



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 03.04.75 (P. 179322)

Pierwszeństwo: 05.04.74 Austria

Zgłoszenie ogłoszono: 27.03.76

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1978

MKP C07d 49/36

Int. Cl.²
C07D 231/06

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Chemie Linz Aktiengesellschaft, Linz (Austria)

Sposób wytwarzania pochodnych 2-aryloamino-2-imidazoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 2-aryloamino-2-imidazoliny.

Z austriackich opisów patentowych nr 248428, nr 250344 i nr 250345 wiadomo, że pochodne 2-aryloamino-2-imidazoliny, a zwłaszcza 2-/2', 6'-dwuchlorofenyloamino/-2-imidazolina, mają wybitne działanie obniżające ciśnienie połączone z działaniem uspokajającym.

Z belgijskiego opisu patentowego nr 741947 znane są ponadto pochodne N-aroilowe tych pochodnych 2-aryloamino-2-imidazoliny, na przykład 2-[N-benzoylo-/2', 6'-dwuchlorofenylo-amino] -2-imidazolina, wykazujące również działanie obniżające ciśnienie i jednocześnie działanie uspokajające.

Do wytwarzania tych pochodnych 2-aryloamino-2-imidazoliny, zwłaszcza 2-/2', 6'-dwuchlorofenyloamino/-2-imidazoliny, stosowano dotychczas przede wszystkim sposoby polegające na kondensacji etylenodwuaminy z takimi pochodnymi odpowiednio podstawionych anilin, w których grupa aminowa uprzednio przeprowadzona została w grupę tiomocznikową, izotiamoniową, guanidynową lub w grupę izocyjanodwuhalogenku (austriackie opisy patentowe nr 248 428, 250 344 i 250 345 względnie nr 278 000, 278 776 i 284 838). Sposoby te mają jednak tę wadę, że osiąga się tylko względnie niskie wydajności, przy czym w wielu tych sposobach zachodzi ponadto nieprzyjemne wydzielanie gazów zawierających siarkę, takich jak H₂S.

Opisano również wytwarzanie pochodnych 2-ary-

2

loamino-2-imidazoliny zawierających w układzie aromatycznym atom chlorowca, grupę trójfluorometylową lub grupę cyjanową, a ponadto grupę metylową lub metoksyłową, lecz nie 2,6-dwuchloroarylo-2-imidazoliny, przez reakcję odpowiednio podstawionych anilin z alkilolioimidazolną albo chlorkiem bis-/2-keto-1-imidazolidynylo/-fosfinowym austriacki opis patentowy nr 266 826). W sposobie tym nie podano wydajności. Wadą reakcji z alkilolioimidazolną jest jednak zachodzące w czasie reakcji wydzielanie merkaptanów.

Pochodne N-aroilowe pochodnych 2-aryloamino-2-imidazoliny zgodnie z opisem patentowym belgijskim nr 741 947 otrzymuje się tylko przez aroilowanie wolnych 2-aryloamino-2-imidazoliny za pomocą odpowiednich chlorków kwasowych.

Stwierdzono, że 2-aryloamino-2-imidazoliny można otrzymać w prostszy i bardziej ekonomiczny sposób i z dużo lepszymi wydajnościami przez reakcję odpowiednio podstawionych anilin z 1-aroilolioimidazolidyn-2-onami i następną zobojętnienie względnie zmydlanie otrzymanych produktów pośrednich, jeżeli reakcję prowadzi się w obecności tlenochlorku fosforu. Produkty pośrednie uzyskane przez zobojętnienie kwaśnej mieszaniny reakcyjnej stanowią pochodne aroilowe 2-aryloamino-2-imidazoliny, które nie są identyczne z pochodnymi aroilowymi opisanymi w belgijskim opisie patentowym nr 741 947, jak to między innymi można stwierdzić za pomocą mieszanej temperatury

topnienia, lecz zawierają grupę aroilową przy azocie imidazolinowym. W tych uzyskiwanych w czystej postaci pochodnych aroilowych grupę aroilową można łatwo odszczepić drogą zmydlenia, przy czym otrzymuje się 2-aryloamino 2-imidazoliiny w szczególnie czystej postaci.

