República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0809082-3 A2

* B R P I 0 8 0 9 0 8 2 A 2 *

(22) Data de Depósito: 02/04/2008
(43) Data da Publicação: 09/09/2014
(RPI 2279)

(51) Int.Cl.:
C07D 233/68
C07D 233/90
C07D 233/92

(54) Título: PROCESSO PARA PRODUZIR COMPOSTO DE 2-HALOIMIDAZOL

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 03/04/2007 JP 2007-097005, 21/03/2008 JP 2008-073511

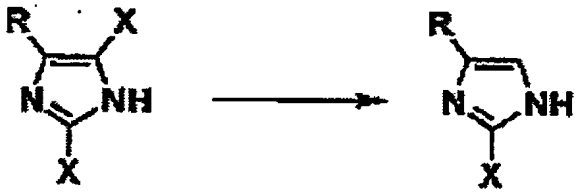
(73) Titular(es): Shikoku Chemicals Corporation

(72) Inventor(es): Takeshi Kumano, Yuichi Ikeda

(74) Procurador(es): Alexandre Ferreira

(86) Pedido Internacional: PCT JP2008056593 de 02/04/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/120800de 09/10/2008



"PROCESSO PARA PRODUZIR COMPOSTO DE 2-HALOIMIDAZOL"

Campo Técnico

A presente invenção se refere a um processo para produzir um composto de 2-haloimidazol útil como um intermediário para substâncias químicas farmacêuticas e agrícolas, um intermediário para tinturas, e similares.

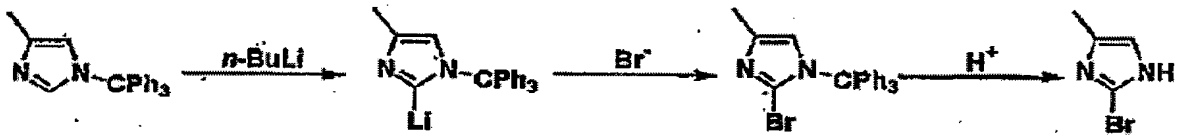
Técnica Antecedente

No Documento de Patente 1, como um processo para produzir um

composto de 2-haloimidazol, um método sintético representado pelo esquema de reação (A) do esquema 1 é descrito. No Documento de Patente 2, um método sintético representado pelo esquema de reação (B) do esquema 2 é descrito. No Documento de Patente 3, um método sintético representado pelo esquema de reação (C) do esquema 3 é descrito.

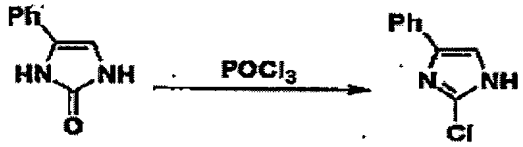
[Esquema 1]

Esquema de Reação (A)



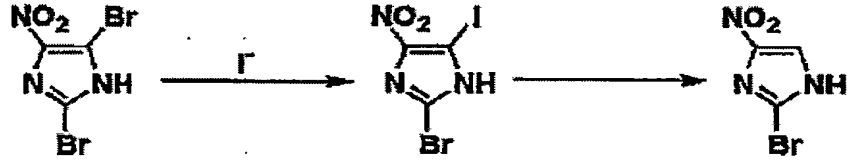
[Esquema 2]

Esquema de reação (B)



[Esquema 3]

Esquema de reação (C)



Entretanto, no método sintético representado pelo esquema de reação (A), há um problema em que n-BuLi que deve ser manuseado com cuidado deve ser empregado. No método sintético representado pelo esquema de reação (B), há um problema em que o composto de 2-imidazolona a ser usado como um material bruto é caro e também um rendimento de reação do composto de 2-cloroimidazol como um produto é baixo. No método sintético representado pelo esquema de reação (C), há uma desvantagem em que um catalisador caro tal como platina ou com base em paládio deve ser utilizado no caso de usar um gás hidrogênio como um agente redutor para um composto de imidazol iodado como um intermediário. Além disso, no caso onde um sal de sulfito é usado em vez do gás hidrogênio anterior, há um

problema em que a separação e isolamento do composto de 2-bromoimidazol visto que um produto objeto requer tempo e trabalho visto que a regiosseletividade da reação de desalogenação é inferior e um composto de imidazol 2-desbromado é produzido em uma quantidade grande como um subproduto.

