



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 20.X.1966 (P 116 988)

Pierwszeństwo: 21.X.1965 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 20.I.1971

Kl. 12 p, 9

MKP C 07 d, 49/36

UKD

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksyalikilową- jednokarbocykliczną grupę aryłową, niższą jednokarbocykliczną grupę aralkilową, grupę pirydolową, jednokarbocykliczną grupę aryłową jedno, dwu albo trój- podstawioną niezależnie od siebie niższymi grupami alkilowymi, niższymi grupami alkoksylowymi, atomami chlorowca albo grupami trójfluorometyłowymi, R_2 oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową i R_3 oznacza atom wodoru, jednokarbocykliczną grupę aryłową jedno-, dwu- lub trój- podstawioną niezależnie od siebie niższymi grupami alkilowymi, niższymi grupami alkoksylowymi, grupami trójfluorometyłowymi albo atomami chlorowca albo w przypadku kiedy R_1 oznacza grupę pirydolową, to R_3 może także oznaczać niższą grupę alkilową. Związki te oraz ich odmiany tautomeryczne są dotychczas nieznane.

W związkach o wzorze ogólnym 1 R_2 może oznaczać oprócz atomu wodoru, również grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, II-rzęd. butylową, izobutyłową, albo grupę III-rzęd. butylową.

R_1 może oznaczać tak jak to podano wyżej dla R_2 grupę alkilową, dalej grupę metoksymetylową, etoksymetylową, metoksyetylową, etoksyetylową, metoksypropylową albo etoksypropylową, dalej grupę 2-, 3- albo 4-pirydyłową, dalej grupę feny-

2

lową niepodstawioną albo jedno, dwu albo trój- podstawioną rodnikiem metylowym, etylowym, metoksyłowym, etoksyłowym, atomem fluoru, chloru, bromu, jodu, rodnikiem trójfluorometylowym, to znaczy może oznaczać grupę o-, m-, p-tolilową, grupę 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, albo 3,5 ksyliłową, grupę o-, m- albo p-metoksyfenylową albo też etoksyfenylową, grupę o-, m- albo p-fluoro-, chloro-, bromo- albo jodofenylową, grupę 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-dwuchloro- albo dwufluorofenylową, grupę 2-metylo-4-fluorofenylową-, 2-metylo-4-chlorofenylową, 2-chloro-4-metylofenylową, grupę o-, m- albo p-trójfluorometylową, grupę 2-chloro-3-trójfluorometylową, 2-chloro-4-trójfluorometylową albo 3-trójfluorometylo-4-chlorofenylową.

R_3 oprócz wyżej podanych podstawionych grup fenyłowych może także oznaczać grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, II-rzęd. butylową, izobutyłową, albo III-rzęd. butylową w przypadku, kiedy R_1 jest grupą pirydolową.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, albo jego odmiany tautomeryczne, w którym to wzorze R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, a $C = X$ oznacza grupę karbonyłową albo grupę funkcyjną, którą można przekształcić przez hydrolizę albo przez utlenianie w grupę karbonyłową, ogrzewa się w roztworze, ogrzewaniu można także poddać powyższy związek wytworzony in situ, przy czym

zamknięcie pierścienia w celu otrzymania pochodnej imidazolu prowadzi się bez wyosobniania produktu pośredniego. Związek o wzorze 2 można otrzymać poddając reakcji aminę o ogólnym wzorze R_1-NH_2 , w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie z izotiocyanianem o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 , R_3 i $C = X$ mają znaczenie wyżej podane lub jego odmianami tautomerycznymi. Reakcję tę prowadzi się w odpowiednich rozpuszczalnikach, zwłaszcza w niższych alkanolach, zasadach na przykład w izopropanolu albo w pirydynie, początkowo oziębiając.

Inny sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 2 polega na tym, że izotiocyanian o ogólnym wzorze $R_1-N=C=S$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym R_2 , R_3 i $C = X$ mają wyżej podane znaczenie lub jego odmianami tautomerycznymi. Warunki reakcji są podobne do warunków podanych w pierwszym sposobie.

