

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

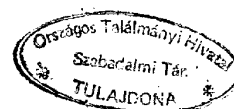
SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
194840 B

(22) A bejelentés napja: 86. 03. 18. (21) 1104/86
(33) DE:
(32) 85. 03. 19.
(31) P 35 09 824.4

(51) Int. Cl4
C 07 D 249/08

(41) (42) A közzététel napja: 1986. 12. 29.
(45) Megjelent: 1989. 06. 14.



(72) Feltalálók:
dr. KRAATZ Udo, Leverkusen, dr. FEYEN Peter, Mettmann, DE

(73) Szabadalmaz:
BAYER AG., Leverkusen, DE

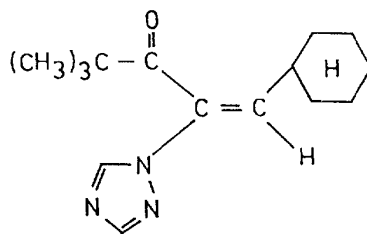
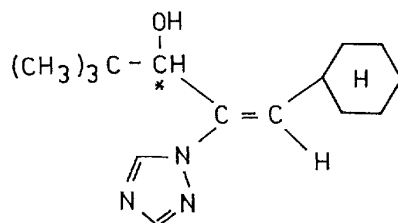
(54) ELJÁRÁS AZ (E)-1-CIKLOHEXIL-4,4-DIMETIL-3-HIDROXI- -2-(1,2,4-TRIAZOL-1-IL)-PENT-1-ÉN (+)-ANTIPÓDJÁNAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az ismert, fungicid hatású (I) képletű (E)-1-ciklohexil-4,4-dimetil-3-hidroxi-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-én (+)-antipódjának az előállítására.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy a (II) képletű 1-ciklohexil-4,4-dimetil-2-(1,2,4-

-triazol-1-il)-pent-1-én-3-on (E)-izomerjét lítium-alumínium-hidriddel redukálják, közömbös szerves oldószerben, az N-metil-efedrin (+)-antipódjának és N-etil-anilinnak a jelenlétében, -80 - +50 °C hőmérsékleten.



A találmány tárgya eljárás az ismert (E)-1-ciklohexil-4,4-dimetil-3-hidroxi-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-én (+)-antipódjának* előállítására.

*) (+)-Antipódon olyan enantiomert értünk, amely a nátrium-D-vonal lineárisan polarizált fényének rezgési síkját jobbra fordítja el.

Ismert, hogy az (E)-1-ciklohexil-4,4-dimetil-3-hidroxi-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-én (+)-antipódját úgy állítják elő, hogy a megfelelő racém vegyületet egy optikailag aktív savkloriddal átalakítják, a keletkező észter-diasztereómer-elegyet kromatográfiásan elválasztják és az észtert, amely a (+)-antipódot tartalmazza, elszappanosítják (3 302 120 sz. NSZK-beli közzétételi irat). Az eljárás hátránya, hogy a kívánt antipódnak csak csekély mennyiségű előállítására alkalmas az eljárás.

Ismert továbbá, hogy ketonokat redukálószerrel különböző királis segédreagensek jelenlétében optikailag aktív karbinolokká redukálhatunk. [Chem. Pharm. Bull. 31, 837 (1983) és 0 054 431 sz. európai közzétételi irat]. Azonban ez az eljárás általánosan nem alkalmazható. Így azok a ketonok, amelyek aromás csoportokat nem tartalmaznak, csak olyan karbinolokká alakíthatók, amelyek gyakorlati célra nem megfelelő optikai tisztasággal rendelkeznek.

Felismertük, hogy az (I) általános képletű (E)-1-ciklohexil-4,4-dimetil-3-hidroxi-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-én (+)-antipódját 100 %-os optikai tisztasággal állíthatjuk elő, ha a (II) általános képletű 1-ciklohexil-4,4-dimetil-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-én-3-on (E)-izomerjét lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk, inert szerves hígítószerben, N-metil-efedrin (+)-antipódjának és N-etil-anilinnak a jelenlétében, -80 - +50 °C hőmérsékleten.

Rendkívül meglepő, hogy az (I) általános képletű (E)-1-ciklohexil-4,4-dimetil-3-hidroxi-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-én pozitív antipódját a találmány szerinti eljárással nagy kitermeléssel és kitűnő tisztasággal állíthatjuk elő, ugyanis a technika ismert állása szerint nem vártuk volna, hogy az átalakítás szelektíven a kívánt termékhez vezet.

A találmány szerinti eljárás több előnnyel jár. Így a reakciókomponensek nagyobb mennyiségben, technikai méretekben is problémamentesen kezelhetők, a találmány szerinti eljárás elvégzéséhez csekély készülékigény szükséges és a reakció lezajlása után keletkező reakcióelegy feldolgozása sem okoz nehézséget. Különösen előnyös, hogy a találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű (E)-1-ciklohexil-4,4-dimetil-3-hidroxi-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-én (+)-antipódot nagyobb kitermeléssel és jobb optikai tisztasággal állítjuk elő, mint ahogy az ismert módszerrel, a klasszikus racémáthasítással végezhetnénk.