Documento de Patente 1: JP-A-6-211846 (veja Parágrafos 0105 a 0107)

Documento de Patente 2: folheto de W000/06552 (veja Esquema 2 na página 4)

Documento de patente 3: JP-A-2006-117628

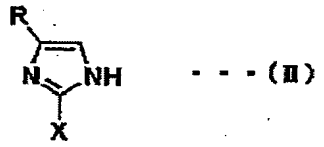
Descrição da Invenção

Problemas que a Invenção Deve Resolver

Um objetivo da invenção é fornecer um processo para produzir um composto de 2-haloimidazol representado pela fórmula geral (II) do esquema 4, que usa

matérias-primas baratas e pode produzi-las através de operações simples e convenientes em custos inferiores.

[Esquema 4]



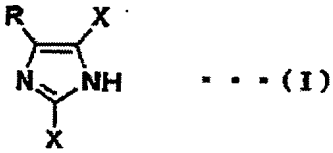
· · · (II)

em que R representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo arila, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidroxialquila, um grupo formila, ou um grupo carboxila e X é um átomo de halogênio.

Meios para Resolver os Problemas

Como um resultado dos estudos extensos para resolver os problemas anteriores, os presentes inventores constataram que o objeto desejado pode ser obtido reagindo-se um composto de 2,4-dialoimidazol representado pela fórmula (I) do esquema 5, um composto de iodo, e um ou dois ou mais compostos selecionados de um composto de cetona, um éster, composto, e um composto de nitrila. Desse modo, eles realizaram a invenção.

[Esquema 5]



· · · (I)

em que R representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo arila, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidroxialquila, um grupo formila, ou um grupo carboxila e X é um átomo de halogênio.

Vantagem da Invenção

De acordo com o processo de produção da invenção, o composto de 2-haloimidazol útil como um intermediário para medicamentos e substâncias químicas a-

grícolas, um intermediário para tinturas, e similares pode ser produzido por uma reação de uma etapa em um alto rendimento e em uma pureza alta, de forma que os custos de produção do composto de imidazol possam ser diminuídos.

Melhor Modo para Realizar a Invenção

O seguinte descreverá a invenção em detalhes. O processo para produzir um composto de 2-haloimidazol da invenção é caracterizado reagindo-se um composto de 2,4- dialoimidazol representado pela fórmula (I), um composto de iodo, e um ou dois ou mais compostos selecionados de um composto de cetona, um composto de éster, e um composto de nitrila. A reação anterior é normalmente realizada em um solvente, porém, no caso onde a matéria-prima é líquida, é possível levar realizar a reação sem qualquer solvente.

O composto de 2,4-dialoimidazol a ser utilizado realizando-se a invenção pode ser sintetizado através de métodos conhecidos (veja, por exemplo, J. Chem. Soc., vol. 121, página 947 (1922)).

Exemplos do composto de 2,4-dialoimidazol incluem:

2,4-dicloroimidazol ,
2,4-dicloro-5-metilimidazol,
2,4-dicloro-5-etilimidazol,
2,4-dicloro-5-propilimidazol,
4-butil-2,5-dicloroimidazol,
2,4-dicloro-5-pentilimidazol,
2,4-dicloro-5-hexilimidazol,
2,4-dicloro-5-fenilimidazol,
2,4-dicloro-5-naftilimidazol,
2,4-dicloro-5-nitroimidazol,
4-ciano-2,5-dicloroimidazol,
2,4-dicloro-5-hidroximetilimidazol,
2,4-dicloro-5-hidroxietilimidazol,
2,4-dicloro-5-formilimidazol,
ácido 2,5-dicloroimidazol-4-carboxílico,
2,4-dibromoimidazol,
2,4-dibromo-5-metilimidazol,
2,4-dibromo-5-etilimidazol,
2,4-dibromo-5-propilimidazol,
4-butil-2,5-dibromoimidazol,
2,4-dibromo-5-pentilimidazol,
2,4-dibromo-5-hexilimidazol,
2,4-dibromo-5-fenilimidazol,

2,4-dibromo-5-naftilimidazol,
2,4-dibromo-5-nitroimidazol,
4-ciano-2,5-dibromoimidazol,
2,4-dibromo-5-hidroximetilimidazol,
2,4-dibromo-5-hidroxietilimidazol,
2,4-dibromo-5-formilimidazol,
ácido 2,5-dibromoimidazol-4-carboxílico, e similares.