W przypadku, gdy $C = X$ oznacza grupę karbonylową, zamknięcie pierścienia w celu otrzymania związków o ogólnym wzorze 1 można bezpośrednio przeprowadzić przez ogrzewanie roztworu reakcyjnego. W innych przypadkach, gdy $C = X$ oznacza chronioną grupę karbonylową, na przykład w postaci acetalu albo ketalu, zwłaszcza dwuetyloacetalu albo 1,2- albo 1,3-glikoloketalu, grupę ochronną odszczepia się hydrolitycznie w czasie procesu, na przykład przez dodanie do mieszaniny reakcyjnej kwasu, zwłaszcza kwasu mineralnego. Przez ogrzanie mieszaniny reakcyjnej do temperatury 50–150°C, przeważnie do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną można przyspieszyć nie tylko hydrolizę grup ochronnych, ale jednocześnie zamknięcie pierścienia, co prowadzi do otrzymania produktów końcowych o ogólnym wzorze 1.

W związku o wzorze 2 grupa $C = X$ może występować także w postaci drugorzędowej grupy alkoholowej ($-CHOH-$), która w warunkach utleniania metodą Oppenauera, tj. przez potraktowanie ketonem takim jak aceton lub cykloheksanon, w obecności alkoholanu glinowego, takiego jak izopropylan glinowy lub III-rzęd. butanolan glinowy utlenia się na grupę karbonylową, przy czym powstaje związek o wzorze 2, w którym X oznacza atom tlenu. Ten pośredni związek karbonylowy w warunkach reakcji ulega cyklizacji na związek o wzorze ogólnym 1.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że aminę o wzorze R_1-NH_2 , w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i formaldehyd poddaje się reakcji z α -izonitrozoketonem o ogólnym wzorze 5, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie lub z jego odmianami tautomerycznymi i mieszaninę reakcyjną traktuje się odczynnikiem, który oddaje jony wodorosiarczkowe.

Reakcję prowadzi się korzystnie w rozpuszczalnikach polarnych, jak na przykład w niższych alkanolach, czy w acetonitrylu. Formaldehyd dodaje się korzystnie w postaci roztworu wodnego albo paraformaldehydu. Wszystkie trzy składniki albo miesza się jednocześnie, albo dodaje się najpierw

aminę pierwszorzędową i formaldehyd do przygotowanego środowiska reakcyjnego. Jako odczynnik oddający jony wodorosiarczkowe można stosować siarkowodór, siarczki metali alkalicznych i siarczki metali ziem alkalicznych albo wodorosiarczki metali alkalicznych i wodorosiarczki metali ziem alkalicznych, przede wszystkim siarceki sodowy, siarceki potasowy, siarceki wapniowy i siarceki amonowy albo wodorotlenek sodowy, potasowy, wapniowy i amonowy.

Inna odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, a R_2 oznacza atom wodoru polega na dekarboksylacji związku o ogólnym wzorze 6, w którym R_1 i R_3 mają wyżej podane znaczenie lub jego odmian tautomerycznych.

Dekarboksylację związków o ogólnym wzorze 6 można przeprowadzić drogą pirolizy, to jest przez ogrzewanie do temperatury topnienia związku albo także przy użyciu wysokowrzących trzeciorzędowych amin, jak na przykład chinoliny, i katalizatorów metalicznych, na przykład sproszkowanej miedzi.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 tworzą częściowo rozpuszczalne w wodzie sole z kwasami nieorganicznymi i organicznymi, jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas β -hydroksyetasanosulfonowy, kwas octowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoesowy, kwas salicylowy i kwas migdałowy.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 posiadają właściwości przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwgorączkowe. Mogą być one stosowane jako leki doustnie, doodbytniczo albo pozajelitowo.