Sposób wytwarzania pochodnych 2-aryloamino-2-imidazoliiny o ogólnym wzorze 1a lub tautometrycznym wzorze 1b, w których to wzorach R_1 , R_2 i R_3 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, chlorowca, korzystnie chloru lub bromu, niższe rodniki alkilowe, niższe grupy alkoksylowe albo grupy nitrowe z tym, że przynajmniej jeden z podstawników R_1 , R_2 i R_3 nie oznacza atomu wodoru, a R_4 oznacza atom wodoru albo ma znaczenie podane dla R_5 , a R_5 oznacza grupę benzoilową, ewentualnie podstawioną rodnikiem alkilowym o 1 albo 2 atomach węgla, oraz soli tych związków, polega według wynalazku na tym, że pochodne aniliny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z 1-aroilo-imidazolidyn-2-onami o ogólnym wzorze 3, w którym R_5 ma znaczenie wyżej podane, w obecności przynajmniej 2 moli tlenochlorku fosforu na 1 mol stosowanej pochodnej aniliny o wzorze 2 w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia tlenochlorku fosforu, a produkt pośredni wydzielający się po oddzieleniu nadmiaru tlenochlorku fosforu poddaje się hydrolizie w łagodnych warunkach, po czym ewentualnie w otrzymanych związkach o wzorze 1, w którym R_4 ma znaczenie podane dla R_5 , odszczepia się grupę aroilową przez traktowanie alkoholemi, kwasami albo związkami reagującymi alkalicznie i otrzymane związki o wzorze 1 wyodrębnia się jako wolne zasady albo w postaci soli z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. W dalszej części opisu związki o wzorze 1a lub 1b są określane jako produkty o ogólnym wzorze 1.

Z reguły pochodną aniliny o wzorze 2 i 1-aroilo-imidazolidyn-2-on o wzorze 3 stosuje się w ilościach w przybliżeniu równomolowych. Można również stosować niewielki nadmiar jednego ze składników, na przykład około 10—20%, w przeliczeniu na ilość drugiego składnika. Również przy znacznie większym nadmiarze reakcja przebiega zasadniczo w ten sam sposób, trzeba jednak liczyć się z pewną stratą wydajności, na przykład ze zmniejszeniem wydajności do 75%, ze względu na występowanie reakcji ubocznych.

Korzystnie na 1 mol pochodnej aniliny o wzorze 2 stosuje się co najmniej 3 mole tlenochlorku fosforu, gdyż wówczas osiąga się optymalną czystość końcowego o wzorze 1. Szczególnie, korzystnie tlenochlorek fosforu stosuje się równocześnie jako rozpuszczalnik. Reakcję można jednak również prowadzić w obojętnych rozpuszczalnikach organicznych, na przykład w chlorowęglowodorach.

Po zakończeniu reakcji korzystnie usuwa się nadmiar tlenochlorku fosforu, zwłaszcza drogą oddestylowania. Kwaśna pozostałość po odparowaniu zawiera produkt pośredni zawierający fosfor, który najczęściej krystalizuje i podczas traktowania wodą na zimno, na przykład z lodem, a jeszcze prędzej za pomocą wodnych roztworów substancji al-

kalicznych, na przykład za pomocą roztworów węglanu sodowego albo rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodowego, hydrolizuje do związków o wzorze 1, w którym R_4 ma znaczenie podane dla R_5 . Tę łagodną hydrolizę można prowadzić przez bezpośrednie dodawanie środowiska wodnego do pozostałości po odparowaniu, albo przez rozpuszczenie tej pozostałości w rozpuszczalniku organicznym, takim jak chlorek metylenu i traktowanie roztworu ewentualnie ochłodzoną lodem wodą albo roztworami alkalicznymi.