Da mesma forma, exemplos dos compostos de imidazol produzidos correspondentes aos compostos de 2,4-dialoimidazol anteriores incluem:

2-cloroimidazol,
2-cloro-4-metilimidazol,
2-cloro-4-etilimidazol,
2-cloro-4-propilimidazol,
4-butil-2-cloroimidazol,
2-cloro-4-pentilimidazol,
2-cloro-4-hexilimidazol,
2-cloro-4-fenilimidazol,
2-cloro-4-naftilimidazol,
2-cloro-4-nitroimidazol,
2-cloro-4-cianoimidazol,
2-cloro-4-hidroximetilimidazol,
2-cloro-4-hidroxietilimidazol,
ácido 2-cloro-4-formilimidazol, 2-cloroimidazol-4-carboxílico,
2-bromoimidazol ,
2-bromo-4-metilimidazol,
2-bromo-4-etilimidazol,
2-bromo-4-propilimidazol,
2-bromo-4-butilimidazol,
2-bromo-4-pentilimidazol,
2-bromo-4-hexilimidazol,
2-bromo-4-fenilimidazol,
2-bromo-4-naftilimidazol,
2-bromo-4-nitroimidazol,
2-bromo-4-cianoimidazol,
2-bromo-4-hidroximetilimidazol,
2-bromo-4-hidroxietilimidazol,
2-bromo-4-formilimidazol, e

ácido 2-bromoimidazol-4-carboxílico.

Exemplos do composto de iodo a ser utilizados na realização da invenção incluem iodo, ácido hidroiódico, iodeto de lítio, iodeto de sódio, iodeto de potássio, iodeto de cálcio, iodeto de cobre, iodeto de zinco, iodeto de magnésio, iodeto de alumínio, iodeto de amônia, e sais de hidroiodeto tal como hidroiodeto de trietilamina. É da mesma forma possível usá-los isoladamente ou em combinação.

Para aumentar o rendimento da reação, a quantidade do composto de iodo anterior pode ser suficientemente uma quantidade em excesso, preferivelmente 1,5 vez de equivalentes ou mais relativos ao composto de 2,4-dialoimidazol.

Exemplos de composto de cetona a ser utilizados na realização da invenção incluem propanona, 2-butanona, 2-hexanona, 3-hexanona, ciclopentanona, cicloexanona, cicloeptanona, e similares, e 2-hexanona, ciclopentanona, ou cicloexanona é preferível.

Além disso, exemplos do composto de éster a ser usado realizando a invenção inclui acetato de etila, acetato de butila, acetato de cicloexila, butirato de etila, butirato de butila, benzoato de etila, benzoato de butila, malonato de dietila, malonato de diisopropila, e similares, e acetato de etila, malonato de dietila, ou malonato de diisopropila é preferível.

Além disso, exemplos do composto de nitrila a ser usado realizando a invenção incluem acetonitrila, butironitrila, isobutironitrila, hexanonitrila, cicloexanocarbonitrila, cianeto de acetofenila, e similares, e butironitrila, hexanonitrila, ou cicloexanocarbonitrila é preferível.

A quantidade de cada do composto de cetona acima, composto de éster, e composto de nitrila a ser utilizada pode ser suficientemente uma quantidade em excesso, preferivelmente 1,5 vez de equivalentes ou mais relativo ao composto de 2,4-dialoimidazol. No caso onde estes compostos são usados em combinação, a quantidade total deles pode ser suficientemente uma quantidade em excesso, preferivelmente 1,5 vez de equivalentes ou mais relativo ao composto de 2,4-dialoimidazol.

O solvente a ser utilizado realizando a invenção não é particularmente limitado contanto que não iniba a reação. Exemplos do mesmo incluem água, álcoois tal como metanol, etanol, e álcool isopropílico; hidrocarbonetos alifáticos tal como hexano e heptano; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como cloreto de metileno, clorofórmio, tetracloreto de carbono, clorotrifluorometaneo, dicloroetano, clorobenzeno, e diclorobenzeno; éteres tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano, e dietileno glicol dimetil éter; amidas tais como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona, e triamida hexametilfosfórica; sulfóxidos tais como dimetil sulfóxido; e similares. Eles podem ser usados isoladamente ou em combinação.