Postacie jednostkowe dawkowania do stosowania doustnego zawierają jako substancję czynną 1–90% związku o wzorze ogólnym 1. Do ich wytwarzania w postaci tabletek albo drażetek łączy się substancję czynną na przykład ze stałymi, sproszkowanymi nośnikami, jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit i skrobie, jak: skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana albo amylopektyna, dalej proszek z blaszeńca albo proszek z miazgi owoców cytrusowych, pochodne celulozy albo żelatyna, ewentualnie z dodatkiem środków ułatwiających połykanie, takich jak stearynian magnezowy albo stearynian wapniowy albo poliglikole etylenowe (Carbowaxen) o odpowiednich ciężarach cząsteczkowych. Otrzymane rdzenie drażetek powleka się na przykład stężonym roztworem cukru, który może jeszcze zawierać na przykład gumę arabską, tak i/ albo dwutlenek tytanu albo lakierem rozpuszczalnym w lotnych organicznych rozpuszczalnikach albo w mieszaninach rozpuszczalników. Poza tym można dodawać do powłok barwniki, na przykład w celu oznaczenia różnych dawek substancji czynnej.

Jako jednostkowe postacie dawkowania do stosowania doodbytniczego wchodzi w rachubę czopki, które składają się z połączenia substancji czynnej z obojętną podstawą tłuszczową, albo także czopki żelatynowe, które są kombinacją substancji czynnej albo jej odpowiedniej soli z poligliko-

lami etylenowymi o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym.

Ampułki do stosowania pozajelitowego, zwłaszcza do podawania domięśniowego, zawierają korzystnie rozpuszczalną w wodzie sól substancji czynnej w stężeniu zwłaszcza 0,5–5% ewentualnie łącznie z odpowiednimi stabilizatorami i substancjami buforowymi w roztworze wodnym.

Przytoczone przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jednak jego zakresu. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 12,24 g (0,08 mola) izotiocyanianu p-fluorofenyłu dodaje się do ochłodzonego roztworu (10,64 g (0,08 mola) dwuetylowego acetalu aldehydu aminooctowego w 64 ml izopropanolu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu pół godziny, po czym ochładza i dodaje 64 ml stężonego kwasu solnego i mieszaninę jeszcze raz ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Przy ochładzaniu mieszaniny następuje krystalizacja. Surowy produkt traktuje się węglem aktywnym w 200 ml metanolu. Roztwór metanolowy odparowuje się do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje się dwukrotnie z etanolu, przy czym otrzymuje się 1-(4-fluorofenylo)-2-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 205–207°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące produkty:

a) 1-(3-trójjfluorometylofenylo)-2-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 155–158°C;

b) 1-fenylo-2-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 178–180°C.

Przykład II. 7,02 g (0,06 mola) 1-amino-2,2-etylenodwuoksypropenu w 24 ml izopropanolu dodaje się powoli do roztworu 8,16 g pirydyno-2-izotiocyanianu (opisanego przez A.E.S. Fairfielda i D. A. Peaka, J. Chem. Soc. 1955, 796) w 24 ml izopropanolu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu pół godziny, po czym ochładza lodem i dodaje 12 ml, 9,9 n etanolowego roztworu kwasu solnego i mieszając mieszaninę reakcyjną ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny, przy czym następuje krystalizacja. Po odsączeniu produktu (chlorowodorek) przeprowadza się go w stan zawiesiny w 30 ml wody. Przez dodanie nasyconego roztworu sodu doprowadza się pH zawiesiny do wartości 9 i zawiesinę ekstrahuje trzykrotnie każdorazowo 60 ml chloroformu. Ekstrakty chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza do sucha. 100 ml wolnej zasady w roztworze metanolowym traktuje się węglem aktywnym i potem zagęszcza do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się dwukrotnie z izopropanolu i otrzymuje 1-(2-pirydylo)-5-metylo-2-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 185–187°C.

