



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 64584

C (45) Patentti- ja rekisterihallitus 12.12.1983

Patentti- ja rekisterihallitus

(51) Kv.lk. 3/Int.Cl. 3 C 07 D 233/60

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	760423
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	20.02.76
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	20.02.76
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	29.01.77
(44) Nähtävölkäpanon ja kuuljulkalsun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	28.07.75
USA(US) 599618	

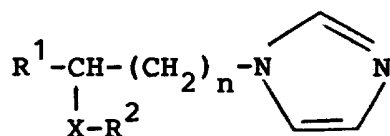
(71) Syntex (U.S.A.) Inc., 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304, USA(US)

(72) Keith A.M. Walker, Palo Alto, California, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä eetterillä tai tioeetterillä substituoitujen N-alkyyli-imidatsolien valmistamiseksi, joilla on bakterisidinen ja fungistaattinen aktiivisuus -
Förfarande för framställning av med eter eller tioeter substituerade N-alkyl-imidazoler med baktericid och fungistatisk aktivitet

Keksinnön kohteena on menetelmä eetterillä tai tioeetterillä substituoitujen N-alkyyli-imidatsolien valmistamiseksi, joilla on bakterisidinen ja fungistaattinen aktiivisuus ja joiden kaava on



jossa R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta fenyyli, 7 - 9 hiiliatomia sisältävä fenyylialkyyli tai korkeintaan 9 hiiliatomia sisältävä fenyylialkenyyli, jolloin fenyyli rengas voi olla substituoitu 1 - 3 alemmalla alkyyllillä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia tai halogeenilla,

X on happi tai rikki, n on kokonaisluku 1 - 3, sillä ehdolla, että n ei ole 1, kun R^1 on fenyyli tai substituoitu fenyyli, sekä näiden yhdisteiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti vaatimuksen mukaisella menetelmällä.

Selitysosassa ja patenttivaatimuksessa käytettävillä käsitteillä on seuraavassa esitetty merkitys, ellei toisin ole määritelty. Käsite alempi alkyyli tarkoittaa suora- tai haaraketjuista yksiarvoista substituenttia, joka koostuu yksinomaan hiilestä ja vedystä. Esimerkkejä alemmista alkyyli ryhmistä ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, n-butyli, t-butyli, pentyyli, n-heksyyli ja n-oktyli. Käsite alempi alkenyyli tarkoittaa suora- tai haaraketjuista yksiarvoista substituenttia, joka koostuu yksinomaan hiilestä ja vedystä ja joka sisältää yhden kaksoissidoksen. Esimerkkejä alemmista alkenyyli ryhmistä ovat etenyyli, prop-1-enyyli, prop-2-enyyli, but-1-enyyli, but-2-enyyli, pent-1-enyyli, pent-3-enyyli, heks-1-enyyli, heks-3-enyyli, heks-5-enyyli, hept-1-enyyli, hept-4-enyyli, hept-6-enyyli, okt-1-enyyli, okt-5-enyyli ja okt-7-enyyli. Käsite halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria ja bromia.

Ko. emästen happoadditiosuolat tarkoittavat niitä suoloja, joilla on vapaiden emästen mikrobeja hävittävät ominaisuudet ja jotka on muodostettu epäorgaanisen hapon, kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon, rikkihapon, typpihapon tai fosforihapon avulla, tai orgaanisen hapon, kuten etikkahapon, porpionihapon, glykoli hapon, maitohapon, palorypälehapon, oksaali hapon, maloni hapon, meripihkahapon, omenahapon, maleiini hapon, fumaari hapon, viini hapon, sitruunahapon, bentsoehapon, kaneli hapon, manteli hapon, metaanisulfony hapon, etaanisulfony hapon, p-tolueenisulfony hapon, salisyyli hapon ja niiden kaltaisten avulla.