A reação do composto de 2,4-dialoimidazol e o composto de iodo com o composto de cetona, composto de éster, ou composto de nitrila é realizada a uma temperatura de reação de 0 a 150°C, preferivelmente 60 a 110°C e é completada durante um tempo de reação de cerca de 30 minutos a cerca de 48 horas.

Depois da conclusão da reação, o composto de 2-haloimidazol como um produto objetivo pode ser adequadamente isolado por uma operação de extração com um solvente, uma operação de precipitação por resfriamento, ou operação similar.

Se necessário, o composto de 2-haloimidazol acima pode ser também purificado por um tratamento com carbono ativo, uma operação de recristalização, e similares.

Incidentemente, quando o composto de 2-cloroimidazol ou composto de 2-bromoimidazol é produzido realizando a invenção, uma quantidade pequena de um composto de 2-iodoimidazol é produzida como um subproduto juntamente com os compostos de imidazol. Entretanto, o composto de 2-iodoimidazol é equivalente ao composto de 2-cloroimidazol ou composto de 2-bromoimidazol e pode ser usado como um intermediário para medicamentos e substâncias químicas agrícolas, um intermediário para tinturas, e similares sem dificuldade ainda quando o composto de 2-iodoimidazol está contido no composto de 2-cloroimidazol ou composto de 2-bromoimidazol obtido realizando a invenção.

Exemplos

O seguinte especificamente descreverá a invenção com referência aos Exemplos e Exemplos Comparativos porém não será interpretado que a invenção é limitada a estes.

[Exemplo 1]

Enquanto uma mistura de 23,9 g (100,0 mmols) de 2,4-dibromo-5-metilimidazol e 30,0 g (300,0 mmols) de 2-hexanona foi agitada em temperatura ordinária, 22,5 g (150,0 mmols) de iodeto de sódio foram adicionados a isto para preparar uma reação líquida. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 5 horas sob uma corrente de nitrogênio, o líquido foi agitado sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Quando 2-bromo-4-metilimidazol no líquido de reação foi analisado por meio de HPLC, foi confirmado que o produto foi formado em uma quantidade de 11,6 g (72,0 mmols, conversão: 72,0%).

Depois que o líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida, o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano) e, depois que a matéria volátil foi também vaporizada para solidificar o produto, os cristais de 2-bromo-4-metilimidazol foram obtidos em uma quantidade de 10,6 g (rendimento: 65,6%) como um resíduo.

Incidentemente, o espectro de NMR dos cristais foi medido e foi comparado com o espectro de NMR de seu espécime, pelo qual foi confirmado que o produto é 2-bromo-4-metilimidazol.

[Exemplo 2]

Enquanto uma mistura de 23,9 g (100,0 mmols) de 2,4-dibromo-5-metilimidazol e 34,8 g (300,0 mmols) de acetato de butila foi agitada em temperatura ordinária, 22,5 g (150,0 mmols) de iodeto de sódio foi adicionado a esta para preparar um líquido de reação. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 5 horas sob uma corrente de nitrogênio, o líquido foi agitado sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Quando 2-bromo-4-metilimidazol no líquido de reação foi analisado por meio de HPLC, foi confirmado que o produto foi formado em uma quantidade de 11,1 g (69,2 mmols, conversão: 69,2%).

Depois que o líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida, o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano) e, depois que a matéria volátil foi também vaporizada para solidificar o produto, os cristais de 2-bromo-4-metilimidazol foram obtidos em uma quantidade de 10,2 g (rendimento: 63,4%) como um resíduo.

Incidentemente, o espectro de NMR dos cristais foram medidos e foi comparado com o espectro de NMR de seu espécime, pelo qual foi confirmado que o produto é 2 bromo-4-metilimidazol.

[Exemplo 3]

Enquanto uma mistura de 23,9 g (100,0 mmol) de 2,4-dibromo-5-metilimidazol e 32,8 g (300,0 mmol) de cicloexanocarbonitrila foi agitada em temperatura ordinária, 22,5 g (150,0 mmols) de iodeto de sódio foi adicionado a esta para preparar um líquido de reação. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 5 horas sob uma corrente de nitrogênio, o líquido foi agitado sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Quando 2-bromo-4-metilimidazol no líquido de reação foi analisado por meio de HPLC, foi confirmado que o produto foi formado em uma quantidade de 9,7 g (60,2 mmols, conversão: 60,2%).

Depois que o líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida, o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano) e, depois que a matéria volátil foi também vaporizada para solidificar o produto, os cristais de 2-bromo-4-metilimidazol foram obtidos em uma quantidade de 8,4 g (rendimento: 52,4%) como um resíduo.

