

POLSKA
RZECZYPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

138538

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 82 11 26 (P. 239240)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 84 07 16

Opis patentowy opublikowano: 1987 04 15

Int. Cl.⁴ C07D 233/20

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Marek Włostowski, Ewa Kołaczowska, Tadeusz Jaworski

Uprawniony z patentu: Politechnika Warszawska, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych imidazoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych imidazoliny o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę alkilową, arylową, aryloalkilową, cykloalkilową, w której pierścień zawiera 3—6 atomów węgla, z których każda może być podstawiona jedną lub większą ilością grup takich jak grupa alkoksylowa, hydroksylowa, aminowa lub atom chlorowca.

Związki te wykazują wysoką aktywność biologiczną i wiele pochodnych imidazoliny należy do grupy bezpośrednich sympatolityków takich jak Phentolamine (2-[N-3-hydroksyfenilo]-N-4-metylofenilo)aminometyloimidazolina, Totazoline (2-benzylomidazolina), Fenoxazoline (2-)2-izopropylfenoksymetylo(imidazolina) czy Naphazoline (2-)1-naftylometylo(imidazolina). Inne pochodne imidazoliny znalazły zastosowanie jako środki antyhistaminowe i antyalergiczne, na przykład Antazoline (2-/N-benzyl-N-fenylaminometylo/imidazolina) czy Diphenazoline (2-/difenylometoksymetylo/imidazolina). Proste pochodne imidazoliny można stosować jako mocne zasady organiczne do alkilowania kwasów organicznych o średniej mocy (pKa 3—10), co zostało opisane w zgłoszeniu patentowym nr 231 694 i P. 231 697.

Znany sposób wytwarzania imidazolin polega na reakcji odpowiedniego kwasu karboksylowego z etylenodwuaminą. Reakcja ta wymaga stosowania wysokiej temperatury i długotrwałego ogrzewania. Inny sposób polega na reakcji i odpowiedniego

2

iminoeteru z etylenodwuaminą. W opisie patentowym nr 123 150 poddaje się reakcji chlorowoderek iminoeteru z etylenodwuaminą. Chlorowoderek iminoeteru otrzymuje się w wyniku działania bezwodnego gazowego chlorowodoru na nityl w roztworze bezwodnego etanolu w niskiej temperaturze. Prowadzenie reakcji jest kłopotliwe i trudne do realizacji w większej skali.

Jeszcze inny sposób otrzymywania imidazolin polega na ogrzewaniu w wysokiej temperaturze nityli z solami sulfonowymi etylenodwuaminy. Pochodne imidazoliny można też otrzymać przez działanie etylenodwuaminy na estry kwasów karboksylowych, jak przedstawiono w opisie patentowym nr 117 378. Reakcję jak i w poprzednich metodach prowadzi się w temperaturze 200°C przez wiele godzin z zastosowaniem wysokowrzącego rozpuszczalnika. Pochodne imidazoliny można również otrzymać przez działanie etylenodwuaminy na tiomid, przy czym reagenty stosuje się w ilościach stechiometrycznych.

Sposobem według wynalazku etylenodwuaminę poddaje się reakcji z nitylem o wzorze ogólnym RCN, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w obecności katalitycznych ilości gazowego H₂S lub odpowiedniego tioamidu, tiomocznika, tiosemikarbazynu lub dwusiarczku węgla, w temperaturze 20—200°C. Jako tioamid korzystnie stosuje się tioacetamid. Ilość siarkowodoru, tioamidu, tiomocznika lub tiosemikarbazynu wystarczająca do

przeprowadzenia reakcji wynosi 1—10% molowych.

Reakcję prowadzi się stosując stechiometryczne ilości reagentów ewentualnie przy niewielkim nadmiarze aminy. Reakcję korzystnie prowadzi się w umiarkowanej temperaturze 20—60°C przez 3—10 godzin, a następnie w temperaturze 120—200°C przez 1—3 godzin, po czym mieszaninę poreakcyjną destyluje się, korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem i krystalizuje. W przypadku wytwarzania związków o dużej masie cząsteczkowej destylację można wyeliminować.

