

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU ŌSVĚDČENÍ

262056
(11) (B1)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 233/58

[22] Přihlášeno 06 04 87

[21] [PV 2444-87.D]

[40] Zveřejněno 15 07 88

[45] Vydáno 15 05 89

[75]

Autor vynálezu

PICHLER JIŘÍ, BRNO, LICHNOVSKÁ MARCELA, KOPŘIVNICE

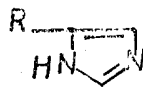
[54] Způsob přípravy imidazolu a 4(5)-methylimidazolu

1

2

Řešení se týká způsobu přípravy imidazolu a 4(5)-methylimidazolu reakcí formamidu s 1,2-dichlordiethyletherem nebo 1,2-dichlordi-n-propyletherem a cyklizací vzniklého meziprojektu. Připravované látky slouží jako surovina pro syntézu látek 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, známý též pod triviálním názvem glyoxalin, se připravuje působením amoniaku na glyoxal, který se získá oxidací ethanolu kyselinou dusičnou za teploty kolem 20 °C. Tato metoda je spojena s první přípravou dané látky [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.

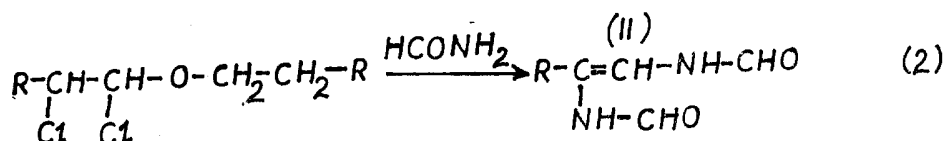
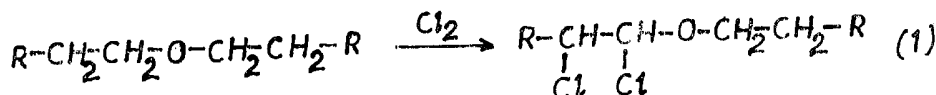
4(5)-methylimidazol, nazývaný též methylglyoxalin, byl připraven zahříváním aminoacetonu s rhodanidem draselným v kyselém prostředí a následujícím oxidačním odbouráním thiolové skupiny zahříváním se zředěnou kyselinou dusičnou [Gabriel S.: Ber. **28**, 2197, 1893; Marchwald W.: Ber. **25**, 2361, 1892]. Avšak od počátku století [Windaus A.: Ber. **38**, 1161, 1905], dosud [Ježo I.: Chem. zvesti **17**, 126, 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. Také zde je výhodná přítomnost formaldehydu, která zvyšuje výtěžek produktu [Ježo I.: Chem. zvesti **17**, 865, 1963].

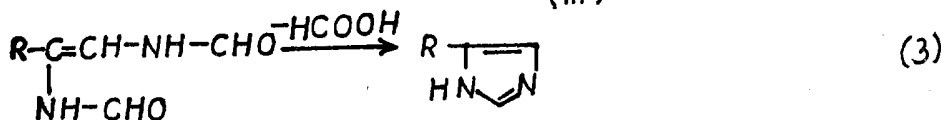
Syntetické způsoby přípravy methylglyoxalinu vycházejí z acetonu, z něhož se chlorací získá chloraceton dále reagující v alkoholickém prostředí s octanem draselným na acetol. Ten dále s amoniakálním roztokem chloridu měďnatého vytváří methylglyoxalin kondenzací vznikajícího methylglyoxalu s amoniakem a formaldehydem [Madelung W.: Ber. **65**, 940, 1932]. Výtěžek nepřevyšuje 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 tedy třeba jej použít v množství 2 molů na mol chloracetonu.

Nyní bylo zjištěno, že imidazol i 4(5)-methylimidazol je možno připravit reakcí 1,2-dichlordiethyletheru nebo 1,2-dichlordi-n-propyletheru (II) s formamidem a následující termickou cyklizací meziproductu (III), podle rovnice 2 a 3. Přitom je výhodné připravit chlorované ethery přímou chlorací odpovídajícího etheru za teploty 20 až 45 °C podle rovnice 1.



(III)



(I)

R znamená vodík nebo methyl.

Výhodné u tohoto způsobu přípravy je to, že lze vycházet ze snadno dostupných 1,2-dichloretherů, které jsou prvními izolovatelnými produkty chlorace příslušných, též snadno dostupných etherů při chloraci nad 20 °C (Normand H.: Compt. Rend. **226**, 186, 1948). Další výhodou je jednoduché provedení syntézy bez nutnosti izolace meziproductů, a to s dobrými výtěžky.

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

150 ml 1,2-dichlordiethyletheru bylo postupně přidáno k 300 ml formamidu v 1 000 mililitrové baňce opatřené mícháním a zpětným chladičem. Směs byla vyhřívána na lázni o teplotě 150 °C. Po zahájení reakce počala směs vřít při 80 °C. Byl odebrán destilát obsahující jako hlavní složku ethanol a směs dále za míchání zahřívána na 180 °C po 6 hodin. Poté byla směs ochlazena a přidáno 70 g uhličitanu draselného v nasyceném vodném roztoku, zfiltrováno a roztok odpařen do sucha v rotační vakuové odparce z vodní lázně. Odparek byl extrahován bezvodým acetonem, extrakt zfiltrován a rozpouštědlo vakuově oddestilováno. Překrystalová-

ním z acetonu bylo získáno 35 g (49 %) imidazolu o teplotě tání 88 °C.

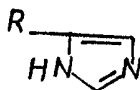
Příklad 2

150 ml 1,2-dichlordi-n-propyletheru bylo přidáno k 250 ml formamidu. Směs byla vyhřívána na lázni o teplotě 150 °C za míchání pod zpětným chladičem. Po zahájení reakce vystoupila teplota reagující směsi na 100 °C. Byla odebrána frakce obsahující převážně propanol. Dalších 8 hodin byla směs za míchání zahřívána na 180 °C. Poté byla směs ochlazena a přidáno 70 g uhličitanu draselného v nasyceném vodném roztoku. Po filtraci byl roztok odpařen z vodní lázně na vakuové rotační odparce. Odparek byl extrahován bezvodým acetonem. K extraktu byla přidána kyselina šťavelová v roztoku bezvodého acetonu. Po zahuštění se vytvořily krystaly 4(5)-methylimidazoloxalátu, které byly odfiltrovány, promyty bezvodým acetonem. Bylo získáno 35,2 g (49 %) produktu o teplotě tání 206 °C. Převedením na píkát a rekrystalizací z vody vznikly krystaly o teplotě tání 160 °C.

1,7 g takto připraveného 4(5)-methylimidazoloxalátu bylo rozpuštěno ve vodě a přidáno 1,4 g bezvodého uhličitanu draselného. Byla provedena extrakce etherem, extrakt vysušen uhličitanem draselným, ether oddestilován a tak získán olejový 4(5)-methylimidazol o teplotě varu 263 °C. Olej měl po ztuhnutí teplotu tání 56 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



(I)

kde R znamená vodík nebo methyl, vyzna-

čený tím, že na 1,2-dichlordiethylether nebo 1,2-dichlordi-n-propylether se působí formamidem a vzniklý meziproduct se po odstranění ethanolu nebo propanolu bez izolace cyklizuje na konečný produkt zahříváním na teplotu 160 až 200 °C po dobu 2 až 8 hodin za odštěpení kyseliny mravenčí.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že molární přebytek formamidu k chlorovanému etheru je dán poměrem 4 až 12.