Przykład III. A) Roztwór 27,0 g (0,2 mola) acetalu dwuetylowego aldehydu aminooctowego w 50 ml chloroformu dodaje się po kropli do mieszaniny składającej się z 25,0 g (0,217 mola) tiosfengu, 30,0 g węgla wapniowego, 70 ml wody i 20 ml chloroformu, przy czym temperaturę utrzymuje się poniżej 10°C za pomocą kąpieli z lodu i soli

kuchennej i całość miesza dokładnie za pomocą mieszadła vibracyjnego. Po skończeniu dodawania mieszaniny całość miesza się dalej w ciągu 3 godzin w temperaturze 35–40°C. Sól oddziela się przez odsączenie. Warstwę chloroformową oddziela się, a warstwę wodną doprowadza nasycenym roztworem węglanu sodowego do wartości pH 8–9, po czym ekstrahuje się ją trzykrotnie każdorazowo 200 ml chloroformu. Połączone wyciągi chloroformowe przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza pod próżnią do małej objętości. Izotiocyanian acetalu dwuetylowego aldehydu aminooctowego destyluje się w temperaturze 101–103°C (10 mm Hg) por. A.P.T. Easson i Fl. Pyman, J. Chem. Soc. 1932, 1806).

B) Roztwór 10,0 g (0,0575 mola) izotiocyanianu acetalu dwuetylowego aldehydu aminooctowego w 25 ml izopropanolu dodaje się po kropli do ochłodzonego lodem roztworu 7,36 g (0,0575 mola) p-chloroaniliny w 25 ml izopropanolu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu pół godziny, potem ochładza, dodaje 4,8 ml stężonego kwasu solnego i całość ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Produkt krystalizuje po ochłodzeniu. Rozpuszcza się go w gorącym metanolu. Roztwór metanolowy traktuje węglem aktywnym i odparowuje do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się dwukrotnie z izopropanolu i otrzymuje 1-(4-chlorofenylo)-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 222–224°C.

W podobny sposób otrzymuje się następujące produkty:

a) 1-(3,4-dwuchlorofenylo)-2-merkaptomidazol, temperatura topnienia 239–242°C, z rozkładem;

b) 1-(4-metoksyfenylo)-2-merkaptomidazol, temperatura topnienia 215–218°C, z rozkładem;

c) 1-(3-pirydylo)-2-merkaptomidazol, temperatura topnienia 248–250°C, z rozkładem;

d) 1-(2,3-dwumetylofenylo)-2-merkaptomidazol, temperatura topnienia 265–268°C, z rozkładem;

e) 1-(2,4-dwufluorofenylo)-2-merkaptomidazol, temperatura topnienia 212–214°C;

f) 1-(4-trójjfluorometylofenylo)-2-merkaptomidazol, temperatura topnienia 196–198°C;

g) 1-(2,6-dwumetylofenylo)-2-merkaptomidazol, temperatura topnienia 301–306°C z rozkładem;

h) 1-(2-fluorofenylo)-2-merkaptomidazol temperatura topnienia 187–190°C;

i) 1-(2-chloro-5-trójjfluorometylofenylo)-2-merkaptomidazol, temperatura topnienia 204–206°C;

j) 1-(2,6-dwuchlorofenylo)-2-merkaptomidazol, temperatura topnienia 302–305°C z rozkładem;

k) 1-(4-bromofenylo)-2-merkaptomidazol, temperatura topnienia 244–248°C;

l) 1-(4-fluoro-2-metylofenylo)-2-merkaptomidazol, temperatura topnienia 216–218°C;

m) 1-(4-jodofenylo)-2-merkaptomidazol, temperatura topnienia 249–251°C z rozkładem.

Przykład IV. Roztwór 10,64 g (0,08 mola) acetalu etylowego aldehydu aminooctowego w 30 ml izopropanolu dodaje się powoli do ochłodzonego lodem roztworu 12,24 g (0,08 mola) izotiocyanianu 3-fluoro-fenyłu w 30 ml izopropanolu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu pół godziny, następnie ochładza,

dodaje 6,4 ml stężonego kwasu solnego i całość ogrzewa do wrzenia raz jeszcze w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Produkt krystalizuje przy ochładzaniu. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z izopropanolu otrzymuje się 1-(3-fluorofenilo)-2-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 159—162°C.

