Патентно-техническая библиотека МБА

Союз Советских Социалистических Республик

Государственный комитет СССР по делам изобретений и открытий

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 791233

(61) Дополнительный к патенту –

(22) Заявлено 22.02.78 (21) 2514690/2581894/23-04 с присоединением 19.08.76

(23) Приоритет 19.08.77 (32) 16.11.76 08.02.77

(31) 34590/76 47667/76 5139/77 (33) Великобритания

Опубликовано 23.12.80. Бюллетень № 47

Дата опубликования описания 23.12.80

(51) М. Кл.^{3} C 07 D 233/60 C 07 D 249/08// A 01 N 43/50 A 01 N 43/64

(53) УДК 547.781.2'792.2.07 (088.8)

(72) Авторы изобретения

Иностранцы
Сугаванам Баласуб-Раманиян (Индия),
Маргарет Клэр Шэпард, Джереми Джеймс Батч и Линда Мэри Бойз (Великобритания)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Империал Кемикал Индастриз Лимитед" (Великобритания)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА ИЛИ 1,2,4-ТРИАЗОЛА, ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

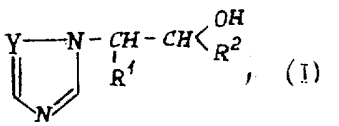
1

Изобретение относится к способу получения производных имидазола или 1,2,4-триазола, которые могут найти применение в сельском хозяйстве.

Известна реакция восстановления кетогруппы до гидроксильной комплексными гидридами металлов или водородом в присутствии катализатора [1].

Цель изобретения – получение новых производных имидазола или 1,2,4-триазола, обладающих ценными фунгицидными и рострегулирующими свойствами.

Поставленная цель достигается тем, что в основанном на известной реакции способе получения производных имидазола или 1,2,4-триазола общей формулы



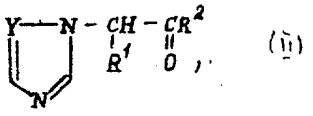
(I)

где Y – азот или метиновая группа;
R^1 – незамещенная бензильная группа или замещенная в фенильном кольце одним, двумя или тремя заместителями из числа галоида, алкила с

2

1,4 атомами углерода, алкоксила с 1,4 атомами углерода, трифторметила, нитрогруппы, или замещенная по метиленовой группе алкилом с 1-4 атомами углерода;
R^2 – алкил с 1-4 атомами углерода

или их солей подвергают восстановлению соединение общей формулы



(II)

где Y, R^1 и R^2 имеет вышеуказанные значения,

с последующим выделением целевого продукта в виде основания или соли.

Восстановление соединений формулы II в целевые продукты алюмогидридом лития может быть осуществлено в диэтиловом эфире или тетрагидрофуране, боргидридом натрия – в гидроксилсодержащих растворителях. Температура реакции зависит от реагентов и растворителя, но, как правило, процесс проводят при кипячении с обратным холодильником. По окончании

реакции продукт может быть после подкисления разбавленной минеральной кислотой выделен экстракцией органическим растворителем.

Целевые продукты могут быть выделены в виде солей с неорганическими кислотами, такими как соляная, азотная, серная, и органическими кислотами, такими как толуолсульфокислоты, уксусная или щавелевая.

В качестве восстановителя могут быть использованы боргидрид натрия, алюмогидрид лития или изопропилат алюминия. Можно использовать и каталитическое гидрирование. В случае, когда исходный кетон формулы II пространственно затруднен, в качестве восстановителя используют реактив Гриньяра, такой как бутилмагнийгалогенид.

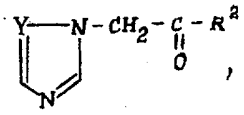
Исходное соединение формулы II может быть получено взаимодействием имидазола или 1,2,4-триазола, или их солей с α-галогенкетоном общей формулы

$$R^2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{R^1}{|}}{CH}-X,$$

где R^1 и R^2 имеют вышеуказанные значения;

X - галоген.

Соединения общей формулы II или их соли могут быть получены также путем аралкилирования соединения общей формулы



где R^2 и Y имеют вышеуказанные значения.

Способ осуществляется следующим образом.

