

Tadeusz TKACZYŃSKI, HaliŃa KIEŁCZEWSKA,
Janusz STEFAŃCZYK

Synteza 1-dialkiloaminoalkilo-2-metylo-5-fenylimidazolin

Синтез 1-диалкиламиналкил-2-метил-5-фенилимидазолинов

Synthesis of 1-dialkylaminoalkyl-2-methyl-5-phenylimidazolines

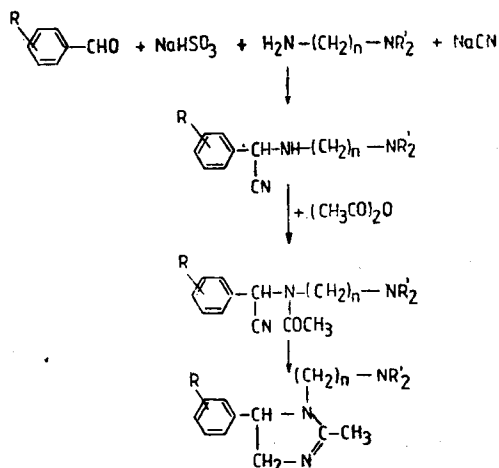
W lecznictwie światowym, według leksykonu Negwera (1), stosuje się ok. 30 pochodnych imidazoliny o różnym działaniu farmakologicznym. Z tej liczby 8 pochodnych jest dopuszczonych do stosowania w kraju. Są to, produkowane przez Polfe, antazolina (Phenazolinum), nafazolina (Rhinazin), tolazolina (Pridazol), tymazolina (Thymazen), ksylometazolina (Xylometazolin) oraz importowane: fentolamina (Regitine — Ciba—Geigy), tetrazyolina (Visine — Pfizer) i klonidyna (Hemilton — Germed).

Celem niniejszej pracy była synteza pochodnych 2-metylo-5-fenylimidazoliny, zawierającej podstawniki N,N-dialkiloaminoalkilowe w poz. 1.

Związki te otrzymano z odpowiednich pochodnych nitrylu kwasu α -aminofenylooctowego, przez ich acetylowanie i katalityczne wodorowanie wobec niklu Raneya.

Nitryle kwasu N-(2-dialkiloaminoalkilo)- α -aminofenylooctowego otrzymano według Knoevenagla i Mercklina (2) przez działanie na aldehydy kolejno wodorosiarczynem sodowym, N,N-dietyloetylenodiaminą lub N,N-dimetyloamino-1,3-propylenodiaminą i cyjankiem sodowym. Surowe produkty z uwagi na częściowy rozkład przy oczyszczaniu przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem acetylowano bezwodnikiem kwasu octowego i również pochodne acetylowe w stanie surowym poddano katalitycznemu wodorowaniu.

Otrzymano 6 aminonitryli, z których nitryl kwasu N-(2-dietyloaminoetylo)- α -amino-2-chlorofenylooctowego, nitryl kwasu N-(2-dietyloaminoetylo)- α -amino-4-metylofenylooctowego i nitryl kwasu N-(3-dimetylo-



aminopropyl)- α -amino-4-metylofenylooctowego są związkami nowymi. Pozostałe były już uprzednio otrzymane w analogiczny sposób (3, 4), a nitryl kwasu N-(2-dietyloaminoetylo)- α -aminofenylooctowego także przez alkilowanie nitrylu kwasu α -aminofenylooctowego chlorkiem 2-dietyloaminoetylowym (5) lub w reakcji nitrylu kwasu migdałowego z N,N-dietylenodiaminą (6). Widma otrzymanych aminonitryli zawierają pasma odpowiadające drganiom walencyjnym wiązania N—H w zakresie ok. 3300 cm^{-1} i drganiom walencyjnym wiązania $\text{C}\equiv\text{N}$ w zakresie około 2260 cm^{-1} .

Proces acetylowania prowadzono bezwodnikiem kwasu octowego, używając go w nadmiarze (20%). Następnego dnia oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem kwas octowy. W widmach w podczerwieni pochodnych acetylowych występują pasma drgań walencyjnych grupy $\text{C}=\text{O}$, charakterystyczne dla amidów III-rzędowych w zakresie ok. 1650 cm^{-1} oraz widma drgań $\text{C}\equiv\text{N}$ w zakresie około 2260 cm^{-1} .