Przykład V. A) 3-pirydyloizotiocyanian (opisany przez A.E.S. Fairfull i D.A. Peak, J. Chem. Soc. 1955, 796) wytwarza się w następujący sposób: 25,0 g (0,217 mola) tiofosgeny ochładzając i mieszając za pomocą mieszadła wiracyjnego dodaje się po kropli do mieszaniny składającej się z 20,42 g (0,217 mola) 3-aminopirydyny, 50,0 g węgla wapniowego, 100 ml chloroformu i 100 ml wody. Po zakończeniu dodawania, mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 3 godzin w temperaturze 35—40°C. Sól oddziela się od mieszaniny reakcyjnej przez odsączenie. Warstwę chloroformową oddziela się i warstwę wodną ekstrahuje się trzykrotnie każdorazowo 200 ml chloroformu. Połączone wyciągi chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość destyluje się i otrzymuje 3-pirydyloizotiocyanian o temperaturze wrzenia 108—109°C (9 mm Hg).

B) 1,17 g (0,01 mola) 1-amino-2,2-etylenodwuoxypropanu w 4 ml izopropanolu dodaje się po kropli do ochłodzonego roztworu 3-pirydyloizotiocyanianu w 4 ml izopropanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu pół godziny, potem ochładza, dodaje 2,0 ml 9,9 n alkoholowego roztworu kwasu solnego i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną. Przy ochładzaniu krystalizuje chlorowodorek. Oddziela się go i rozpuszcza w 10 ml wody. Roztwór doprowadza się do odczynu alkalicznego (pH = 8—9) za pomocą nasyczonego roztworu sody, a wytrącony osad odsącza. Po przekrystalizowaniu produktu z izopropanolu otrzymuje się 1-(3-pirydylo)-5-metylo-2-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 225—227°C.

Przykład VI. 12,1 g (0,06 mola) chlorowodoru 4-metoksy- α -aminoacetofenonu dodaje się do ochłodzonego lodem roztworu 4,4 g (0,05 mola) metyloizotiocyanianu w 60 ml izopropanolu. Następnie dodaje się 5,04 g (0,06 mola) kwaśnego węgla sodowego i mieszaninę reakcyjną miesza, najpierw w temperaturze pokojowej w ciągu godziny, potem do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Mieszaninę odparowuje się do sucha, a pozostałość rozpuszcza w 25 ml wody i 25 ml chloroformu. Warstwę chloroformową oddziela się, a warstwę wodną ekstrahuje trzykrotnie każdorazowo 50 ml chloroformu. Połączone wyciągi chloroformowe przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Surowy produkt przekrystalizowuje się z 40 ml izopropanolu i otrzymuje się produkt zabarwiony. Dodatkowe dwukrotne przekrystalizowanie z izopropanolu daje 1-metylo-5-(4-metoksyfenilo)-2-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 197—198°C.

W podobny sposób otrzymuje się 1-metylo-5-(4-

-fluorofenilo)-2-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 194—195°C.

Przykład VII. 12,36 g (0,06 mola) chlorowodoru 4-chloro- α -aminoacetofenonu dodaje się do ochłodzonego lodem roztworu 4,38 g (0,06 mola) metyloizotiocyanianu w 60 ml bezwodnej pirydyny. Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i w ciągu dalszych 20 godzin utrzymuje się temperaturę 80°C. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i pozostałość rozpuszcza w 25 ml wody i 50 ml chloroformu, przy czym wartość pH doprowadza się do 8 za pomocą nasyczonego roztworu węgla sodowego. Warstwę chloroformową oddziela się, a fazę wodną ekstrahuje trzykrotnie chloroformem. Połączone ekstrakty chloroformowe przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Surowy produkt przekrystalizowuje się dwukrotnie z octanu etylu i otrzymuje 1-metylo-5-(4-chlorofenilo)-2-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 246—248°C z rozkładem.