Incidentemente, o espectro de NMR dos cristais foi medido e foi comparado com o espectro de NMR de seu espécime, pelo qual foi confirmado que o produto é 2-bromo-4-metilimidazol.

[Exemplo. 4]

Enquanto uma mistura de 23,9 g (100,0 mmol) de 2,4-dibromo-5-metilimidazol e 48,1 g (300,0 mmol) de malonato de dietila foi agitado em temperatura ordinária, 4,5 g (150,0 mmols) de iodeto de lítio foi adicionado a esta para preparar um líquido de reação. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 5 horas sob uma corrente de

nitrogênio, o líquido foi agitado sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Quando 2-bromo-4-metilimidazol no líquido de reação foi analisado por meio de HPLC, foi confirmado que o produto foi formado em uma quantidade de 9,69 g (60,2 mmols, conversão: 60,2%).

Depois que o líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida, o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano) e, depois que a matéria volátil foi também vaporizada para solidificar o produto, os cristais de 2-bromo-4-metilimidazol foram obtidos em uma quantidade de 8,3 g (rendimento: 51,4%) como um resíduo.

Incidentemente, o espectro de NMR dos cristais foi medido e foi comparado com o espectro de NMR de seu espécime, pelo qual foi confirmado que o produto é 2-bromo-4-metilimidazol.

[Example 5]

Enquanto uma mistura de 23,9 g (100,0 mmols) de 2,4-dibromo-5-metilimidazol e 20,7 g (300,0 mmols) butironitrila foi agitado em temperatura ordinária, 22,0 g (75,0 mmols) de iodeto de cálcio foi adicionado a esta para preparar um líquido de reação. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 5 horas sob uma corrente de nitrogênio, o

líquido foi agitado sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Quando 2-bromo-4-metilimidazol no líquido de reação foi analisado por meio de HPLC, foi confirmado que o produto foi formado em uma quantidade de 10,2 g (63,6 mmols, conversão: 63,6%).

Depois que o líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida, o produto foi purificado por cromatografia em sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano) e, depois que a matéria volátil foi também vaporizada para solidificar o produto, os cristais de 2-bromo-4-metilimidazol foram obtidos em uma quantidade de 9,4 g (rendimento: 58,6%) como um resíduo.

Incidentemente, o espectro de NMR dos cristais foi medido e foi comparado com o espectro de NMR de seu espécime, pelo qual foi confirmado que o produto é 2-bromo-4-metilimidazol.

[Exemplo 6]

Enquanto uma mistura de 23,9 g (100,0 mmols) de 2,4-dibromo-5-metilimidazol, 29,4 g (300,0 mmols) de cicloexanona, e 23,9 g (259,4 mmols) de tolueno foi agitado em temperatura ordinária, 22,5 g (150,0 mmols) de iodeto de sódio foi adicionado a esta para preparar um líquido de reação. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 12 horas sob uma corrente de nitrogênio, o líquido foi agitado sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Quando 2-bromo-4-metilimidazol no líquido de reação foi analisado por meio de HPLC, foi confirmado que o produto foi formado em uma quantidade de 13,7 g (82,3 mmols, conversão: 85,3%).

Depois que o líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida, o produto foi

purificado por cromatografia em sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano) e, depois que a matéria volátil foi também vaporizada para solidificar o produto, os cristais de 2-bromo-4-metilimidazol foram obtidos em uma quantidade de 12,6 g (rendimento: 78,1%) como um resíduo .

Incidentemente, o espectro de NMR dos cristais foi medido e foi comparado com o espectro de NMR de seu espécime, pelo qual foi confirmado que o produto é 2-bromo-4-metilimidazol.

[Exemplo 7]

Enquanto uma mistura de 23,9 g (100,0 mmol) de 2,4-dibromo-5-metilimidazol, 25,2 g (300,0 mmol) de ciclopentanona, e 29,1 g (300,0 mmol) de hexanonitrila foi agitada em temperatura ordinária, 22,5 g (150,0 mmol) de iodeto de sódio foram adicionados a isto para preparar um liquido de reação. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 5 horas sob uma corrente de nitrogênio, o líquido foi agitado sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Quando 2-bromo-4-metilimidazol no líquido de reação foi analisado por meio de HPLC, foi confirmado que o produto foi formado em uma quantidade de 13,9 g (86,5 mmol, conversão: 86,5%).