A találmány szerinti eljárással előállítható (E)-1-ciklohexil-4,4-dimetil-3-hidroxi-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-én (+)-antipódját az (I) általános képlet egyértelműen meghatározza. Az (I) általános képletben az aszimmetrikusan he-

lyettesített szénatomot, amely királis centrum, csillaggal jelöltük. Az (I) általános képletű vegyület szisztematikus neve elé helyezett (E) betűvel azt fejeztük ki, hogy a ciklohexil-csoport és az 1,2,4-triazolil-csoport a kettőskötés ellentétes oldalán helyezkedik el.

Ha redukálószerként lítium-alumínium-hidridet, királis segédreagensként a metil-efedrin (+)-antipódját és pótlólagos aminként N-etil-anilint alkalmazunk, akkor a találmány szerinti eljárás reakciómenetét az A reakcióvázlat szemlélteti.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként alkalmazott (II) általános képletű 1-(ciklohexil-4,4-dimetil-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-én-3-onnak az E-izomerje már ismert (3 322 818 sz. NSZK-beli közzétételi irat).

A találmány szerinti eljárásban redukálószerként lítium-alumínium-hidrid szerepel.

A találmány szerinti reakcióban hígítószerként az összes ilyen jellegű reakcióban szokásosan alkalmazott közömbös szerves oldószert felhasználhatjuk. Előnyösen alkalmazhatjuk az étert, így a dietil-étert, a tetrahidrofuránt és a terc--butil-metil-étert.

A találmány szerinti eljárásban királis segédreagensként az optikailag aktív aminos-alkoholok jöhetnek szóba. Különösen előnyös a N-metil-efedrin (+)-antipódja.

A találmány szerinti eljárásban aminként előnyösen a szekunder aminokat alkalmazhatjuk. Különösen előnyös az N-etil-anilin.

A találmány szerinti eljárásban a reakció hőmérsékletét széles tartományban változtathatjuk. Általában -80 °C - +50 °C, előnyösen -70 °C - +40 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk.

A találmány szerinti eljárást általában normál nyomáson folytatjuk le.

Adott esetben védőatmoszférában dolgozunk. Védőgázként ekkor az összes szokásosan alkalmazott, a reakció körülményei között inert gáz felhasználható. Előnyösen nitrogént és argont alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárásban 1 mól (II) általános képletű 1-ciklohexil-4,4-dimetil-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-én-3-on (E)-izomerjére általában 1-5 mól, előnyösen 2-4 mól lítium-alumínium-hidridet és 1-5 mól, előnyösen 2-4 mól királis aminos-alkoholt, valamint 2-10 mól, előnyösen 3-8 mól pótlólagosan adagolt amint alkalmazunk.

Általában a találmány szerinti eljárás lefolytatásakor úgy járunk el, hogy a királis aminos-alkoholt, adott esetben szerves hígítószerben feloldjuk, majd 0 -50 °C, előnyösen 10-40 °C hőmérsékleten egy szerves oldószerben készített lítium-alumínium-hidrid-szuspenzióba belecsepegtetjük, ezután az amint adagoljuk és később -80 - 0 °C, előnyösen -70 - -10 °C hőmérsékleten hozzácsepegtetjük a (II) általános képletű 1-ciklohexil-4,4-dimetil-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-én-3-on (E)-izomerjének szerves oldószerben készített oldatát. A feldolgozás szokásos módon történik. Általában úgy járunk el, hogy vizet adagolunk az elegyhez, a reak-

cióelegyet megsavanyítjuk, a szerves fázist elválasztjuk, a vízes fázist egy vízzel kevésbé elegyedő szerves oldószerrel többször extraháljuk, a tisztított szerves fázist mossuk és ezután bepároljuk. A visszamaradó maradékot megfelelő szerves oldószerrel digerálhatjuk vagy átkristályosítással továbbtisztíthatjuk.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű (E)-1-ciklohexil-4,4-dimetil-3-hidroxi-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-énnek a (+)-antipódja ismert, valamint ismert a vegyületnek fungicid szerként történő alkalmazása is [3 302 120 sz. NSZK-beli közzétételi irat].

A találmány szerinti eljárás lefolytatását a következő példával szemléltetjük.