Odszczepianie grupy aroilowej w celu otrzymania związków o wzorze 1 prowadzi się zarówno za pomocą kwasów, takich jak kwasy mineralne, albo kwasy organiczne, na przykład kwas octowy, jak i za pomocą czynników reagujących alkalicznie, takich jak ług sodowy, ług potasowy, soda, amoniak, pienwzorzędowe, drugorzędowe lub trzeciorzędowe aminy, na przykład alkiloaminy, takie jak n-butyloaminy, etanoloamina, benzyloamina lub piperydyna albo też alkoholemi metali alkalicznych. W niektórych przypadkach środek stosowany do rozszczepiania można użyć bez rozpuszczalnika, na przykład w przypadku rozszczepiania za pomocą rozcieńczonych kwasów albo roztworów wodorotlenków za pomocą amin organicznych. W przypadkach, gdy środek rozszczepiający jest stały, albo gdy związek o wzorze 1, w którym R_4 równe jest R_5 jest słabo rozpuszczalny, stosuje się korzystnie dodatek odpowiedniego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika. Zmydlenie najczęściej prowadzi się na ciepło, na przykład w temperaturze 60—120°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, aby nie wydłużać czasu trwania reakcji. Ogrzewanie prowadzi się wówczas najczęściej w okresie dłuższym niż 1 godzina, korzystnie w ciągu kilku godzin.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że odszczepianie grupy aroilowej można prowadzić za pomocą niższych alkoholi alifatycznych, a zwłaszcza alkoholi pierwszorzędowych i że reakcja ta przebiega szczególnie korzystnie. W zasadzie postępuje się tak, że związki aroilowe rozpuszcza się w alkoholu i roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Rozszczepianie takie jest bardzo oszczędzające, wydajność wynosi ponad 90% i praktycznie nie powstają produkty uboczne.

W przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w których R_4 oznacza atom wodoru, można również rozszczepianie zawierającego fosfor produktu pośredniego i zmydlenie powstającego związku aroilowego o wzorze 1 prowadzić w jednym procesie. W tym przypadku nadmiar tlenochlorku fosforu usuwa się z produktu kondensacji drogą oddestylowania, po czym bezpośrednio dodaje się czynnik rozszczepiający, na przykład alkohol i ogrzewa. Produkt końcowy otrzymany po rozszczepianiu i zmydleniu jest pomimo to w pełni czysty, a całkowita wydajność w przeliczeniu na pochodną analizy o wzorze 2 może być przez to jeszcze podwyższona. Ta jednoetapowa reakcja nadaje się szczególnie do wytwarzania znanej substancji czynnej 2-/2',6'-dwuchlorofenyloamino-/2-imidazoliiny którą tym nowym sposobem można otrzymać w szczególnie korzystny sposób.

Produkty o wzorze 1, w których R_4 oznacza atom wodoru, można wyodrębnić bezpośrednio jako zasady albo po zakwaszeniu w postaci soli. Jeżeli na przykład odszczepianie grupy aroilowej prowadzi się za pomocą kwasów, to w wielu wypadkach wytrąca się sól, na przykład chlorowodorek, z wodnych roztworów w krystalicznej postaci i można ją otrzymać od razu w czystej postaci drogą sączenia.

Związki o wzorze 1, w których R_4 ma znaczenie podane dla R_5 , wytrącające się podczas łagodnej hydrolizy w postaci stałej, są jednorodnymi, dobrze krystalizującymi produktami, w których trudno jest jednoznacznie określić budowę. Na podstawie widma w podczerwieni i widma magnetycznego rezonansu jądrowego można przyjąć w do-
kładnie wyjaśnionych przypadkach, że grupa aroilowa związana jest z jednym z dwu atomów azotu w układzie imidazoliny, a nie z azotem aniliny, w przeciwieństwie do związków aroilowych opisanych w belgijskim opisie patentowym nr 741 947 w których grupa aroilowa związana jest z azotem aniliny.

Nie można przy tym wykluczyć możliwości, że chodzi tu o związki z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym.

Stwierdzono ponadto, że związki o wzorze 1, w którym R_4 ma znaczenie podane dla R_5 , odpowiadające wzorowi 4a albo 4b, w których to wzorach H_{al} oznacza atom chloru lub bromu, a R_5 ma znaczenie wyżej podane, posiadają bardzo interesujące właściwości farmaceutyczne. Tak na przykład związki o wzorze 4a lub 4b, w których R_5 oznacza grupę benzoilową, albo o-, m- lub p-toluilową, posiadają co prawda również działanie obniżające ciśnienie krwi, jak znane związki o wzorze 1, w którym R_4 oznacza atom wodoru i jak opisane w belgijskim opisie patentowym nr 741 947 podstawione przy azocie anilinowym pochodne aroilowe tych związków, lecz ich działanie uspokajające jest znacznie mniej silnie zaznaczone.