W podobny sposób otrzymuje się 1-metylo-5-(3-trófluorometylofenilo)-2-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 174—176°C.

Wytwarzanie chlorowodoru 3-trófluorometylo- α -aminoacetofenonu, który stosuje się jako substancję wyjściową odbywa się analogicznie do wytwarzania p-izomeru opisanego przez W.T. Caldwell i G.C. Schweiker, J. Am. Chem. Soc. 75 (1953) 2884. Chlorowodorek po przekrystalizowaniu z izopropanolu ma temperaturę topnienia 231—232°C z rozkładem.

Przykład VIII. 8,0 g chlorowodoru 4-metylo- α -aminopropiofenonu (wytworzonego jak to opisał Ueda, C.A. 54, 5576 b) dodaje się do ochłodzonego lodem roztworu 2,94 g metyloizotiocyanianu w 50 ml bezwodnej pirydyny. Mieszaninę miesza się w ciągu godziny w temperaturze pokojowej i potem utrzymuje w ciągu 2 godzin w temperaturze 80°C. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przeprowadza w stan zawiesiny w 100 ml wody, przy czym pH doprowadza się do wartości 8,5 za pomocą nasyczonego roztworu węgla sodowego i produkt ekstrahuje trzykrotnie każdorazowo 150 ml chloroformu. Połączone wyciągi chloroformowe przemywa trzykrotnie każdorazowo 150 ml wody, suszy nad siarczanem magnezowym i zagęszcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Żółta pozostałość po przemyciu małą ilością octanu etylu daje bezbarwne kryształy 1,4-dwumetylo-5-(4-tolilo)-2-merkaptomidazolu o temperaturze topnienia 295—297°C.

W analogiczny sposób otrzymano 1,4-dwumetylo-5-(4-metoksyfenilo)-2-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 249—252°C.

Przykład IX. 15,05 g (0,07 mola) chlorowodoru 4-metoksy- α -aminopropiofenonu dodaje się do ochłodzonego roztworu 5,11 g (0,07 mola) metyloizotiocyanianu w 70 ml izopropanolu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu godziny w temperaturze pokojowej, potem ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin i wreszcie odparowuje do sucha. Pozostałość rozpusz-

cza się w 125 ml wody i 125 ml chloroformu. Warstwę chloroformową oddziela się, a warstwę wodną ekstrahuje dwukrotnie chloroformem. Połączone wyciągi chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Surowy produkt traktuje w roztworze metanolem węglem aktywnym i znowu zagęszcza do sucha. Przez przekrystalizowanie z 20 ml izopropanolu otrzymuje się produkt krystaliczny, który posiada następujące właściwości: w temperaturze 82°C stwierdza się tworzenie się gazu, powstała przy tym roztopiona substancja zestala się natychmiast ponownie. Temperatura topnienia wynosi 249–250°C. Analiza elementarna, widmo rezonansu magnetyczno-jądrowego i widmo w nadfiolecie, jak również chromatografia cienkowarstwowa wskazują, że jest to mieszanina. Substancję tę ogrzewano w temperaturze 200°C w ciągu 15 minut i potem przekrystalizowano dwukrotnie z absolutnego etanolu, przy czym otrzymano 1,4-dwumetylo-5-(4-metoksyfenylo)-2-merkaptomidazol.

Przykład X. 5,0 g chlorowodorku 4-fluoroaminopropiofenonu dodaje się porcjami mieszając do mieszaniny 2,0 g metyloizotiocyanianu i 3,4 g sproszkowanego węgla potasowego w 50 ml izopropanolu. Po zakończonej czynności miesza się jeszcze w ciągu pół godziny w temperaturze pokojowej i następnie w ciągu 3 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną wylewa się do 500 ml wody, wytrącony osad odsącza się i przemywa dokładnie wodą. Przez przekrystalizowanie z octanu etylu otrzymuje się białe igły o temperaturze topnienia 260–263°C. Wielokrotne przekrystalizowanie z octanu etylu daje 1,4-dwumetylo-5-(4-fluorofenylo)-2-merkaptomidazol w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 260–261°C.