Pochodne acetylowe poddawano katalitycznemu wodorowaniu w wysokociśnieniowym autoklawie. Proces wodorowania prowadzono w środowisku alkoholu metyloвого wobec niklu Raneya. Widma w podczerwieni otrzymanych imidazolin zawierają pasma w zakresie ok. 1610 cm^{-1} , które można przypisać drganiom walencyjnym grupy $\text{C}=\text{N}$ występującej w pierścieniu imidazolinowym. Właściwości otrzymanych związków ilustruje tab. 1. Związki 2, 3 i 5 poddano wstępnym badaniom farmakologicznym w Katedrze Farmakologii Akademii Medycznej w Lublinie. Wyniki tych badań są przedmiotem oddzielnej publikacji (7).

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

a) Otrzymywanie nitrylu kwasu N-(3-dimetyloaminopropyl)- α -amino-4-metylofenylooctowego

Do 100 cm³ 24% roztworu wodorosiarczynu sodowego podczas mieszania wkroplono 26 g (0,25 mola) aldehydu p-tolilowego. Po ostudzeniu do temperatury pokojowej dodano 29 g (0,25 mola) N,N-dimetylopropylenodiaminy, a następnie 13 g (0,25 mola) cyjanku sodowego rozpuszczonego w 100 cm³ wody destylowanej. Po 2-godzinnym mieszaniu utworzyły się dwie warstwy: olejowa i wodna. Po rozdzieleniu warstw, eterem etylowym ekstrahowano warstwę wodną. Ekstrakt eterowy połączono z warstwą olejową i po wysuszeniu nad siarczanem magnezowym i oddestylowaniu eteru na wyparce otrzymano 53 g surowego produktu.

b) Acetylowanie nitrylu kwasu N-(3-dimetyloaminopropyl)- α -amino-4-metylofenylooctowego

Do 26 g (0,25 mola) bezwodnika kwasu octowego dodano porcjami podczas ciągłego mieszania 53 g (ok. 0,22 mola) nitrylu. Temperatura reakcji w miarę dodawania nitrylu wzrosła do 80°C. Następnego dnia oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem kwas octowy i nadmiar bezwodnika octowego. Otrzymano 58 g surowej pochodnej acetylowej.

c) Uwodornienie pochodnej N-acetylowej nitrylu kwasu N-(3-dimetyloaminopropyl)- α -amino-4-metylofenylooctowego

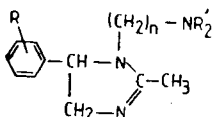
W kwasoodpornym wahlwym autoklawie wysokociśnieniowym o pojemności 430 cm³, zaopatrzonym w czujnik temperatury i urządzenie ogrzewcze, umieszczono 58 g nitrylu kwasu N-(3-dimetyloaminopropyl)- α -acetyloamino-4-metylofenylooctowego, 50 cm³ alkoholu metylowego oraz zawieszinę przygotowaną z 2 g stopu niklu Raneya. Tak przygotowany autoklaw został załadowany gazowym wodorem, którego ciśnienie, mierzone w temperaturze pokojowej, wynosiło 48 Atm. Właściwy proces wodorowania rozpoczął się w temp. 90°C, gdy ciśnienie wodoru w autoklawie wzrosło do 54 Atm. i trwał 40 min. Po ostygnięciu autoklawu do temperatury pokojowej ciśnienie wynosiło 13 Atm. Na proces wodorowania zużyło się ok. 8 l wodoru. Z mieszaniny poreakcyjnej po odsączeniu niklu i oddestylowaniu alkoholu metylowego uzyskano 38 g brunatnego produktu. Po dwukrotnej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem

uzyskano frakcję wrzącą w temp. 205—210°C/14 mm Hg barwy jasno-
zółtej.

Otrzymywanie pikrynianu

Małą ilość imidazoliny zadano nasyconym roztworem kwasu pikryno-
wego w alkoholu metylowym do odczynu kwaśnego. Uzyskany produkt
po krystalizacji z alkoholu metylowego ma temp. topn. 168—172°C. W
analogiczny sposób otrzymano pozostałe pochodne 1-dialkilo-aminoalkilo-
-2-metylo-5-fenylomidazoliny, zestawione w tab. 1.