Пример 1. 1-Третбутил-2--(1,2,4-триазолил-1)-2- -хлорбензилэтанол. (Соединение 1).

Стадия 1. 1,2,4-Триазол (33,4 г) и этилат натрия, полученный из натрия (11,6 г) и этанола (250 мл), кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. К этому раствору при кипячении с обратным холодильником добавляют бромпинаколон (87 г) и продолжают кипячение в течение еще 2 ч. Затем смесь охлаждают до температуры окружающей среды, фильтруют для отделения осадка бромида натрия и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток экстрагируют хлороформом (100 мл). Растворитель промывают водой (4 • 15 мл), высушивают (сульфат натрия) и фильтруют. Добавляют петролейный эфир (т.кип. 60-80 °С), раствор упаривают и получают α-(1,2,4-триазолил-4)--пинаколон, т.пл. 176°С. После дальнейшего упаривания раствора получают α-(1,2,4-триазолил-1)-пинаколон, т.пл. 63-65°С.

Стадия 2. α-(1,2,4-триазолил-4)--пинаколон (3,8 г) в диметилформамиде (20 мл) добавляют по каплям к суспензии гидрида натрия (0,48 г; 100%) в диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре при перемешивании. После перемешивания в течение двух часов добавляют по каплям п-хлорбензилхлорид (3,2 г) в диметилформамиде (2-3 мл) и реакционную смесь выдерживают при температуре 5-10°С в течение двух часов. Растворитель отгоняют в вакууме и к остатку добавляют воду. Водный остаток экстрагируют метиленхлоридом, органический слой промывают водой и высушивают (сульфат магния), растворитель отгоняют. После кристаллизации твердого желтого вещества получают α-п-хлорбензил-α-(1,2,4-триазолил-1)-пинаколон в виде белого кристаллического вещества, т.пл. 122-123°С.

Стадия 3. Раствор продукта (2,0 г) полученного в стадии 2, обрабатывают в метаноле (20 мл) боргидридом натрия (0,26 г), прибавляя его частями. Затем реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение часа. Растворитель отгоняют в вакууме и к остатку добавляют соляную кислоту (1 н., 40 мл). Осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают, кристаллизуют из водного этанола и получают целевой продукт в виде белого кристаллического вещества, т.пл. 162-164°С.

Исходное вещество для стадии 3 может быть получено и другим способом.

Стадия а. 4-Хлорбензальдегид (140,5 г) и пинаколон (100 г) в техническом этаноле (200 мл) добавляют по каплям в течение 25 мин к едкому натру (40 г) в воде (70 мл) и техническом этаноле (150 мл) при охлаждении льдом или водой (температура не выше 25°С). Полученную густую суспензию перемешивают в течение еще 3 ч при 18°С и затем фильтруют. Остаток промывают водным спиртом и высушивают, получают 4-хлорбензальпинаколон, т.пл. 83-84°С. Фильтрат упаривают при пониженном давлении и выдерживают в течение 2 сут для получения дополнительного количества халкона, т.пл. 83-84°С.

Стадия б. Халкон (22,25 г) суспендируют в этилацетате (125 мл) и добавляют никель Ренея (6 г), промытый этилацетатом (4 × 15 мл). В реакционном сосуде создают вакуум при помощи водоструйного насоса и подают водород до атмосферного давления. Затем смесь энергично встряхивают при комнатной температуре. Через 14,5 ч прекращают гидрирование (расход водорода 2303 мл). Отфильтровывают катализатор, не допуская при этом высушивания остатка, фильтрат упаривают в вакууме и получают неочищенный 4-хлорбензилпинаколон.

Стадия в. 4-Хлорбензилпинаколон (11,2 г) в четыреххлористом углероде (80 мл) охлаждают до ~ 5°С и при этой температуре добавляют по каплям бром (8 г) в четыреххлористом углероде (20 мл) в течение 2 ч, следя за тем, чтобы содержание свободного брома в реакционной смеси было минимальным во избежание образования побочных продуктов реакции. Раствор промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водой, высушивают (сульфат магния), упаривают в вакууме и получают неочищенный 1-(4-хлорфенил)-2-бром-4,4-диметилпентанол-3 в виде белого кристаллического вещества, т.пл. 48-50°С.