Kaikkissa kaavan I mukaisissa yhdisteissä on ainakin yksi kiraali-keskus, ts. hiiliatomi, johon R^1 , X, $(CH_2)_n$ ja H liittyvät. Niinmuodoin näitä uusia yhdisteitä voidaan valmistaa joko optisesti aktiivisessa muodossa tai raseemisena seoksena. Lisäksi niillä yhdisteillä, joissa on substituoitu tai substituoimaton fenyyli-alkenyyli ryhmä, voi olla geometrisiä (cis- ja trans-) isomeerejä kaksoissidoksen ansiosta.

Haluttaessa voidaan saatuja raseemisia välituotteita tai lopputuotteita hajottaa optisiksi antipodeikseen tavanomaisin hajotusmenetelmin, esimerkiksi jakamalla (esim. fraktioivasti ki-teyttämällä) diastereomeeriset suolat, jotka on muodostettu saattamalla esim. kaavan I mukaisia raseemisia yhdisteitä reagoimaan optisesti aktiivisen hapon kanssa, tai diastereomeerisiä estereitä, jotka on muodostettu saattamalla kaavan II mukaisia yhdisteitä reagoimaan optisesti aktiivisen hapon kanssa. Esimerkkejä tällaisista optisesti aktiivisista hapoista ovat kamferi-10-sulfonihapon, α -bromi-kamferi- π -sulfonihapon, kamferihapon, metoksi-etikkahapon, viinihapon, omenahapon, diasetyyliviinihapon, pyrrolidoni-5-karboksyylihapon ja niiden kaltaisten optisesti aktiiviset muodot. Erotetut puhtaat diastereomeeriset suolat tai esterit voidaan sitten halkaista standardimenetelmin, jolloin saadaan kaavan I tai II mukaisen yhdisteiden vastaavat optiset isomeerit.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on sieniä ja bakteereita hävittävä vaikutus, esimerkiksi seuraavia mikro-organismeja vastaan: *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum gypseum - canis*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Corynebacterium acnes*, *Erysipelothrix insidiosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella choleraesuis*, *Pasteurella multocida* ja *Pseudomonas aeruginosa*.

Edellä mainittujen vaikutusten kannalta näiden yhdisteiden on havaittu olevan käyttökelpoisia mikrobimyrkkyjä.

Mikrobiologisten kokeiden tulokset

Fungistaattinen aktiivisuus

A. Määritettiin uusien yhdisteiden ja vertailuyhdisteen (mikonatsolin) fungistaattinen aktiivisuus käyttäen koe-organismina *Trichophyton rubrum* (Koemenetelmä: ks. H. Ericsson ja J. Sherris, Antibiotic Sensitivity Testing, Report of an International Collaborative Study, Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica, 1971, s. 197). Tulokset on esitetty taulukossa I.

64584

Taulukko I.

Pienin estävä pitoisuus käytettäessä koeorganismina
Trichophyton rubrumia.

Yhdiste	Pienin estävä pitoisuus (µg/ml)
Vertailuaine (NO 126 180): mikonatsoli, eli 1-[2,4-dikloori-β-(2',4'-diklooribentsyylioksi)fenetyyli]imidatsolinitraatti	10
Uusi yhdiste: 1-[2-(2,4,5-trikloorifenyyli)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyli]imidatsolinitraatti	0,5

B. Tutkittavat yhdisteet (uusia yhdisteitä ja yksi vertailuyhdiste) liuotettiin 0,6 ml:aan dimetyylisulfoksidia ja lisättiin 30 ml steriiliä Sabouraud-dekstroosielatusainetta, jonka jälkeen laimennettiin mainitulla elatusaineliuoksella (300, 100, 30, 10, 3 ja 1 µg/ml). Laimennokset kaadettiin koeputkiin ja lisättiin 2 tippaa mikro-organismiviljelyä (16 tuntia vanhaa, viljelyaineena Sabouraud-dekstroosielatusainetta, inkubointilämpötila 25°C). Inkuboitiin aerobisesti 25°C:ssa rumpusekoittajassa 3 vrk. Tulokset on esitetty taulukossa II.

Taulukko II.

