



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

267 798

(21) PV 8184-88.0
(22) Prihlášené 12 12 88

(40) Zverejnené 12 07 89
(45) Vydané 02 07 90

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 233/68

(75)

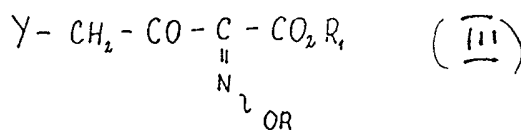
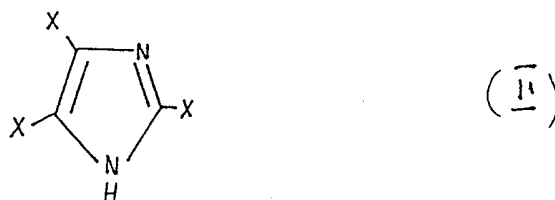
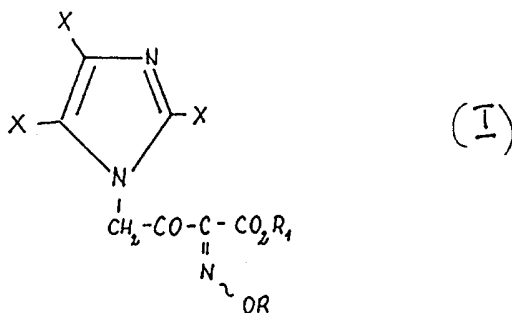
Autor vynálezu

VEVERKA MIROSLAV ing. CSO., BRATISLAVA

(54)

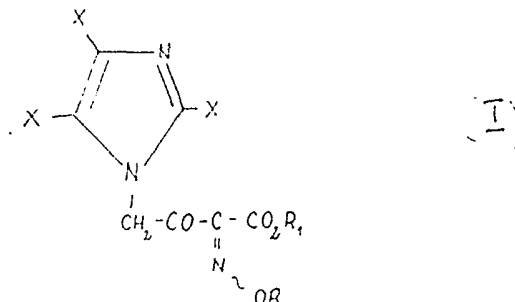
Imidazolové deriváty a spôsob
ich prípravy

(57) Riešenie sa týka imidazolových derivátov všeobecného vzorca I, kde R₁ predstavuje alkyl C₁ až C₈, a R predstavuje rovný alebo rozvetvený alkyl C₁ až C₈, benzylovú skupinu substituovanú v aromatickej časti atómom chlóru, metoxykarbonylmetylovú skupinu, 2-etoxycarbonyletylovú skupinu a X predstavuje atómy vodíka alebo brómu. Látky sa pripravujú alkyláciou zlúčeniny všeobecného vzorca II s 4-halogén derivátom 3-oxobutánovej kyseliny vzorca III, kde R₁ a R majú vyššie uvedený význam. Uvedené látky sa používajú ako medziprodukty pre prípravu biologicky účinných látok.

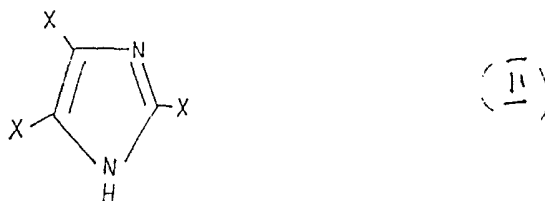


Vynález sa týka nových imidazolových derivátov, ktoré sú medziproduktami pri výrobe biologicky aktívnych látok, a spôsobu ich prípravy. Substituované imidazoly predstavujú vysokoaktívne fungicidy a antimykotiká ako uvádza napr. Büchel, H.K. "Fungicide Chemistry, Advances and Practical Application" /Green, B.H., Spiliter, D.A. eds./ American Chem. Soc. Washington D.C. 1986/. Trihalogenimidazolové deriváty opisujú US patentové spisy 3501286 a 4506598, kde je uvádzaná aj ich herbicídna aktivita.

