



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

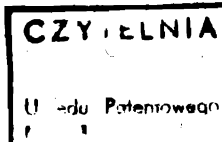
Zgłoszono: 03.08.78 (P. 208889)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 24.03.80

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1984

Int. Cl.⁸
C07D 233/62



Twórcy wynalazku: Jan Biernat, Elżbieta Luboch

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk; Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania N-trójfenyloimetyloimidazoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-trójfenyloimetyloimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chloru.

Znany z polskiego opisu patentowego nr 69778 sposób otrzymywania N-trójfenyloimetyloimidazoli polega na reakcji imidazolu z trójfenylokarbinolami. W czasie reakcji korzystnym jest azeotropowe odszczepienie wody w obecności wysokowrzącego, obojętnego rozpuszczalnika organicznego, jak ksylen lub chlorobenzen. W przypadku prowadzenia reakcji bez rozpuszczalnika proces zachodzi w podwyższonej temperaturze od 140° do 230°C, korzystnie 170° do 190°C, przy czym dla ułatwienia odszczepienia wody dodaje się środki odciągające, jak tlenki metali ziem alkalicznych względnie tlenek glinu.

Inny sposób otrzymywania N-trójfenyloimetyloimidazoli, znany z opisu patentowego RFN nr 2009020, polega na reakcji trójfenylokarbinoli z tionylodwuimidazolem w środowisku obojętnego, osuszonego rozpuszczalnika organicznego, jak eter naftowy, benzen, toluen, aceton, eter etylowy, tetrahydrofuran, acetonitryl, dwumetylosulfotlenek lub dwumetyloformamid. Reakcja przebiega w temperaturze -20° do +150°C, korzystnie w temperaturze 0°—50°C, zaś czas reakcji wynosi od 3 do 25 godzin.

Niedogodnością sposobu opisanego w patencie polskim jest konieczność prowadzenia reakcji w

2

drastycznych warunkach, jak wysoka temperatura i długi czas procesu.

Sposób wytwarzania N-trójfenyloimetyloimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chloru, według wynalazku polega na tym, że zawieszinę imidazolu w aprotowym, bezwodnym rozpuszczalniku organicznym poddaje się reakcji z tlenochlorkiem fosforu w obecności czynnika wiążącego kwas, a następnie do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się trójfenylokarbinol o ogólnym wzorze 2, w którym X ma podane wyżej znaczenie, całość podgrzewa się w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w temperaturze jego wrzenia, i w czasie korzystnie od 2,5 do 5 godzin, po czym z mieszaniny poreakcyjnej izoluje się końcowy produkt znanymi sposobami.

Aprotowym rozpuszczalnikiem organicznym oraz czynnikiem wiążącym kwas jest pirydyna. Inny sposób otrzymywania N-trójfenyloimetyloimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chloru, według wynalazku polega na tym, że na imidazol w bezwodnym aprotowym rozpuszczalniku organicznym działa się dwuchlorkiem kwasu O-alkilo- lub O-arylofosforowego, w obecności czynnika wiążącego kwas, a następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się trójfenylokarbinol o wzorze ogólnym 2, w którym X ma podane wyżej znaczenie, całość podgrzewa się w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w temperaturze jego wrzenia i w czasie korzystnie

od 2,5 do 5 godzin, po czym z mieszaniny poreakcyjnej izoluje się końcowy produkt znanymi sposobami. Aprotanowym rozpuszczalnikiem organicznym jest acetonitryl, względnie pirydyna, zaś czynnikiem wiążącym kwas pirydyna.

Zaletą sposobu według wynalazku jest wyeliminowanie konieczności izolowania z mieszaniny reakcyjnej produktu pośredniego w postaci fosforyloimidazolu, a tym samym możliwość uzyskania produktu końcowego w procesie jednoetapowym, z łatwo dostępnymi substratami oraz w krótkim czasie. Ponadto, stosowanie pirydyny, eliminuje konieczność wprowadzania dodatkowego odczynnika, będącego akceptorem powstającego kwasu.