Стадия г. Продукт (0,69 г), полученный в стадии в, и 1,2,4-триазол (0,17 г) смешивают с карбонатом калия (0,52 г) в ацетоне (10 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры неорганический материал отфильтровывают, фильтрат концентрируют в вакууме и получают неочищенный α-п-хлорбензил-α-(1,2,4-триазолил-1)-пинаколон.

Пример 2. 1-Третбутил-2-(1,2,4-триазолил-1)-2-бензилэтанол. (Соединение 2).

Стадия 1. Пинаколон (10 г) в сухом диэтиловом эфире (30 мл) медленно добавляют к суспензии амида натрия (4,1 г) в сухом диэтиловом эфире (15 мл). Затем смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, поток перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. За это время смесь приобретает оранжевую окраску. Затем добавляют по каплям хлористый бензил (13,2 г) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. Добавляют воду (100 мл) и отделяют эфирный слой, промывают водой, разбавленной соляной кислотой и опять водой, затем высушивают (сульфат натрия). Эфир отгоняют при пониженном давлении, затем перегоняют остаток и получают α-бензилпинаколон, т.кип. 78-80°С (0,06 мм рт.ст)

Стадия 2. Добавляют по каплям бром (1,4 мл) к α-бензилпинаколону (5,2 г) в диэтиловом эфире (80 мл) при температуре ~10°С. Затем раствор перемешивают в течение часа при комнатной температуре, эфир отгоняют в вакууме и получают красную жидкость, которую перегоняют и получают α-бром-α-бензилпинаколон в виде бледно-окрашенной жидкости, т.кип. 100°С (0,1 мм рт.ст.).

Стадия 3. Добавляют по каплям 1,2,4-триазол (0,28 г) в диметилформамиде (5 мл) к суспензии гидрида натрия (0,1 г, 100%) в диметилформамиде (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и затем добавляют α-бром-α-бензилпинаколон (1,0 г) в диметилформамиде (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем выливают в воду (75 мл) и получают α-(1,2,4-триазолил-1)-α-бензилпинаколон в виде белого кристаллического вещества, т.пл. 69-71°С.

Стадия 4. α-(1,2,4-Триазолил-1)-α-бензилпинаколон (2,0 г) в метаноле (20 мл) обрабатывают боргидридом натрия (0,26 г), который добавляют частями. Затем смесь кипятят с обратным холодильником в течение часа. Растворитель отгоняют в вакууме и к остатку добавляют соляную кислоту (1 н., 40 мл). Отфильтровывают белый осадок, промывают его водой, высушивают и кристаллизуют из водного этанола. Получают целевой продукт в виде белого кристаллического вещества.

Пример 3. 1-(1,2,4-Триазолил-1)-1- -фторбензоил-2-трет.бутилпропанол-2. (Соединение 4).

К эфирному раствору магнийиодметила, полученному взаимодействием иодистого метила (6,2 г) с магнием (1,1 г) в сухом диэтиловом эфире, прибавляют по каплям α-(1,2,4-триазолил-1)-α-п-фторбензилпинаколон (4,0 г) в сухом диэтиловом эфире (30 мл). Затем смесь кипятят с обратным холодильником в течение часа, охлаждают и обрабатывают 10%-ной серной кислотой (20 мл). Нерастворимое вещество отфильтровывают, промывают разбавленной соляной кислотой и водой, высушивают и получают после кристаллизации из водного этанола целевой продукт.

Пример 4. 1-Третбутил-2-(1,2,4-триазолил-1)-2- -хлорбензилэтанол. (Соединение 5).

Раствор магнийбромбутила, полученного взаимодействием бромистого бутила (5,63 г) с магнием (1,0 г) в сухом диэтиловом эфире, обрабатывают по каплям α-(1,2,4-триазол-1-ил)-α-п-хлорбензилхлоридом (4,0 г) в диэтиловом эфире (30 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение часа. Реакционную смесь обрабатывают разбавленной серной кислотой (20 мл), эфирный слой отделяют, промывают водой и высушивают (сульфат натрия). После отгонки растворителя в вакууме получают белое твердое вещество, которое после кристаллизации из смеси диэтиловый эфир-петролейный эфир (60-80°С) представляет целевой продукт.