Depois que o líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida, o produto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano) e, depois que a matéria volátil foi também vaporizada para solidificar o produto, os cristais de 2-bromo-4-metilimidazol foram obtidos em uma quantidade de 12,4 g (rendimento: 77,3%) como um resíduo.

Incidentemente, o espectro de NMR dos cristais foi medido e foi comparado com o espectro de NMR de seu espécime, por meio do qual foi confirmado que o produto é 2-bromo-4-metilimidazol .

[Exemplo 8]

Enquanto uma mistura de 30,2 g (100,0 mmol) de 2,4-dibromo-5-fenilimidazol e 30,0 g (300,0 mmol) de 2-hexanona foi agitada em temperatura ordinária, 22,5 g (150,0 mmol) de iodeto de sódio foram adicionados a isto para preparar um liquido de reação. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 12 horas sob uma corrente de nitrogênio, o líquido foi agitado sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Quando 2-bromo-4-fenilimidazol no líquido de reação foi analisado por meio de HPLC, foi confirmado que o produto foi formado em uma quantidade de 13,4 g (60,0 mmol, conversão: 60,0%).

Depois que o líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida, o produto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano) e, depois que a matéria volátil foi também vaporizada para solidificar o produto, os cristais de 2-bromo-4-fenilimidazol foram obtidos em uma quantidade de 12,4 g (rendimento:

55,4%) como um resíduo.

Incidentemente, o espectro de NMR dos cristais foi medido e foi comparado com o espectro de NMR de seu espécime, por meio do qual foi confirmado que o produto é 2-bromo-4-fenilimidazol.

[Exemplo 9]

Enquanto uma mistura de 27,9 g (100,0 mmol) de 2,4 - dibromo-5-nitroimidazol e 20,7 g (300,0 mmol) de isobutironitrila foi agitada em temperatura ordinária, 22,5 g (150,0 mmol) de iodeto de sódio foram adicionados a isto para preparar um liquido de reação. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 10 horas sob uma corrente de nitrogênio, o líquido foi agitado sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Quando 2-bromo-4-nitroimidazol no líquido de reação foi analisado por meio de HPLC, foi confirmado que o produto foi formado em uma quantidade de 12,4 g (64,6 mmol, conversão: 64,6%).

Depois que o líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida, o produto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano) e, depois que a matéria volátil foi também vaporizada para solidificar o produto, os cristais de 2-bromo-4-nitroimidazol foram obtidos em uma quantidade de 11,6 g (rendimento: 60,6%) como um resíduo .

Incidentemente, o espectro de NMR dos cristais foi medido e foi comparado com o espectro de NMR de seu espécime, por meio do qual foi confirmado que o produto é 2-bromo-4-nitroimidazol .

[Exemplo 10]

Enquanto uma mistura de 25,1 g (100,0 mmol) de 4-ciano-2,5-dibromoimidazol e 42,7 g (300,0 mmol) de acetato de cicloexila foi agitada em temperatura ordinária, 22,5 g (150,0 mmol) de iodeto de sódio foram adicionados a isto para preparar um liquido de reação. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 12 horas sob uma corrente de nitrogênio, o líquido foi agitado sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Quando 2-bromo-4-cianoimidazol no líquido de reação foi analisado por meio de HPLC, foi confirmado que o produto foi formado em uma quantidade de 11,2 g (65,3 mmol, conversão: 65,3%).

Depois que o líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida, o produto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano) e, depois que a matéria volátil foi também vaporizada para solidificar o produto, os cristais de 2-bromo-4-cianoimidazol foram obtidos em uma quantidade de 10,5 g (rendimento: 61,2%) como um resíduo.

Incidentemente, o espectro de NMR dos cristais foi medido e foi comparado com o espectro de NMR de seu espécime, por meio do qual foi confirmado que o produto é 2-

bromo-4-cianoimidazol.

[Exemplo 11]

Enquanto uma mistura de 16,5 g (100,0 mmol) de 2,4-dicloro-5-etilimidazol e 30,0 g (300,0 mmol) de 3-hexanona foi agitada em temperatura ordinária, 22,5 g, (150,0 mmol) de iodeto de sódio foram adicionados a isto para preparar um liquido de reação. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 12 horas sob uma corrente de nitrogênio, o líquido foi agitado sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Quando 2-cloro-4-etilimidazol no líquido de reação foi analisado através de meios de HPLC, foi confirmado que o produto foi formado em uma quantidade de 8,3 g (63,6 mmol, conversão: 63,6%).