Sposób otrzymywania N-trójfenyloimetyloimidazoli według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. Do zawiesiny 17 g (0,25 m) imidazolu w 100 ml bezwodnej pirydyny wkrapla się 7,3 ml (0,08 m) tlenochloru fosforu i mieszaninę pozostawia na 15 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 20 g (0,077 m) trójfenylokarbinolu i całość ogrzewa do wrzenia w ciągu 3 godzin. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a z pozostałości wytrąca wodą osad surowego. N-trójfenyloimetyloimidazolu. Po krystalizacji z ksylenem otrzymuje się N-trójfenyloimetyloimidazol o temperaturze topnienia 224—226°C. Wydajność wynosi 63% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Do zawiesiny 14 g (0,205 m) imidazolu w 50 ml bezwodnej pirydyny wkrapla się 15,25 ml (0,1 m) dwuchloru kwasu O-fenylfosforowego i mieszaninę pozostawia na 15 minut w temperaturze pokojowej. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 20 g (0,08 m) trójfenylokarbinolu i ogrzewa do wrzenia w ciągu 3 godzin. Pirydynę oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje 500 ml wody. Wypada osad, który krystalizuje się z ksylenem. Uzyskuje się N-trójfenyloimetyloimidazol w temperaturze topnienia 223—225°C, z wydajnością 60%.

Przykład III. Do roztworu 14 g (0,205 m) imidazolu w 30 ml bezwodnego acetonitrylu dodaje się 20 ml (0,25 m) bezwodnej pirydyny i wkrapla 11,8 ml (0,10 m) dwuchloru kwasu O-etylofosforowego. Po kilku minutach do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 18,8 g (0,064 m) O-chlorofenylodwufenylokarbinolu i całość ogrzewa do

wrzenia w czasie 5 godzin. Acetonitryl oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, zaś pozostałość traktuje się wodą i ekstrahuje benzolem. Ekstrakt benzencowy przemycza małą ilością wody i suszy bezwodnym siarczanem magnezu, po czym benzen odparowuje się, a uzyskany olej ogrzewa z 30 ml acetonitrylu z dodatkiem węgla aktywnego, sączy i pozostawia do powolnej krystalizacji w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 12,3 g N-/o-chlorofenylodwufenyloimetyloimidazolu o temperaturze topnienia 143—144°C, co stanowi 56% wydajności teoretycznej.

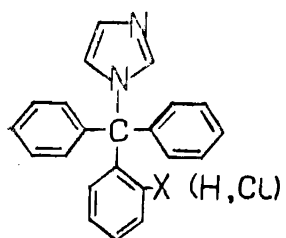
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N-trójfenyloimetyloimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chloru, **znamienny tym**, że zawieszinę imidazolu w aprotanowym, bezwodnym rozpuszczalniku organicznym poddaje się reakcji z tlenochlorkiem fosforu w obecności czynnika wiążącego kwas, a następnie do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się trójfenylokarbinol o wzorze ogólnym 2, w którym X ma podane wyżej znaczenie, całość ogrzewa w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie do temperatury jego wrzenia, w czasie korzystnie od 2,5 do 5 godzin, po czym z mieszaniny poreakcyjnej izoluje się produkt końcowy znanymi sposobami.

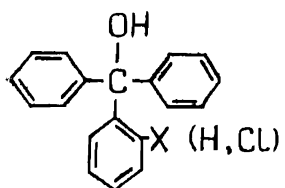
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że aprotanowym rozpuszczalnikiem organicznym i czynnikiem wiążącym kwas jest pirydyna.

3. Sposób wytwarzania N-trójfenyloimetyloimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru lub chloru, **znamienny tym**, że na imidazol w bezwodnym, aprotanowym rozpuszczalniku organicznym działa się dwuchlorkiem kwasu O-alkil- lub O-arylofosforowego w obecności czynnika wiążącego kwas, a następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się trójfenylokarbinol o wzorze ogólnym 2, w którym X ma podane wyżej znaczenie, całość ogrzewa się w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie do temperatury jego wrzenia, w czasie korzystnie od 2,5 do 5 godzin, po czym z mieszaniny poreakcyjnej izoluje się produkt końcowy znanymi sposobami.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że aprotanowym rozpuszczalnikiem organicznym jest acetonitryl, względnie pirydyna, zaś czynnikiem wiążącym kwas — pirydyna.



WZOR 1



WZOR 2