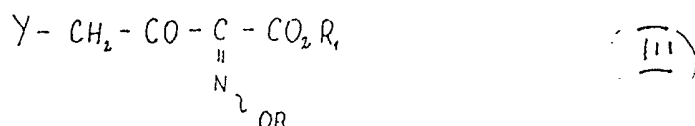
Predmetom vynálezu sú imidazolové deriváty všeobecného vzorca I



kde X sú atómy vodíka alebo brómu, R_1 predstavuje alkyl C_1 až C_4 a R predstavuje rovný alebo rozvetvený alkyl C_1 až C_8 , benzylovú skupinu substituovanú v aromatickej časti atómom chlóru v polohe o-, m- alebo p-, metoxykarbonylmetylskupinu, 2-etoxykarbonyletylskupinu a ich kvartérne soli a spôsob ich prípravy, ktorý spočíva v tom, že 0,9 až 1,0 molárneho dielu imidazolu všeobecného vzorca II



kde X má vyššie uvedený význam, reaguje s 0,9 až 1,3 molárneho dielu derivátu kyseliny 4-halogen-3-oxobutánovej všeobecného vzorca III



kde R a R_1 majú vyššie uvedený význam a Y predstavuje atóm halogenu, pri teplote $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $165\text{ }^{\circ}\text{C}$ v prostredí aprotického rozpúšťadla po dobu 0,5 až 12 hodín. Uvedené zlúčeniny vzorca I zahrnujú syn-a antiizomery ako aj zmes týchto izomerov. Reakcia sa uskutočňuje za prítomnosti bázy. V osobitnom prípade sa prídavok bázy nahradí tým, že sa reakcia uskutočňuje v bazickom rozpúšťadle alebo sa použijú 2 ekvivalenty zlúčeniny všeobecného vzorca II.

Zlúčeniny sa používajú ako medziprodukty pre prípravu ďalších biologicky účinných látok. Postupy prípravy zlúčenín podľa vynálezu sa uskutočňujú tak, že sa k 1 molárneho dielu imidazolu všeobecného vzorca II v aprotickom organickom rozpúšťadle vybranom zo skupiny ketónov ako aceton, esterov ako etylacetát, eterov ako tetrahydrofurán, nitrilov ako acetonitril, amidov ako dimetylformamid, pridá sa organická báza ako napr. trietylamin alebo anorganická, ako uhličitán draselný a 0,9 až 1,3 molárneho dielu derivátu kyseliny 4-halogen-3-oxobutánovej. Zmiešaný komponent alkylačnej reakcie prebieha

pri teplote 10 °C až 50 °C s následným doreagovaním pri teplote 35 °C až 165 °C. Na doreagovanie je potrebná doba 0,5 až 12 hodín. Izolácia zlučien sa uskutočňuje známymi postupmi, ako filtráciou, s následnou purifikáciou, kryštalizáciou alebo chromatograficky. K reakcii možno použiť aj sódnú alebo draselnú soľ imidazolu vzorca II pripravenú "in situ" reakciou imidazolu vzorca II s hybridom sódnym alebo draselným alebo s metoxidom draselným alebo sódnym. V ďalšom je predmet vynálezu popísaný v príkladoch prevedenia bez toho, že by sa na tieto výlučne obmedzoval.

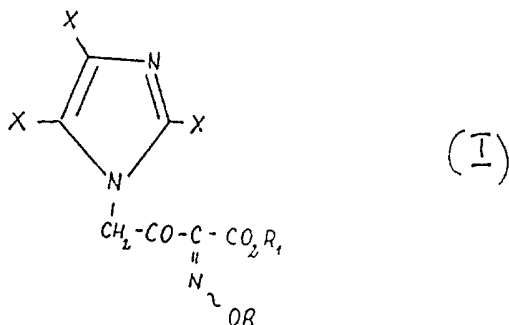
Príklad 1

Etyl-4-/2,4,5-tribromimidazol-1H-yl/-3-oxo-2-metoxymimobutyrát

K suspenzii 0,83 g (0,035 mol) hybridu sódného v 50 ml tetrahydrofuránu sa pridal roztok 10 g (0,03 mol) 2,4,5-tribromimidazolu v 50 ml tetrahydrofuránu pri teplote 10 °C. K vzniknutému roztoku sa následne pridalo 7,56 g (0,03 mol) etylesteru kyseliny 4-brom-2-metoxymimino-3-oxo-butánovej. Zmes sa zahrieva z refluxu 6 hodín. Reakčná zmes sa prefiltrovala a zahustený filtrát sa čistil stĺpcovou chromatografiou na vrstve silikagelu. Získalo sa 12,8 g etyl 4-/2,4,5-tribromimidazol-1-yl/-2-metoxymimino-3-oxo-buty-rátu s t.t. 116 až 118 °C. ¹H-NMR (aceton-D₆) δ = 1,25 (t), 4,19 (s), 4,31 (s), 5,47 (s).