Sposób według wynalazku jest jednoetapowy, podczas gdy znane sposoby wymagały utrzymania z nitylu iminoeteru, kwasu lub estru przed przeprowadzeniem reakcji z etylenodwuaminą i nie wymaga stosowania rozpuszczalnika. Sposób według wynalazku jest tani i prosty technologicznie, a uzyskane wydajności są bardzo wysokie. Sposób według wynalazku jest bliżej objaśniony w przykładach wykonania.

Przykład I. 41 g Acetonitrylu, 70 g etylenodwuaminy i 2,25 g dwuacetylenu ogrzewa się przez 5 godzin w temperaturze 50°C a następnie temperaturę podnosi się do 130°C i ogrzewa się do chwili, gdy przestanie wydzielać się amoniak. Następnie mieszaninę poreakcyjną destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując krystalizującą w czasie destylacji 2-metyloimidazolinę z wydajnością 87%.

Przykład II. 11,7 g Fenyloacetonitrylu, 10 g etylenodwuaminy i 0,3 g tioacetamidu ogrzewa się w temperaturze wrzenia do zaniku wydzielania się amoniaku a następnie destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 2-benzylimidazolinę z wydajnością 89%.

Przykład III. 10,4 g 4-cyjanopirydyny, 10 g etylenodwuaminy i 0,5 g tioacetamidu ogrzewano w warunkach opisanych w przykładzie II. Przez destylację wyodrębniono 2-(4-pirydylo)imidazolinę z wydajnością 90%.

Przykład IV. Do 4,5 g N-benzyl-N-cyjanometyloaniliny i 3 g etylenodwuaminy wprowadzono

0,1 g gazowego H₂S i dalej postępowano jak w Przykładzie II. Otrzymaną 2-(N-benzyl-N-fenylaminometylo)imidazolinę wyodrębniono przez krystalizację. Wydajność procesu wynosi 89%.

Przykład V. 2,8 g Benzhydroksyacetonitrylu, 1 g etylenodwuaminy i 0,1 g tioacetamidu ogrzewano w sposób opisany w Przykładzie II. Przez krystalizację wyodrębniono 2-(dwufenylometoksymetylo)imidazolinę z wydajnością 91%.

Przykład VI. 2,36 g p-metylobenzonitrylu, 0,05 g tiomocznika i 1,5 g etylenodwuaminy ogrzewano w temperaturze wrzenia 7 godzin. Po ochłodzeniu osad 2-(4-metylofenylo)imidazoliny krystalizowano z benzenu otrzymując czysty produkt z wydajnością 86%.

Przykład VII. 5,5 g Propionitrylu, 7,5 g etylenodwuaminy i 0,2 g dwusiarczku węgla ogrzewano w temperaturze 50°C przez 3 godziny a następnie przez 6 godzin podnosząc temperaturę do 130°C. Przez destylację wyodrębniono 2-etyloimidazolinę z wydajnością 82%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych imidazoliny o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę alkilową, arylową, aryloalkilową, cykloalkilową, w której pierścień karbocykliczny zawiera 3—6 atomów węgla, z których każda może być podstawiona jedną lub większą ilością grup takich jak grupa alkoksylowa, hydroksylowa, aminowa lub atom chlorowca, **znamienny tym**, że etylenodwuaminę poddaje się reakcji z nitylem o wzorze ogólnym RCN, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w obecności katalitycznych ilości gazowego H₂S lub odpowiedniego tioamidu, tiomocznika, tiosemikarbazydu lub dwusiarczku węgla w temperaturze 20—200°C.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako tioamid korzystnie stosuje się tioacetamid.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że katalizator stosuje się korzystnie w ilości 1—10% molowych.