Depois que o líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida, o produto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano) e, depois que a matéria volátil foi também vaporizada para solidificar o produto, os cristais de 2-cloro-4-etilimidazol foram obtidos em uma quantidade de 7,6 g (rendimento: 58,3%) como um resíduo.

Incidentemente, o espectro de NMR dos cristais foi medido e foi comparado com o espectro de NMR de seu espécime, por meio do qual foi confirmado que o produto é 2-cloro-4-etilimidazol .

[Exemplo 12]

Enquanto uma mistura de 16,7 g (100,0 mmol) de 2,4-dicloro-5-hidroximetilimidazol e 56,5 g (300,0 mmol) de malonato de diisopropila foi agitada em temperatura ordinária, 22,5 g (150,0 mmol) de iodeto de sódio foram adicionados a isto para preparar um líquido de reação. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 12 horas sob uma corrente de nitrogênio, o líquido foi agitado sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Quando 2-cloro-4-hidroximetilimidazol no líquido de reação foi analisado por meio de HPLC, foi confirmado que o produto foi formado em uma quantidade de 6,6 g (45,7 mmol, conversão: 45,7%).

Depois que o líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida, o produto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano) e, depois que a matéria volátil foi também vaporizada para solidificar o produto, os cristais de 2-cloro-4-hidroximetilimidazol foram obtidos em uma quantidade de 5,3 g (rendimento: 40,1%) como um resíduo .

Incidentemente, o espectro de NMR dos cristais foi medido e foi comparado com o espectro de NMR de seu espécime, por meio do qual foi confirmado que o produto é 2-cloro-4-hidroximetilimidazol.

[Exemplo 13]

Enquanto uma mistura de 16,5 g (100,0 mmol) de 2,4-dicloro-5-formilimidazol e 29,4 g (300,0 mmol) de cicloexanona foi agitada em temperatura ordinária, 22,5 g (150,0

mmol) de iodeto de sódio foram adicionados a isto para preparar um líquido de reação. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 12 horas sob uma corrente de nitrogênio, o líquido foi agitado sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Quando 2-cloro-4-formilimidazol no líquido de reação foi analisado por meio de HPLC, foi confirmado que o produto foi formado em uma quantidade de 9,3 g (70.9 mmol, conversão: 70,9%).

Depois que o líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida, o produto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano) e, depois que a matéria volátil foi também vaporizada para solidificar o produto, os cristais de 2-cloro-4-formilimidazol foram obtidos em uma quantidade de 8,6 g (rendimento: 66,1%) como um resíduo.

Incidentemente, o espectro de NMR dos cristais foi medido e foi comparado com o espectro de NMR de seu espécime, por meio do qual foi confirmado que o produto é 2-cloro-4-formilimidazol.

[Exemplo 14]

Enquanto uma mistura de 18,1 g (100,0 mmol) de ácido 2,5-dicloroimidazol-4-carboxílico e 32,8 g (300,0 mmol) de cicloexanecarbonitrila foi agitada em temperatura ordinária, 22,5 g (150,0 mmol) de iodeto de sódio foram adicionados a isto para preparar um líquido de reação demais. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 12 horas sob uma corrente de nitrogênio, o líquido foi agitado sob resfriamento com gelo durante 1 hora. Quando ácido 2-cloroimidazol-4-carboxílico no líquido de reação foi analisado por meio de HPLC, foi confirmado que o produto foi formado em uma quantidade de 7,4 g (50,2 mmol, conversão: 50,2%).

Depois que o líquido de reação foi concentrado sob pressão reduzida, o produto foi purificado através de cromatografia de sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano) e, depois que a matéria volátil foi também vaporizada para solidificar o produto, os cristais de 2-ácido cloroimidazol-4-carboxílico foram obtidos em uma quantidade de 6,8 g (rendimento: 46,5%) como um resíduo.

Incidentemente, o espectro de NNR dos cristais foi medido e foi comparado com o espectro de NMR de seu espécime, por meio do qual foi confirmado que o produto é ácido 2-cloroimidazol-4-carboxílico.