Szczególnie korzystny stosunek działania obniżającego ciśnienie krwi i działania uspokajającego stwierdzono w przypadku tych związków w których R_5 oznacza grupę benzoilową, tak że w przypadku stosowania tego związku jako środka obniżającego ciśnienie nie występuje między innymi zmęczenie jako przykre działanie uboczne. Wszystkie te związki doskonale resorbują się przy podawaniu doustnym, zwłaszcza związek o wzorze 1, w którym R_5 oznacza grupę benzoilową. Ten sam kierunek działania obserwuje się i u innych związków o wzorze 4a lub 4b.

Brak działania uspokajającego względnie tłumiącego ośrodkowy układ nerwowy można łatwo ustalić przez stwierdzenie obecności odruchu zatoki tętnicy szyjnej u królika w nankozie po podaniu związków o wzorze 4a lub 4b w dawkach 100 mikrogramów na kg. Odruch ten jest prawie zupełnie wstrzymany przy podaniu takiej samej dawki 2-/2',6'-dwuchlorofenylamino/-2-imidazoliny. Widoczne jest to również w niezmiennym zachowaniu nieuspionych myszy po podaniu 5 albo 10 mg/kg zwłaszcza związku benzoilowego o wzorze 4a względnie 4b.

Związki o wzorze 4a względnie 4b, zwłaszcza te, w których R_5 oznacza grupę benzoilową, można więc stosować w medycynie jako środki obniżające ciśnienie i podawać w postaci preparatów farmaceutycznych, takich jak tabletki, drażetki, kapsułki, czopki, emulsje, roztwory albo roztwory do iniekcji.

Można stosować wolne zasady albo też sole. Jako sole stosuje się na przykład sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, takie jak chlorowocwodorki, fosfonany, szczawiany, 8-chloroteofiliniany albo sole z kwaśnymi żywicami syntetycznymi.

Stosowane jako związki wyjściowe 1-aroiloimidazolidyn-2-ony o wzorze 3 z niewielkimi wyjątkami są nowe. Można je otrzymać przez aroilowanie etylenomocznika.

Sposób według wynalazku bliżej wyjaśniają następujące przykłady. Podana w tych przykładach absorpcja widma magnetycznego rezonansu jądrowego podana jest w wartościach δ .

Przykład I. 16,2 g 2,6-dwuchloroaniliny i 20,92 g 1-benzoilimidazolidynonu-2 (10% nadmiar) miesza się w 146 ml $POCl_3$ w ciągu 70 godzin w temperaturze 50°C. Nadmiar $POCl_3$ oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a otrzymane kryształy zadaje się wodą z lodem i wytrząsa w ciągu 1/2 godziny w temperaturze 0°C. Następnie chłodząc lodem alkaliczuje się 40% roztworem NaOH i fazę wodną trzykrotnie ekstrahuje chloroformem. Połączone fazy chloroformowe wytrząsa się jeden raz dobrze z 1n roztworem NaOH, przemywa wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Bezbarwną pozostałość rozciera się na gorąco z cykloheksanem, chłodzi do temperatury pokojowej, odsysa, przemywa i suszy.

Otrzymuje się 30,0 g (89,9% wydajności teoretycznej) 1-benzoilo-2-/2',6'-dwuchlorofenylamino/-2-imidazoliny, którą przekształca się z izopropanolem, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 160—162°C.