Przykład XI. 8,5 ml 37% wodnego roztworu formaldehydu, 5,0 g metyloaminy i 19,7 g α -izonitrozo-4-chloropropiofenonu (wytworzonego metodą B.L. Zenitz'a i W.H. Hartung'a, J. Org. Chem. 11 (1946) 444, temperatura topnienia 117–118°C) rozpuszcza się w 150 ml etanolu. Do roztworu wprowadza się gazowy siarkowódór i ogrzewa całość pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Następnie roztwór reakcyjny ochładza się do temperatury 5°C. Wytrącony osad odsącza się i przekrystalizowuje z wodnego sulfotlenku metylu. Otrzymuje się 1,4-dwumetylo-5-(4-chlorofenylo)-2-merkaptomidazol w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 309–311°C z rozkładem. (Temperaturę topnienia oznaczono w próżni).

Przykład XII. A) 8,5 ml 37% wodnego roztworu formaldehydu, 4,30 g metyloaminy i 24,1 g α -izonitrozo-4-chlorobenzoilooctanu etylu (wytworzonego według A. Wahl i J. Rolland, Ann. Chim. [10], 10 (1928), 5, temperatura topnienia 122–125°C), rozpuszcza się w 200 ml etanolu po czym doprowadza do roztworu gazowy siarkowódór. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, potem ochładza i rozpuszczalnik usuwa pod próżnią. Do surowej pozostałości dodaje się 500 ml 3 n roztworu wodorotlenku sodowego i mieszaninę ogrzewa do wrze-

nia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym ochładza i przesącza. Przesącz zakwasza się dokładnie (czerwień kongo) i wodną zawiesinę zagęszcza pod próżnią w temperaturze 50°C. Przy ochładzaniu krystalizuje 1-metylo-4-karboksy-5-(4-chlorofenylo)-2-merkaptomidazol, który odsącza się, przemywa małą ilością wody i suszy pod wysoką próżnią w temperaturze 100°C.

B) Otrzymaną substancję ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin z 30 ml chinoliny w obecności sproszkowanej miedzi w ilości katalitycznej. Po ochłodzeniu mieszaninę przesącza się i roztwarza w 150 ml chloroformu. Roztwór ten ekstrahuje się pięciokrotnie stosując każdorazowo 50 ml 1 n roztworu wodorotlenku sodowego. Połączone fazy wodne przemywa się eterem i ochładzając zakwasza 3 n kwasem solnym. Wytrącony osad odsącza się i przekrystalizowuje dwukrotnie z octanu etylu, przy czym otrzymuje się 1-metylo-5-(4-chlorofenylo)-2-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 246–248°C z rozkładem.

Przykład XIII. A) Roztwór 7,3 g (0,1 mola) izotiocyanianu metylu w 25 ml benzenu dodaje się po kropli do ochłodzonego lodem roztworu 17,2 g (0,1 mola) 2-amino-1-p-chlorofenyloetanolu w 25 ml benzenu, stale mieszając. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, po czym zbiera krystaliczny produkt N-metylo-N'-[2-(1-p-chlorofenylo-1-hydroksy-etylo)]-tiomocznik, który suszy się i w otrzymanej postaci stosuje w następnym etapie B.

B. Roztwór 6,4 g (0,026 mola) III-rzęd. butanolu glinowego w 40 ml bezwodnego benzenu dodaje się do wrzącej mieszaniny 4,90 g (0,02 mola) N-metylo-N'-[2-(1-p-chlorofenylo-1-hydroksy-etylo)]-tiomocznika w 60 ml acetonu i 80 ml benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 80°C w ciągu 8 godzin po czym ochładza się. Następnie dodaje się 10 ml wody, potem 20 ml 10% kwasu siarkowego i dodatkowo 120 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 15 minut, po czym oddziela się warstwę benzenową. Wodną warstwę ekstrahuje się dokładnie chloroformem. Połączone ekstrakty chloroformowo-benzenowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Po przekrystalizowaniu pozostałości z etanolu otrzymuje się 1-metylo-5-(p-chlorofenylo)-2-merkaptomidazol, o temperaturze topnienia 246–248°C.