Tabela 1



Dipikryniany

Lp.	R	R'	n	T. wrz. w °C mm Hg	Wzór sumaryczny m.c.z.	Wydaj- ność	Analiza oblicz. oznacz. % N	T. topn. °C	Wzór sumaryczny m.c.z.	Analiza: obliczone oznaczone	
										% C	% H
1	H	C ₂ H ₅ -	2	219-20 17	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ 259,38	42	16,20 16,19	155-6	C ₂₈ H ₃₁ N ₉ O ₁₄ 717,6	46,86 46,87	4,35 4,42
2	4-CH ₃	C ₂ H ₅ -	2	220-2 18	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ 273,41	41	15,37 15,12	154-6	C ₂₉ H ₃₃ N ₉ O ₁₄ 731,63	47,60 47,38	4,55 4,62
3	4-OCH ₃	C ₂ H ₅ -	2	233-8 16	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O 289,41	26	14,52 14,32	157-60	C ₂₉ H ₃₃ N ₉ O ₁₅ 747,63	46,59 46,70	4,45 4,50
4	2-Cl	C ₂ H ₅ -	2	220-2 16	C ₁₆ H ₂₄ ClN ₃ 293,83	30	14,30 14,25	159-63	C ₂₈ H ₃₀ ClN ₉ O ₁₄ 752,05	44,72 44,82	4,02 4,03
5	H	CH ₃ -	3	196-9 14	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ 245,36	54	17,13 17,04	159-62	C ₂₇ H ₂₉ N ₉ O ₁₄ 703,57	46,09 46,18	4,16 4,10
6	4-CH ₃	CH ₃ -	3	205-10 14	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ 259,38	51	16,20 16,15	168-72	C ₂₈ H ₃₁ N ₉ O ₁₄ 717,6	46,86 46,97	4,35 4,59

Praca wykonana w ramach problemu MR.I.12.2.

PISMIENICTWO

1. Negwer M.: Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma. Akademie-Verlag, Berlin 1978.
2. Knoevenagel E., Merclin E.: Über alkylierte aminoacetonitrile. Chem. Ber. 37, 4089, 1904.
3. Kawahara S.: Synthesis of 1-(ω-Alkylaminoalkyl)-5-Aryl-(or 2-Thienyl)-Hydantoins. Yakugaku Zasshi 82, 915, 1962; C.A. 58, 6921, 1963.
4. Klosa J.: Synthese von α-Phenyl-(N',N'-dialkylaminoalkyl)-Amino-Essigsäure-Amiden. J. Prakt. Chem. 17, 232, 1962.

5. Takahashi T., Hori M.: N-(2-Dialkylaminoacyl)-and N-(2-Diethylaminoethyl)-Derivatives of 1-Aminophenylacetonitrile. J. Pharm. Soc. Jap. **73**, 446, 1953; C.A. **48**, 3284, 1954.
6. Teshigawara G.: α -[N-(β -Diethylaminoethyl)-Amino]-Phenylacetic Acid Isoamyl Ester. Patent japoński 6276, 55; C.A. **51**, 16546, 1957.
7. Żebrowska-Lupina J. i wsp.: Badania farmakologiczne nowych pochodnych imidazolini, imidazolidynonu-2 oraz imidazolidyno-2-tionu. Acta Polon. Pharm. **43**, 180, 1986.

Otrzymano 9 X 1984.

РЕЗЮМЕ

Получено 6 новых 2-метил-5-фенилимидазолинов через каталитическое гидрирование N-ацетиловых производных нитрилов N-диалкиламиналکیل- α -амин-фенилуксусной кислоты. Нитрилы получено методом Кновенагеля и Мерклина и ацетилировано ангидридом уксусной кислоты.

SUMMARY

6 new 1-dialkylaminoalkyl-2-methyl-5-phenylimidazolines have been obtained by catalytic hydrogenation of N-acetyl-N-dialkylaminoalkyl- α -aminophenylacetic acid nitriles. Nitriles have been obtained by the method of Knoevenagel and Mercklin and acetylated by acetic anhydride.

