny produkt rozpuszcza się w gorącym etanolu i traktuje węglem aktywnym. Po przesączeniu etanolowy roztwór zagęszcza się i otrzymuje 1,4 g 1-(m-chlorofenylo)-2-hydroksy-5-metyloimidazolu, o temperaturze topnienia 187—188°.

Przykład IX. 8,79 g p-anizydyny i 6 g wodnego roztworu formaldehydu rozpuszcza się w 40 ml etanolu. Mieszaninę miesza się w ciągu 10 minut i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia i wlewa do niej jednorazowo roztwór 7,2 g 3-izonitrozo-2-butanonu w 20 ml etanolu. Kontynuuje się mieszanie i ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Po oziębieniu traktuje się mieszaninę węglem aktywnym i odpędza rozpuszczalnik z przesącza w próżni. Pozostający olej (19,3 g) rozpuszcza się w eterze. Krystalizacja występuje spontanicznie w ciągu 1 minuty. Otrzymany produkt odciąga się na lejku Büchnera. Stanowi on mieszaninę dwóch substancji o mieszanej temperaturze topnienia 150—166°. Przez frakcjonowaną krystalizację z benzenu otrzymuje się związek o temperaturze topnienia 178—180°. Z ługów macierzystych można wyosobnić za pomocą przekrystalizowania z etanolu 1-(p-metoksyfenylo)-2-hydroksy-4,5-dwumetyloimidazol o temperaturze topnienia 243—245°.

To badanie przeprowadzono także stosując jako rozpuszczalnik acetonitryl zamiast etanolu.

Przykład X. 10,0 ml wodnego roztworu formaldehydu 37 procentowego i 12,32 g p-anizydyny wprowadza się do 30 ml etanolu. Po 3 minutach tworzy się ciężki osad. Dodaje się wówczas 15,9 g estru izonitrozoocetowego, mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną i przepuszcza silny strumień siarkowodoru w ciągu jednej godziny, po czym reakcję przerywa się i mieszaninę oziębia do temperatury 5°. Po przekrystalizowaniu powstającego osadu z etanolu, następnie z chloroformu i pentanu otrzymuje się 13 g (45%) 1-(p-metoksyfenylo)-2-merkapt-4-karboetoksy-5-metyloimidazolu, o temperaturze topnienia 203—205°.

Przykład XI. 27,8 g 1-(p-metoksyfenylo)-2-merkapt-4-karboetoksy-5-metyloimidazolu ogrzewa się do wrzenia z 500 ml 3n NaOH w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu i przesączeniu przesącz zakwasza się i wytrącony osad odciąga na lejku Büchnera. Po przekrystalizowaniu z dioksanu otrzymuje się 1-(p-metoksyfenylo)-2-merkapt-4-karboksy-5-metyloimidazol z 97 procentową wydajnością. Temperatura topnienia 265° (rozkład).

Przykład XII. 10,70 g 1-(p-metoksyfenylo)-2-merkapt-4-karboksy-5-metyloimidazolu poddaje się pirolizie w sposób opisany w przykładzie VI. Oziębioną pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny etanolu i eteru i otrzymuje 1-(p-metoksyfenylo)-2-merkapt-3-metyloimidazol z 63 procentową wydajnością. Temperatura topnienia 226—230°.

Przykład XIII. a) 7,5 g 2-hydroksypropyl-aminu rozpuszcza się w 75 ml absolutnego benzenu i wkrapla powoli 11,9 g fenyloizocyjanianu w trakcie mieszania. Po zakończeniu dodawania następuje lekkie podniesienie się temperatury i wytrąca się biały krystaliczny osad. Osad ten odciąga się i przemywa benzenem i eterem. Otrzymuje się 1-(N-fenylo-N'-ureido)-propanol-2, o temperaturze topnienia 106—108°.

b) 5 g 1-(N-fenylo-N'-ureido)-propanolu-2- rozpuszcza się w mieszaninie 50,5 ml cykloheksanonu i 500 ml toluenu. 50 ml tej mieszaniny rozpuszczalników oddestylowuje się, a do pozostałości powoli w ciągu pół godziny wkrapla się roztwór 15,8 g izopropylanu glinu w suchym toluenie. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia i rozpuszczalnik odpędza za pomocą destylacji z parą wodną. W kolbie reakcyjnej oddziela się fazę organiczną, którą suszy się i w próżni odparowuje. Jako pozostałość otrzymuje się 22,1 g oleju. Przechodzącą w destylacji z parą wodną wodą ekstrahuje się chloroformem, otrzymany wyciąg przemywa kwasem, suszy i odparowuje.