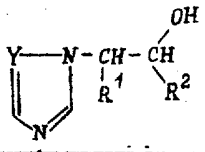
Пример 5. Медный комплекс соединения 1, (Соединение 21).

Хлорид меди (2^+) (0,9 г, 0,005 моль), растворенный в воде (4 мл), добавляют по каплям к раствору соединения 1 (2,9 г; 0,01 моль) в этаноле (60 мл) и полученный зеленый раствор перемешивают в течение получаса. Затем объем растворителя

уменьшают приблизительно до 30 мл и добавляют воду (30 мл). Отделяют зеленое масло. Водную фазу декантируют и органическую фазу перемешивают в течение 30 мин с изопропанолом (50 мл). Затем образующееся зеленое твердое вещество отфильтровывают, высушивают и получают после перекристаллизации из смеси этанол-вода комплекс (1,6 г).

В таблице представлены соединения, полученные по примеру 1.

Исследования ЯМР показали, что каждое из соединений 22,24,25 и 33 является смесью стереоизомеров. Весовое соотношение изомеров в соединениях 22,24,25 и 33 составляет, соответственно, 9:1, 7:1, 4:1 и 1,5:1.



Соединение, №	R^1	R^2	Y	Т.пл. или т.кип., °С
1	2	3	4	5
1*	-Cl-$C_6H_4CH_2$-	трет-Бутил	-N-	162-164
2	$C_6H_5CH_2$-	То же	-N-	91-93
3	n-F-$C_6H_4CH_2$-	-"-"-"-	-N-	137-142°
4	n-Cl-$C_6H_4CH_2$-	-"-"-"-	-N-	133-134
5*	n-Cl-$C_6H_4CH_2$-	-"-"-"	-C-	179-181
6	n-NO_2-$C_6H_4CH_2$-	-"-"-"-	-N-	157-159
7	3,4-ди-Cl-$C_6H_3CH_2$-	-"-"-"-	-N-	186-188
8	o-F-$C_6H_4CH_2$-	-"-"-"-	-N-	100-102
9	2,4-ди-Cl-$C_6H_3CH_2$-	-"-"-"-	-N-	140-143
10	$CH_2CH=CH_2$	-"-"-"-	-N-	110-120/0,1 мм рт.ст.
11	м-CF_3-$C_6H_4CH_2$-	-"-"-"-	-N-	71-73
12	3-NO_2-4-Cl-C_6H_3-CH_2-	-"-"-"-	-N-	177-178
15	o-Cl-$C_6H_4CH_2$-	трет-Бутил	-N-	100-102
16	n-Br-$C_6H_4CH_2$-	То же	-N-	181-183
17	м-F-$C_6H_4CH_2$-	-"-	-N-	110-113
18	м-Br-$C_6H_4CH_2$-	-"-	-N-	133-136
19	2,4-ди-Cl-$C_6H_3CH_2$-	Изопропил	-N-	127-130
20	n-Cl-$C_6H_4CH_2$-	То же	-N-	100-103
21	n-Cl-$C_6H_4CH_2$-	трет-Бутил	-N-	138-140
22*	o-F-$C_6H_4CH_2$-	Изопропил	-N-	74-78
23	2,6-ди-Cl-$C_6H_3CH_2$-	трет-Бутил	-N-	151-154
24*	2-Cl-4-F-$C_6H_3CH_2$-	То же	-N-	137-140
25*	o-F-$C_6H_4CH_2$-	Изопропил	-N-	122-127