Analiza dla $C_{16}H_{13}Cl_2N_3O$:
obliczono: C 57,19 H 3,98 N 12,55 O 5,23 Cl 21,10
znaleziono: 57,4 4,1 12,4 5,2 20,8
pKa: 4,01 (w 70% 2-metoksyetanolu w temperaturze pokojowej) widmo w nadfiolecie: $\lambda=237$ nm/sh;
 $\epsilon=22100$ / w etanolu widmo w podczerwieni: (KBr)
3310 cm^{-1} , 1686 cm^{-1} , 1656 cm^{-1} , 1612 cm^{-1} , 1579 cm^{-1}

widmo magnetycznego rezonansu jądrowego: (100 MHz, $CDCl_3$): 3,42 (2H, zbliżony triplet) 4,01 (2H, zbliżony triplet), około 4,10 (m, szeroki, NH, wymiary z D_2O)

2-[N-benzoilo-2',6'-dwuchlorofenylamino]-2-imidazolina (według belgijskiego opisu patentowego nr 741947 posiada również temperaturę topnienia 160—161°C, obydwie związki wykazują jednak mieszany punkt topnienia 134—143°C.

Pozostałe właściwości związku według belgijskiego opisu patentowego są następujące: wartość pKa=6,10 (w 70% 2-metoksyetanolu w temperaturze pokojowej), widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (100 MHz, $CDCl_3$): 3,66/s, 4H/, 6,43 (m,

szeroki, NH, wymienny z D₂O). Właściwości te są więc również wyraźnie różne.

Przykład II. 12,0 g 1-benzotio-2-/2',6'-dwochlorofenyloamino/-2-imidazoliny wytworzonej według przykładu I utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 150 ml CH₃OH w ciągu 6 godzin. Następnie odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, żółtawą żywicowatą pozostałość rozpuszcza na gorąco w 30 ml etanolu, chłodzi do temperatury 0°C, zadaje 10 ml 20% etanolu roztworu kwasu solnego, dodaje 60 ml eteru i pozostawia w ciągu 20 minut w temperaturze 0°C. Krystalizator sączy się, przemywa eterem i suszy. Otrzymuje się 9,20 g (96,3% wydajności teoretycznej 2-/2',6'-dwochlorofenyloamino/-2-imidazoliny w postaci czystej do analizy.

Przykład III. 8,1 g 2,6-dwochloroaniliny i 10,45 g 1-benzotio-2-imidazolidynonu-2 miesza się z 73 ml POCl₃ w ciągu 70 godzin w temperaturze 50°C. Następnie odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 200 ml metanolu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Następnie odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza na ciepło w 100 ml etanolu, chłodzi do temperatury 0°C, a roztwór zadaje alkoholowym roztworem kwasu solnego i 200 ml eteru. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze 0°C, po czym sączy, krystalizator przemywa alkoholem/eterem i suszy. Otrzymuje się 12,0 g chlorowodoru 2-/2',6'-dwochlorofenyloamino/-2-imidazoliny, co stanowi 90,3% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na 2,6-dwochloroanilinę. Uzyskany produkt jest czysty do analizy.

Przykład IV. 16,2 g 2,6-dwochloroaniliny i 22,4 g 1-p-toluiloimidazolidynonu-2 poddaje się reakcji z 146 ml POCl₃ i przerabia w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymuje się 28,3 g (81,3% wydajności teoretycznej) 1-p-toluilo-2-/2',6'-dwochlorofenyloamino/-2-imidazoliny, którą przekrystalizowuje się z izopropanolu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 172—175°C.

Analiza dla C₁₇H₁₅Cl₂N₂O:

obliczono: C 58,63 H 4,34 Cl 30,36 N 12,06 O 4,59

znaleziono: 58,8 4,6 20,2 11,9 4,9

pKa: 418 (w 70% 2-metoksyetanolu w temperaturze pokojowej) widmo w nadfiolecie: λ=236 nm/sh, ε=20 200/ w etanolu widmo w podczerwieni: (KBr): 3 310 cm⁻¹, 1689 cm⁻¹, 1650 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹

widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (100 MHz, CDCl₃): 3,48 (2H, zbliżony triplet), 4,07 (2H, zbliżony triplet), około 4,20 (m, szeroki, NH, wymienny z D₂O).

Stosowany jako materiał wyjściowy 1-p-toluiloimidazolidynonu-2 otrzymuje się przez reakcję etylenomocznika z chlorkiem toluilu w obecności 1-fenyl-2,3-dwumetylopirazolonu-5 w temperaturze 120°C. Temperatura topnienia wynosi 198—207°C.