[Exemplo comparativo 1]

Enquanto uma solução de 24,0 g (100,0 mmol) de 2,4-dibromo-5-metilimidazol entre 120 ml de etanol foi agitada em temperatura ordinária, 22,5 g (150,0 mmol) de iodeto de sódio foi adicionado a esta para preparar um líquido de reação. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 5 horas sob uma corrente de nitrogênio, a formação de 2-bromo-4-metilimidazol não foi observada quando o líquido de reação foi analisado por meio de HPLC.

[Exemplo Comparativo 2]

Enquanto uma mistura de 24,0 g (100,0 mmol) de 2,4-dibromo-5-metilimidazol e 30,0 g (300,0 mmol) de 2-hexanona foi agitada em temperatura ordinária, 15,4 g (150,0 mmol) de brometo de sódio foram adicionados a isto para preparar um líquido de reação. Depois que o líquido de reação foi agitado a 105°C durante 5 horas sob uma corrente de nitrogênio, a formação de 2-bromo-4-metilimidazol não foi observada quando o líquido de reação foi analisado por meio de HPLC.

Ao mesmo tempo que a invenção foi descrita em detalhes e com referência às modalidades específicas da mesma, será evidente para alguém versado na arte que várias mudanças e modificações podem ser feitas a estas sem afastar-se do espírito e escopo da mesma.

O presente pedido é baseado no Pedido de Patente Japonês No. 2007-097005 depositado em 3 de abril de 2007 e Pedido de Patente Japonês No. 2008-073511 depositado em 21 de março de 2008, e os conteúdos são incorporados aqui através de referência.

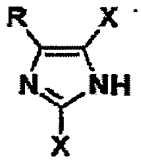
Aplicabilidade Industrial

De acordo com o processo de produção da invenção, o composto de 2-haloimidazol útil como um intermediário para medicamentos e substâncias químicas agrícolas, um intermediário para tinturas, e similares podem ser produzidos por uma reação de uma etapa em um alto rendimento e em uma alta pureza, de forma que os custos de produção do composto imidazol possam ser diminuídos.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para produzir um composto de 2-haloimidazol representado pela fórmula (II), **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a reação de um composto de 2,5-dialoimidazol representado pela fórmula (I), um composto de iodo, e um ou dois ou mais compostos selecionados de um composto de cetona, um composto de éster, e um composto de nitrila:

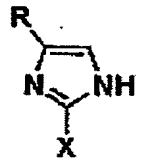
[Esquema 1]



... (I)

em que R representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo arila, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidroxialquila, um grupo formila, ou um grupo carboxila e X é um átomo de halogênio.

[Esquema 2]



... (II)

em que R representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo arila, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidroxialquila, um grupo formila, ou um grupo carboxila e X é um átomo de halogênio.

2. Processo para produzir um composto de 2-haloimidazol, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato do composto de iodo ser iodo, ácido hidroiódico, iodeto de lítio, iodeto de sódio, iodeto de potássio, iodeto de cálcio, iodeto de cobre, iodeto de zinco, iodeto de magnésio, iodeto de alumínio, iodeto de amônia, ou hidroiodeto de trietilamina.

3. Processo para produzir um composto de 2-haloimidazol, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato do composto de cetona ser propanona, 2-butanona, 2-hexanona, 3-hexanona, ciclopentanona, cicloexanona, ou cicloeptanona; do composto de éster ser acetato de etila, acetato de butila, acetato de cicloexila, butirato de etila, butirato de butila, benzoato de etila, benzoato de butila, malonato de dietila, ou malonato de diisopropila; do composto de nitrila ser acetonitrila, butironitrila, isobutironitrila, hexanonitrila, cicloexanocarbonitrila, ou cianeto de acetofenila.

RESUMO

"PROCESSO PARA PRODUZIR COMPOSTO DE 2-HALOIMIDAZOL"

Um objetivo é fornecer um processo para produzir um composto de 2-haloimidazol representado pela fórmula (II) que usa matérias-primas baratas e pode produzí-lo através de operações simples e convenientes em custos inferiores.

Um composto de 2,4-dialoimidazol representado pela fórmula (I), um composto de iodo, e um ou dois ou mais compostos selecionados de um composto de cetona, um composto de éster, e um composto de nitrila são reagidos

[Esquema 1]



(I) (II)

em que R representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo arila, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo hidroxialquila, um grupo formila, ou um grupo carboxila e X é um átomo de halogênio.