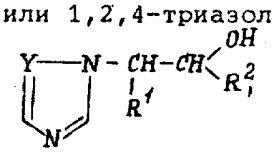
Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
26	$C_6Cl_5CH_2$-	трет-Бутил	-N-	173-175
27	2,4,5-три-Cl-$C_6H_2CH_2$-	трет-Бутил	-N-	188-192
28	2,3,6-три-Cl-$C_6H_2CH_2$-	То же	-N-	168-172
29	2-Cl-4-F-$C_6H_3CH_2$-	-"-	-N-	150-153
30	2-Cl-4-F	-"-	-	153-154
31	2,4-ди-F-$C_6H_3CH_2$-	-"-	-N-	111-114
32	n-F-$C_6H_4CH(CH_3)$-	-"-	-N-	197-201
33*	2,4-ди-Cl-$C_6H_3CH(CH_3)$-	-"-	-N-	145-147
34	n-Cl-$C_6H_4CH(CH_3)$-	-"-	-N-	182-185
35	2-F-4-Br-$C_6H_3CH_2$-	-"-	-N-	171-174
36	2,4-ди-Br-$C_6H_3CH_2$-	-"-	-N-	157-160
37	o-CH_3O-$C_6H_4CH_2$-	трет-Бутил	-N-	141-144
38	o-CH_3-$C_6H_4CH_2$-	То же	-N-	123-125
39	n-CH_3-$C_6H_4CH_2$-	-"-	-N-	144-146
40	2,5-ди-CH_3-$C_6H_3CH_2$-	-"-	-N-	114-117
41	2,4-ди-Cl-$C_6H_3CH_2$	-"-	-CH-	191-193
42	$C_6H_5CH_2$-	-"-	-CH-	167-169
43	2-Cl-4F-$C_6H_3CH_2$-	-"-	-CH-	162-164
44	o-Cl-$C_6H_4CH_2$-	-"-	-CH-	167-169
45	o-F-$C_6H_4CH_2$-	-"-	-CH-	164-165
46	n-F-$C_6H_4CH_2$-	-"-	-CH-	164-166
47	n-Br-$C_6H_4CH_2$-	-"-	-CH-	199-201
48	м-Cl-$C_6H_4CH_2$-	трет-Бутил	-N-	127-129
49	n-CH_3-$C_6H_4CH_2$-	То же	-N-	
50	2-CH_3O-5Br-$C_6H_3CH_2$-	-"-	-N-	184-186

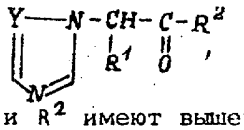
Примечание. * Соединения 1 и 5 являются диастереоизомерами. Рентгенографический анализ показал, что в соединении 1 углерод, связанный с триазольным кольцом, находится в S-положении, а углерод, связанный с гидроксильной группой, находится в R-положении. В соединении 5 углерод, связанный с триазольным кольцом, находится в S-положении, а углерод связанный с гидроксильной группой, находится в R-положении.

Формула изобретения

Способ получения производных имидазола или 1,2,4-триазола общей формулы I



где Y - азот или метиновая группа;
R^1 - незамещенная бензильная группа или замещенная в фенильном кольце одним, двумя или тремя заместителями из числа галоида, алкила с 1-4 атомами углерода, алкоксила с 1-4 атомами углерода, трифторметила, нитрогруппы, или замещенная по метиленовой группе алкилом с 1-4 атомами углерода;
R^2 - алкил с 1-4 атомами углерода,
или их солей, отличающийся тем, что подвергают восстановлению соединение общей формулы



где Y, R^1 и R^2 имеют вышеуказанные значения,
с последующим выделением целевого продукта в виде основания или соли.

Приоритет по признакам:
19.08.76
при Y - все значения;
R^1 - незамещенная бензильная группа или замещенная в фенильном кольце галоидом;
R^2 - алкил с 1-4 атомами углерода.
16.11.76
при Y - азот;
R^1 - 2,4-дихлорбензильная группа;
R^2 - трет-бутил.
08.02.77
при Y - все значения;
R^1 - бензильная группа, замещенная в фенильном кольце одним, двумя или тремя заместителями из числа галоида, алкила или алкоксила с 1-4 атомами углерода, трифторметила, нитрогруппы и/или замещенная по метиленовой алкилом с 1-4 атомами углерода;
R^2 - алкил с 1-4 атомами углерода.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Вейганд-Хильгетат. Методы эксперимента в органической химии. "Химия", М., 1968, с. 67.

Составитель А.Орлов
Редактор И.Михеева Техред М.Рейвес Корректор М.Шароши
Заказ 9109/72 Тираж 495 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5
Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4