Príklad 2 až 10

Následovné deriváty vzorca I boli pripravené analogicky podľa postupu v príklade 1



Príklad	X	R ₁	R	T.t. (°C)	¹ H NMR (-N-CH ₂ -)
2	Br	C ₂ H ₅	i-propyl	132 až 135	5,23
3	Br	C ₂ H ₅	n-propyl	81 až 82	5,23
4	Br	C ₂ H ₅	n-oktyl	69 až 73	5,24
5	H	C ₂ H ₅	-CH ₃	tuhnutí olej	5,35
6	Br	C ₂ H ₅	-CH ₂ -  -Cl	179 až 82	5,18
7	H	C ₄ H ₉	-CH ₃	58 až 62	5,18
8	Br	C ₂ H ₅	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	tuhnutí olej	5,19
9	Br	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)CO ₂ C ₂ H ₅	tuhnutí olej	5,20
10	H	C ₂ H ₅	-CH ₂ -  -Cl	120 až 123	5,19

Príklad 11

Etyl 4-/imidazol-1H-1-yl/-2-metoxymino-3-oxo-butyrát

Roztok 2,7 g imidazolu (0,38 mol) a 5 g (0,013 mol) etyl 4-bróm-2-metoxymino-3-oxo-butyrátu sa refluxuje v 50 ml chloroformu počas 1 hodiny. Po ochladení sa reakčná zmes premyje 25 ml vody a rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Získa sa 1,8 g žltého oleja.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1,29 (t); 4,25 (g); 2,39 (s); 5,35 (s); 6,98; 7,15; 7,90 (s).

Č. spektrum ($\text{C}=\text{O}$) = 1720, 1745 cm^{-1}

Príklad 12

Etyl 4-/2,4,5-tribromimidazol-1H-1-yl/-2-metoxycarbonylmetoxymino-3-oxo-butyrát

K roztoku 1,4 g (0,035 mol) hydroxidu sodného v 50 ml roztoku etanolu sa pridalo 10 g (0,03 mol) 2,4,5-tribromimidazolu a zmes sa následne vákuovo zahustila. K zvyšku sa pridalo 70 ml benzénu a následne 9,3 g (0,03 mol) etyl 4-bróm-2-metoxycarbonylmetoxymino-3-oxo-butyrátu. Reakčná zmes sa zahrieva počas 12 hodín k refluxu. Spracovaním ako v príklade 1 sa získalo 18 g etyl 4-/2,4,5-tribromimidazol-1H-1-yl/-2-metoxycarbonylmetoxymino-3-oxo-butyrát ako tuhnúci olej $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1,32 (t); 4,36 (g); 3,8 (s); 4,87 (s); 5,19 (s).

Príklad 13

Etyl 4-/2,4,5-tribromimidazol-1H-1-yl/-2-/3-chlorfenylmetoxymino/-3-oxo-butyrát hydrochlorid.

Roztok 10 g (0,03 mol) 4,5-tribromimidazolu a 9,57 g (0,03 mol) etyl 4-chlor-2-/3-chlorfenylmetoxymino/-3-oxo-butyrát sa zahrieva v 80 ml dimetylformamidu pri teplote 165 °C na olejovom kúpeli počas 1,5 hodiny. Reakčná zmes sa odfarbí prídavkom aktívneho uhlia a po prefiltrovaní sa rozpúšťadlo oddestiluje za vákua. Vzniknutý olej sa tre s prídavkom éteru (200 ml). Vylúčená kryštalická látka sa odfiltruje a kryštalizuje z etanolu. Získa sa 12 g etyl 4-/2,4,5-tribromimidazol-1H-1-yl/-2-/3-chlorfenyl-metoxymino/-3-oxo-butyrát s t.t. 199 až 201 °C, ako hydrochlorid.

Príklad 14

Etyl 4-/2,4,5-tribromimidazol-1H-yl/-3-oxo-2-/4-chlorfenylmetoxymino/-butyrát

Krok A

Etyl 3-oxo-2-/4-chlorfenylmetoxymino/-butyrát

K 12 g etyl 3-oxo-2-/hydroxymino/-butyrátu (0,075 M) v 50 ml acetonu a 10 g uhličitanu draselného sa pridá 13,3 g (0,075 mol) 4-chlorbenzylchloridu. Po 12 hodinovom miešaní sa reakčná zmes vyleje do 400 ml vody a extrahuje octanom etylovým. Oddestilovaním rozpúšťadla za vákua sa získa 20,7 g etyl 3-oxo-2-/4-chlorfenylmetoxymino/-butyrát.