Przykład V. 17,5 g 1-p-toluilo-2-/2',6'-dwochlorofenyloamino/-2-imidazoliny w 200 ml metanolu poddaje się reakcji i przerabia według przykładu II. Otrzymuje się 13,0 g (97,2% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 2-/2',6'-dwochlorofenyloamino/-2-imidazoliny w postaci czystej do analizy.

Przykład VI. 2,5 g 1-p-toluilo-2-/2',6'-dwo-

chlorofenyloamino/-2-imidazoliny w 50 ml 5% kwasu octowego i 100 ml dioksanu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin.

5 Następnie odparowuje się do sucha, rozтворя na ciepło wodą i alkalizuje 4n roztworem NaOH. Ekstrahuje się trzykrotnie eterem, fazy eterowe łączy się, przemywa wodą do odczynu obojętnego, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Z bezbarwnej krystalicznej pozostałości uzyskuje się chlorowodorek w znany sposób. Otrzymuje się 1,45 g (75,8% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 2-/2',6'-dwochlorofenyloamino/-2-imidazoliny w postaci czystej do analizy.

15 Przykład VII. 3,24 g (20 milimoli) 2,6-dwochloroaniliny i 4,5 g (22 milimoli) 1-m-toluiloimidazolidynonu-2 miesza się w 40 ml POCl₃ w ciągu 70 godzin w temperaturze 50°C, po czym odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymaną oleistą pozostałość rozтворя się w chloroformie i otrzymaną zawiesinę energicznie wytrząsa się z lodem i wodą w ciągu około 1 godziny. Wodny roztwór o mocnym odczynie kwaśnym oddziela się, a fazę organiczną przemywa wodą.

25 Wodne ekstrakty łączy się i alkalizuje nasyconym roztworem sody, przy czym otrzymuje się bezbarwny krystalizator, który odsącza się, dobrze przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 5,86 g (84,2% wydajności teoretycznej) praktycznie czystej 1-m-toluilo-2-/2',6'-dwochlorofenyloamino/-2-imidazoliny, którą przekrystalizowuje się z izopropanolu, uzyskując produkt o temperaturze topnienia 157—158°C.

35 pKa: 4,02 (w 70% 2-metoksyetanolu w temperaturze pokojowej) widmo w nadfiolecie: λ=236 nm/sh, ε=18 700/ w etanolu widmo w podczerwieni: (KBr) 3430 cm⁻¹, 1680 cm⁻¹, 1654 cm⁻¹

40 widmo magnetycznego rezonansu jądrowego: (100 MHz, CDCl₃): 3,48 (2H, zbliżony triplet), 4,07 (2H, zbliżony triplet) około 4,2 (m, szeroki, N—H, częściowo nawarstwiony).

45 Stosowany jako materiał wyjściowy 1-m-toluiloimidazolidynonu-2 otrzymuje się przez acylowanie N,N'-etylenomocznika za pomocą chlorku m-toluilu w absolutnym acetonitrylu. Wydajność wynosi 86,9%, a temperatura topnienia 128—129°C.

50 Przykład VIII. 4,48 g 1-o-toluiloimidazolidynonu-2 miesza się z 3,24 g 2,6-dwochloroaniliny i 30 ml POCl₃ w ciągu 70 godzin w temperaturze 50°C. Następnie nadmiar POCl₃ usuwa się pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość zawieszona w chloroformie metylenu, a zawiesinę wytrząsa w ciągu 1 godziny z wodą i lodem. Fazy rozdziela się, fazę organiczną przemywa wodą, w fazie wodnej nastawia wartość pH na 8—9 za pomocą wodorotlenku sodowego, wydzielony krystalizator odsącza się, przemywa i suszy.

60 Otrzymuje się 6,68 g surowej 1-o-toluilo-2-/2',6'-dwochlorofenyloamino/-2-imidazoliny (96,1% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 176—177°C, którą przekrystalizowuje się z izopropanolu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 179—180°C.