W analogiczny sposób wytwarza się:

C. 1-metylo-5-(4-metoksyfenylo)-2-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 197–198°C, z N-metylo-N'-[2-(1-p-metoksyfenylo-1-hydroksy-etylo)]-tiomocznika, otrzymanego z izotiocyanianu metylu i 2-amino-1-p-metoksyfenyloetanolu.

D. 1-metylo-5-(4-fluorofenylo)-2-merkaptomidazol o temperaturze topnienia 194–195°C, z N-metylo-N'-[2-(1-p-fluorofenylo-1-hydroksy-etylo)]-tiomocznika, otrzymanego z izotiocyanianu metylu i 2-amino-1-p-fluorofenyloetanolu.

E. 1-(4-fluorofenylo)-2-merkaptomidazol, o temperaturze topnienia 205–207°C, z N-(4-fluorofeny-

lo)-N'-(2-hydroksyetylo)-tiomocznika, otrzymanego z izotiocyjanianu 4-fluorofenyłu i 2-aminoetanolu.

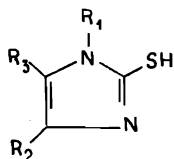
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksyalikilową, jednokarbocykliczną grupę aryłową, niższą jednokarbocykliczną grupę aralkilową, grupę pirydylową, jednokarbocykliczną grupę aryłową jedno-, dwu- albo trój- podstawioną niezależnie od siebie niższymi grupami alkilowymi, niższymi grupami alkoksyalikilowymi, atomami chlorowca albo grupą trójfluorometylową, R_2 oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową, a R_3 oznacza atom wodoru, jednokarbocykliczną grupę aryłową jedno-, dwu- albo trójpodstawioną niezależnie od siebie niższymi grupami alkilowymi, niższymi grupami alkoksyalikilowymi, grupą trójfluorometylową, albo atomami chlorowca lub w przypadku kiedy R_1 oznacza grupę pirydylową, to R_3 może oznaczać niższą grupę alkilową i ich odmian tautomerycznych,

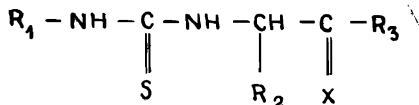
znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a $C = X$ oznacza grupę karbonylową, albo grupę funkcyjną, którą można przekształcić przez hydrolizę albo przez utlenienie w grupę karbonylową albo jego odmiany tautomeryczne ogrzewa się w roztworze, przy czym ogrzewaniu można poddawać powyższy związek wytworzony in situ.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w polarnym rozpuszczalniku poddaje się reakcji formaldehyd, pierwszorzędową aminę o wzorze ogólnym $R_1 - NH_2$, w którym R_1 ma znaczenie podane w zastrz. 1 i α -izonitrozoketon o wzorze ogólnym 5, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, i mieszaninę reakcyjną traktuje odczynnikiem, który oddaje jony wodorosiarczkowe.

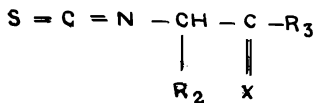
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że poddaje się dekarboksylacji związek o ogólnym wzorze 6, w którym R_1 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, lub jego odmiany tautomeryczne.



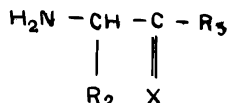
WZÓR 1



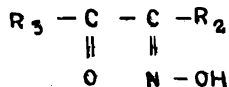
WZÓR 2



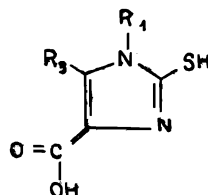
WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6