Krok B

Etyl 4-brom-3-oxo-2-/4-chlorfenylmetoxymino/-butyrát

K 13,7 produktu zo stupňa A v 40 ml dichlormetánu sa pridá 0,2 g eterátu fluoridu boritého a 2,7 ml brómu. Reakčná zmes sa zahrieva k refluxu počas 5 hodín. Reakčná zmes sa premyje vodou, roztokom hydrogensiričitanu sodného a vysuší nad síranom horečnatým. Oddestilovaním rozpúšťadla za vákua 14,5 g etyl 4-brom-3-oxo-2-/4-chlorfenylmetoxymino/-butyrát s t.t. 60 až 64 °C, $^1\text{H-NMR}$ (aceton- D_6) δ = 1,31 (t); 4,29 (s); 4,35 (e); 5,29 (s); 7,25 (n).

Krok C

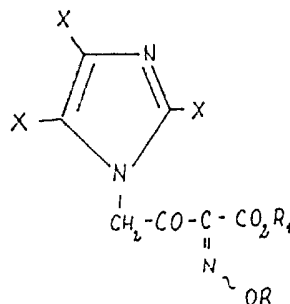
Zmes 5,7 g (0,019 mol) 2,4,5-tribromimidazolu, 7,5 g produktu z kroku B a 5 g uhličita-

nu draselného sa zahrieva v 80 ml dimetylformamidu pri teplote 160 °C počas 6 hodín. Reakčná zmes sa vyleje do 200 ml vody a vylúčená látka sa čistila kryštalizáciou zo zmesi cyklohexán benzén /3:1/. Získalo sa 6 g etyl 4-(2,4,5-tribromimidazol-1H-yl)-3-oxo-2-(4-chlorfenylmetoxyimino)-butyrátu s t.t. 179 až 182 °C,

¹H-NMR (aceton-D₆) δ=1,32 (t), 4,37 (s), 5,18 (s), 5,735 (s), 7,25 - 7,40 (m).

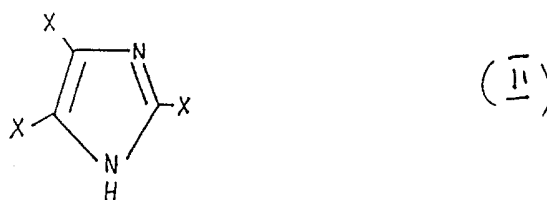
P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Imidazolové deriváty všeobecného vzorca I

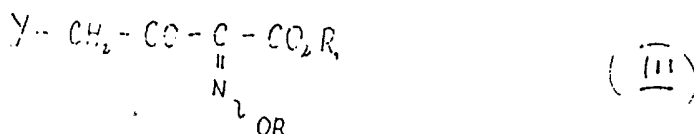


kde X sú atómy vodíka alebo brómu, R₁ predstavuje alkyl C₁ až C₄ a R predstavuje rovný alebo rozvetvený alkyl C₁ až C₈, benzylovú skupinu substituovanú v aromatickej časti atómom chlóru v polohe o, m, p, metoxykarbonylmetyllovú skupinu, 2-etoxycarbonyletyllovú skupinu a ich kvarterné soli.

2. Spôsob prípravy imidazolových derivátov podľa bodu 1 všeobecného vzorca I, vyznačujúci sa tým, že 0,9 až 1,0 molárneho dielu imidazolu všeobecného vzorca II



kde X má vyššie uvedený význam, reaguje s 0,9 až 1,3 molárneho dielu derivátu kyseliny 4-halogén-3-oxo-butánovej všeobecného vzorca III



kde R a R₁ majú vyššie uvedený význam a Y predstavuje atom halogenu, pri teplote -10 °C až 165 °C po dobu 0,5 až 12 hodín.

3. Spôsob podľa bodu 2, vyznačujúci sa tým, že sa reakcia uskutočňuje za prítomnosti bázy.

4. Spôsob podľa bodu 2, vyznačujúci sa tým, že sa reakcia uskutočňuje v bázičkom rozpúšťadle.

5. Spôsob podľa bodu 2, vyznačujúci sa tým, že sa užije prebytok zlúčeniny všeobecného vzorca II.