$pK_a=3,85$ (70% 2-metoksyetanolu, w temperaturze pokojowej)

widmo w nadfiolecie: $\lambda = \text{nm/sh}$, $\epsilon=13\ 150$ w etanolu

widmo w podczerwieni: (KBr) $3355\ \text{cm}^{-1}$, $1706\ \text{cm}^{-1}$, $1643\ \text{cm}^{-1}$

widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (100 MHz, CDCl_3) 3,94 (2H, zbliżony triplet), 4,05 i około 4,20 (razem 3H, z tego 1H wymienny przez D_2O , zostaje m przy 4,05, 2H).

Przykład IX. 5,02 g 2,6-dwubromoaniliny i 4,18 g 1-benzoilimidazolidynonu-2 miesza się z 40 ml POCl_3 w ciągu 75 godzin w temperaturze 50°C . Następnie mieszaninę uwalnia się od nadmiaru POCl_3 pod obniżonym ciśnieniem, a częściowo krystaliczną, żółtawą pozostałość ługuje się w ciągu około 30 minut lodowatą wodą z dodatkiem takiej ilości nasyconego roztworu sody, aby osiągnąć wartość pH 7–8.

Otrzymany bezbarwny krystalizat odsącza się, dobrze przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 8,23 g (97,6% wydajności teoretycznej) surowej 1-benzoilo-2-/2',6'-dwubromofenyloamino/-2-imidazolin, którą przekryształizowuje się z izopropanolu. Uzyskuje się 6,30 g (74,7%) czystego produktu o temperaturze topnienia $193\text{--}197^\circ\text{C}$.

pK_a : 3,67 (w 70% 2-metoksyetanolu w temperaturze pokojowej)

widmo w nadfiolecie: $\lambda=240\ \text{nm/sh}$, $\epsilon=17400$ / $\lambda=290\ \text{nm/sh}$, $\epsilon=3660$ /etanol

widmo w podczerwieni: (KBr) $3375\ \text{cm}^{-1}$, $1697\ \text{cm}^{-1}$, $1638\ \text{cm}^{-1}$

widmo magnetycznego rezonansu jądrowego: (100 MHz, CDCl_3): 3,49 (2H, zbliżony triplet), 4,11 (2H, zbliżony triplet), około 4,05 (m, szeroki, n—H, częściowo pokryty).

Przykład X. 2,83 g 2-chloro-6-metylo-aniliny i 4,18 g 1-benzoiloimidazolidynonu-2 miesza się z 40 ml POCl_3 w ciągu 70 godzin w temperaturze 50°C . Nadmiar POCl_3 usuwa się pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się chlorkiem metylem i wytrąca z lodowatą wodą, przy czym porcjami dodaje się 4n roztwór wodorotlenku sodowego, aż do uzyskania wartości pH 8–9.

Następnie fazy rozdziela się, fazę w chlorku metylenu przemywa wodą, suszy i odparowuje. Otrzymuje się 6,09 g oleistej pozostałości, którą rozciera się z eterem i pozostawia na pewien czas w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 3,21 g (51,4% wydajności teoretycznej) surowej 1-benzoilo-2-/2'-chloro-6'-metylo-fenyloamino/-2-imidazolin, którą przekryształizowuje się z n-heksanu, uzyskując produkt czysty do analizy o temperaturze topnienia $124\text{--}127^\circ\text{C}$.

widmo w nadfiolecie: $234\ \text{nm/sh}$, $\epsilon=16\ 600$ w etanolu

widmo w podczerwieni: (KBr) $3415\ \text{cm}^{-1}$ (ostro) $1673\ \text{cm}^{-1}$, $1643\ \text{cm}^{-1}$ widmo magnetycznego rezonansu jądrowego: (100 MHz, CDCl_3): 3,37 (2H, zbliżony triplet) 3,97 (2H, zbliżony triplet) 4,70 (m, szeroki, N—H, wymienione z D_2O).

Przykład XI. W sposób analogiczny, jak w powyższych przykładach, z 2,6-dwumetyloaniliny, 1-benzoiloimidazolidynonu-2 i nadmiaru POCl_3 otrzymuje się 1-benzoilo-2-/2',6'-dwumetylofenylo-

amino/-2-imidazolinę o temperaturze topnienia $124\text{--}126^\circ\text{C}$.