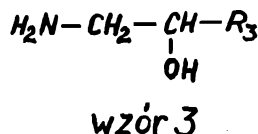
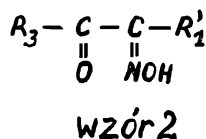
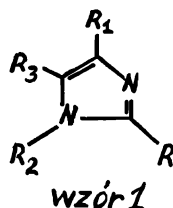
Pozostającą w kolbie reakcyjnej fazę wodną zakwasza się 3n kwasem siarkowym i starannie chloroformem ekstrahuje. Przy tym powstaje emulsja, którą odsącza się. Połączone wyciągi chloroformowe przemywa się rozcieńczonym roztworem węgla sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i w próżni odparowuje. Otrzymuje się 2,5 g czerwonej pozostałości, która po traktowaniu eterem natychmiast krystalizuje. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 1-fenylo-2-hydroksy-5-metyloimidazol, który topnieje w temperaturze 215—216°.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu, o wzorze ogólnym I, w którym R oznacza grupę hydroksylową lub merkapt- R_1 oznacza wodór, grupę metylową, karboksylową lub karboalkoksylową, R_2 oznacza resztę alkilową o najwyżej 10 atomach węgla, resztę alkenylową o najwyżej 6 atomach węgla, resztę cykloalkilową, o najwyżej 7 atomach węgla, resztę ω,ω -dwualkoksyalikilenową o najwyżej 6 atomach węgla, grupę dwualkiloaminoalkilową zawierającą razem najwyżej 10 atomów węgla przy czym obie reszty alkilowe mogą tworzyć ewentualnie podstawiony pierścień 1-pirolidynylowy, 1-piperydynowy lub 1-sześciometyleniminowy, dalej grupę fenyłową lub fenyloalkilenową, o najwyżej 4 atomach węgla w reszcie alkilowej, przy czym grupa fenyłowa i grupa fenyloalkilenowa mogą posiadać jako podstawniki pierścienia atom chlorowca, grupę hydroksylową, cyja-

nową, nitrową, trójfluorometylową, acetoksylową, karboksylową lub karboetoksylową, niższą resztę alkilową lub niższą resztę alkanoilową o najwyżej 4 atomach węgla lub 1—3 niższych reszt alkilowych lub niższych reszt alkoksylowych o najwyżej 4 atomach węgla, R_3 oznacza resztę metylową lub fenyłową **znamienny tym**, że formaldehyd i pierwszorzędową aminę, o wzorze ogólnym $R_2 - NH_2$, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję w rozpuszczalniku polarnym z α -izonitrozoketonem o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza resztę metylową lub karboalkoksylową, a R_3 ma wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję prowadzi jednostopniowo, lub najpierw z pierwszorzędową aminą $R_2 - NH_2$ i formaldehydu wytwarza się zasadę Schiffa, następnie zasadę tę wprowadza się w reakcję z α -izoni-

trozoketonem, a otrzymany związek w którym R oznacza grupę hydroksylową ewentualnie zmydla się i odkarboksylowuje bądź mieszaninę formaldehydu, pierwszorzędowej aminy o wzorze ogólnym $R_2 - NH_2$ i α -izonitrozoketonu, o wzorze ogólnym 2, przy czym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. traktuje się reagentem oddającym jon wodorosiarczkowy i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 w którym R oznacza grupę merkaptu ewentualnie zmydla i odkarboksylowuje, bądź też podstawiony izocyjanian, o wzorze ogólnym $R_2 - N = C = O$, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję z α -aminoalkanołem, o wzorze ogólnym 3 w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie i otrzymany produkt reakcji w której R oznacza grupę hydroksylową, a R_1 oznacza wodór poddaje utlenieniu.



Dokonano trzech poprawek