Előállítási példa

Az (I) képletű vegyület előállítása

12,5 g (70 mmól) N-metil-efedrin-(+)-antipódot feloldunk 140 ml abszolút dietil-éterben és az elegyet 20 °C hőmérsékleten állandó keverés közben egy 70 ml dietil-éterben készített 2,7 g (70 mmól) lítium-alumínium-hidrid-szuszenzolóba csepegtetjük. Az elegyet visszafolyatós hűtő alatt 30 percig hevítjük, lehűtjük 20 °C hőmérsékletre és hozzácsepegtetünk 17 g (140 mmól) N-etil-anilint és az elegyet 1 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Ezután a reakcióelegyet -70 °C hőmérsékletre lehűtjük. Ezen a hőmérsékleten hozzácsepegtetünk 50 ml abszolút dietil-éterben feloldott 5,2 g (20 mmól) 1-ciklohexil-4,4-dimetil-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-en-3-onnak (E)-izomerjét. Az elegyet tovább keverjük 4 órán keresztül -70 °C hőmérsékleten, majd a reakcióelegyet még 16 órán keresztül -70 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután lassan vizet adagolunk hozzá. A keletkező reakcióelegyet 10%-os vízes sósavval megsavanyítjuk, úgy, hogy az elegy pH-ja kb. 4 legyen. Ezután elválasztjuk a szerves fázist és a vízes fázist ecet-

-észterrel kétszer extraháljuk. A tisztított szerves fázist kétszer mossuk 5%-os vízes sósavoldattal és magnézium-szulfát felett megszáritjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A keletkező kristályos maradékot ciklohexánnal összekeverjük, leszívjuk, ciklohexánnal mossuk és megszáritjuk. Ily módon 3,2 g (61% kitermelés) kristályos (E)-1-ciklohexil-4,4-dimetil-3-hidroxi-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-en-(+)-antipódot állítunk elő.

Op.: 164,5 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +81,4^\circ$ (c=0,338 mg/10 ml kloroform).

A termék optikai tisztasága 100%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

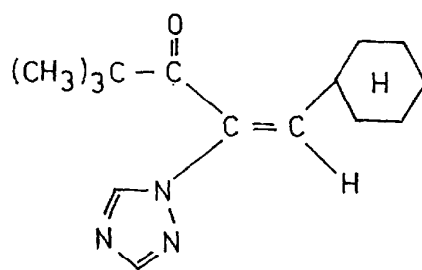
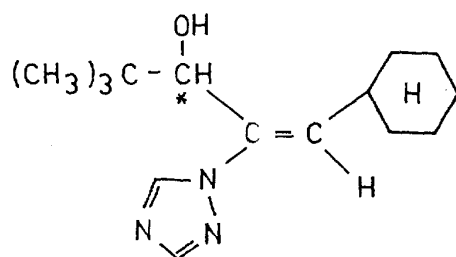
1. Eljárás az (I) képletű (E)-1-ciklohexil-4,4-dimetil-3-hidroxi-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-en-(+)-antipódjának az előállítására, *azzal jellemelve*, hogy a (II) képletű 1-ciklohexil-4,4-dimetil-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-en-3-on (E)-izomerjét lítium-alumínium-hidriddel közömbös szerves oldószerben az N-metil-efedrin-(+)-antipódjának és N-etil-anilinnak a jelenlétében, -80 - +50 °C hőmérsékleten redukáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemelve*, hogy közömbös szerves oldószerként dietil-étert, tetrahidrofuránt vagy terc-butil-metil-étert alkalmazunk.

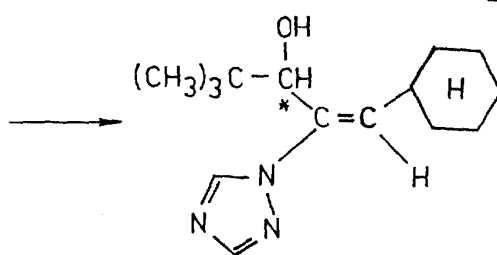
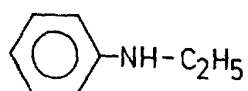
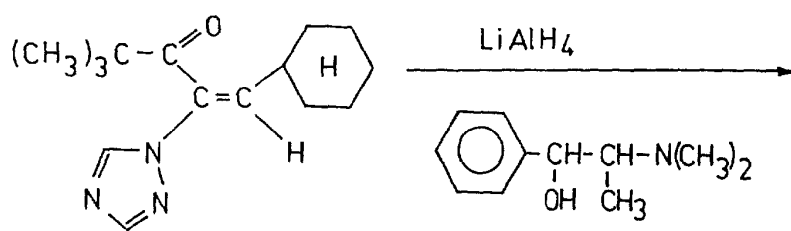
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemelve*, hogy az átalakítást -70 - +40 °C hőmérsékleten folytatjuk le.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemelve*, hogy 1 mól (II) képletű 1-ciklohexil-4,4-dimetil-2-(1,2,4-triazol-1-il)-pent-1-en-3-on (E)-izomerjéhez 1-5 mól lítium-alumínium-hidridet és 1-5 mól N-metil-efedrin-(+)-antipódot, valamint 2-10 mól N-etil-anilint alkalmazunk.

Int. Cl. C 07 D 249/08



A reakcióvázlat



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 4547. Nyomdaipari vállalat, Ungvár