$pK_a=6,79$ (70% 2-metoksyetanolu w temperaturze pokojowej)

widmo w nadfiolecie: $\lambda=228\ \text{nm/sh}$, $\epsilon=16600$ / w etanolu widmo w podczerwieni: $3415\ \text{cm}^{-1}$ (ostro) $1686\ \text{cm}^{-1}$, $1647\ \text{cm}^{-1}$, $1590\ \text{cm}^{-1}$

widmo magnetycznego rezonansu jądrowego: (100 MHz, CDCl_3): 4H grupy etylenowej dają zbliżony centrosymetryczny wzór w 3,74 z następującymi pikami: 3,49, 3,51, 3,55, 3,57, 3,59, 3,65, 3,68 i 3,79, 3,83, 3,90, 3,92, 3,96, 3,99.

Wymienny z D_2O N—H występuje przy około 7,7 i jest pokrywany przez składnik aromatyczny.

Zastąpienia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 2-aryloamino-2-imidazolin o ogólnym wzorze 1a lub tautomerycznym wzorze 1b, w których to wzorach R_1 , R_2 i R_3 mogą być jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, chlorowca, korzystnie chloru lub bromu, niższe rodniki alkilowe, niższe grupy alkoksylowe albo grupy nitrowe, z tym, że co najmniej jeden z podstawników R_1 , R_2 i R_3 ma znaczenie inne, niż atom wodoru, R_4 oznacza atom wodoru albo ma znaczenie podane dla R_5 , przy czym R_5 oznacza grupę benzoilową, ewentualnie podstawioną rodnikiem alkilowym o 1 albo 2 atomach węgla, oraz ich soli, **znamienny tym**, że pochodne aniliny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z 1-aroilimidazolidynonami-2 o ogólnym wzorze 3, w którym R_5 ma znaczenie wyżej podane, w obecności co najmniej 2 moli tlenochlorku fosforu na 1 mol pochodnej aniliny o wzorze 2 w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia tlenochlorku fosforu, a produkt pośredni uzyskany po oddzieleniu nadmiaru tlenochlorku fosforu poddaje się hydrolizie w łagodnych warunkach, po czym ewentualnie od otrzymanych związków o wzorze 1, w którym R_4 ma znaczenie podane dla R_5 , odszczepia się grupę aroilową przez traktowanie alkoholami, kwasami albo związkami reagującymi alkalicznie, a uzyskane związki o wzorze 1a lub 1b wyodrębnia jako wolne zasady albo jako sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na 1 mol pochodnej aniliny o wzorze 2 stosuje się więcej niż 3 mole tlenochlorku fosforu.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności nadmiaru tlenochlorku fosforu jako rozpuszczalnika.

4. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że grupę aroilową R_5 odszczepia się od związków o wzorze 1, w którym R_4 ma znaczenie podane dla R_5 , za pomocą niższych alifatycznych, korzystnie pierwszorzędowych alkoholi stosując ogrzewanie.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 4a albo 4b, w których to wzorach H_{al} oznacza atom chloru lub bromu, a R_4 ma znaczenie wyżej podane, jako substrat stosuje się 2,6-dwuchlorowocjanilinę.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

w przypadku wytwarzania 2-/2',6'-dwuchlorofenylamino-/2-imidazoliny oraz jej soli, 2,6-dwuchloroanilinę poddaje się reakcji z 1-aroilo-imidazolidynonami-2 o ogólnym wzorze 3 w obecności co najmniej 2 moli tlenochlorku fosforu na 1 mol 2,6-dwuchloroaniliny, mieszaninę reakcyjną uwalnia

się od nadmiaru tlenochlorku fosforu przez odparowanie, po czym pozostałość po odparowaniu poddaje się bezpośrednio reakcji odszczepiania grupy acylowej R_5 i tak otrzymaną 2-/2',6'-dwuchlorofenylamino-/2-imidazolinę wyodrębnia jako sól lub w postaci wolnej zasady.