	Candida albicans	
	ATCC 10231	ATCC 14053
Vertailuaine (NO 126 180): mikonatsoli, eli 1-[2,4-dikloori-β-(2',4'-diklooribentsyylioksi)fenetyyli]imidatsolinitraatti	30	30
Uudet yhdisteet: 1-[2-(2,4-diklooribentsyyli)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyli]imidatsolinitraatti	10	10
1-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyli]imidatsolinitraatti	10	10

C. Meneteltiin samalla tavalla kuin kohdassa B, paitsi että dermatofyytti-mikro-organismissuspensio valmistettiin keräämällä pintakerros 10 ml:aan 0,7-% natriumkloridiliuokseen ja suodattamalla sienihuovasto pois (kokeessa käytettiin 100 mesh:in verkon läpi mennyttä, itiöitä sisältävää osaa). Inkubointiaika oli 3 - 7 vrk. Tulokset on esitetty taulukossa III.

Taulukko III.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden fungistaattinen aktiivisuus.

Yhdiste	Mikro-organismi	Pienin estävä pitoisuus (µg/ml)
1-/3-(4-kloori-bentsyyli- tio)-3-(2,4- dikloorifenyyli)prop- yyli/imidatsolinit- raatti	Epidermophyton floccosum (ATCC 15693) Candida albicans (ATCC 14053)	$\leq 0,1$ 1
1-/3-(4-metyyli- bentsyyli- tio)-3-(2,4- dikloorifenyyli)-prop- yyli/imidatsolinit- raatti	Epidermophyton floccosum (ATCC 15693) Candida albicans (ATCC 14053)	$\leq 0,1$ 1
1-/3-(4-kloorifenyyli- tio)-3-(2,4-di- kloorifenyyli)propyyli/- imidatsolinitraatti	Epidermophyton floccosum (ATCC 15693) Candida albicans (ATCC 14053)	0,3 1
1-/3-(4-tert-butyli- fenyyli- tio)-3-(4- kloorifenyyli)prop- yyli/-imidatsolinit- raatti	Trichophyton menta- grophytes (ATCC 11481) Candida albicans (ATCC 10231) Candida albicans (ATCC 14053)	1 10 10
1-/3-(4-bromi-3- metyylifenyyli- tio)-3-(4- kloorifenyyli)prop- yyli/-imidatsolinit- raatti	Trichophyton menta- grophytes (ATCC 11481) Candida albicans (ATCC 10231) Candida albicans (ATCC 14053)	1 10 10

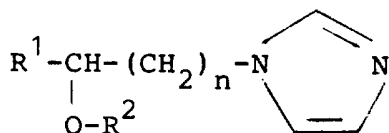
1-/2-(4-klooribentsyy- litio)-4-(kloori- fenyyli)butyyli/- imidatsolinitraatti	Microdsporium gypseum (ATCC 14683) Candida albicans (ATCC 10231) Candida albicans (ATCC 14053)	3 3 3
1-/2-(3,4-dikloori- fenyylitio)-4-(4- kloorifenyyli)butyyli/- imidatsolinitraatti	Candida albicans (ATCC 10231) Candida albicans (ATCC 14053)	3 3
1-/2-(4-kloorifenyyli- tio)-4-(4-kloorifenyy- li)butyyli/-imidatsoli- nitraatti	Candida albicans (ATCC 10231) Candida albicans (ATCC 14053)	3 3
1-/4-(3,4-dikloori- fenyylitio)-4-(4- kloorifenyyli)butyyli/- imidatsolinitraatti	Microsporium gypseum (ATCC 14683) Trichophyton menta- grophytes (ATCC 11481)	3 1
1-/4-(4-klooribentsyy- litio)-4-(4-kloori- fenyyli)butyyli/- imidatsolinitraatti	Candida albicans (ATCC 10231)	10
1-/4-(2,4-dikloori- bentsyyliokso)-4-(4- kloorifenyyli)butyyli/- imidatsolinitraatti	Trichophyton mentagrophytes (ATCC 11481)	3
1-/4-(4-klooribentsyy- lioksi)-4-(2,4-dikloori- fenyyli)butyyli/-imid- atsolinitraatti	Trichophyton mentagrophytes (ATCC 11481)	1
1-/4-(4-klooribentsyyli- tio)-4-(2,4-dikloori- fenyyli)butyyli/-imidat- solinitraatti	Candida albicans (ATCC 14053)	10

1- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenyyli-
tio)-4-(2,4-dikloori-
fenyyli)butyyli]-
imidatsolinitraatti

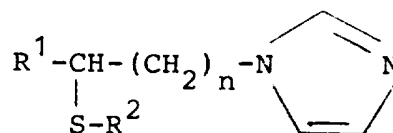
Candida albicans (ATCC 14053)

10

Kaavan I mukaisten yhdisteiden voidaan katsoa koostuvan kahdesta alaluokasta, joilla on seuraavat kaavat Ia ja Ib:



Ia



Ib

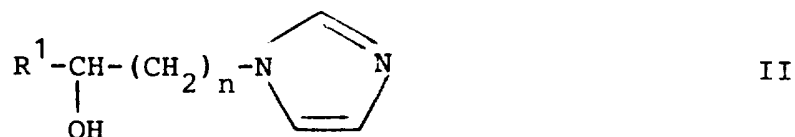
joissa R^1 , R^2 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kummankin ryhmän yhdisteitä voidaan valmistaa yhteisistä välituotteista, joissa on vapaa hydroksyyli-ryhmä, joka sitten muutetaan eetteriksi tai tioeetteriksi.

Kun n on 1, muodostavat edullisen ryhmän yhdisteitä ne, joissa R^1 on fenetyyli, styryyli tai halogeeni-substituoitu fenetyyli tai styryyli (edullisesti 4-kloori-, 4-bromi-, 3-fluori-, 2,4-dikloori- tai 3,4-dikloori-substituoitu), ja R^2 on fenyyli tai bentsyyli, jotka voivat olla substituoituja halogeenillä edellä määritellyllä tavalla, jolloin kun R^2 on substituoitu fenyyli-
litio, lisäksi 2,4,5-trikloori- tai 4-halogeenisinnamyylijohdannaiset ovat edullisia.

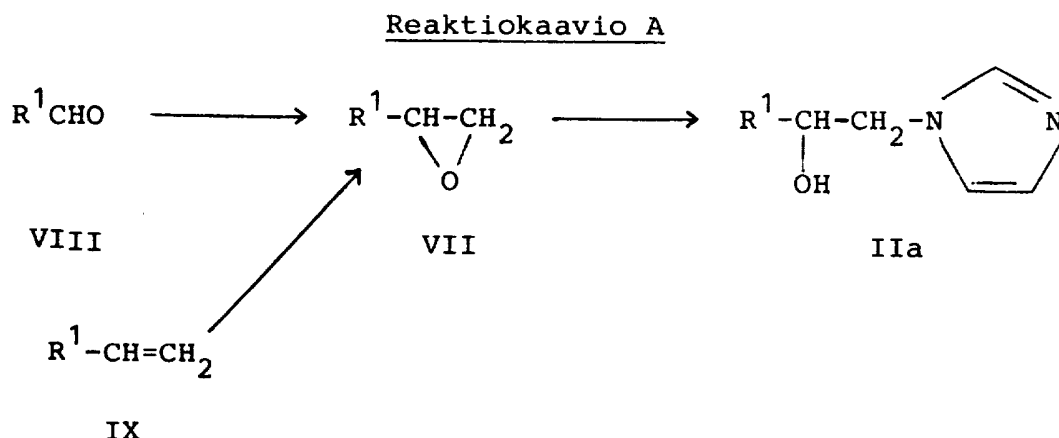
Kun n 2 tai 3, muodostavat edullisen ryhmän ne yhdisteet, joissa R^1 on fenyyli tai halogeeni-substituoitu fenyyli (edullisesti 4-kloori-, 4-bromi-, 4-fluori-, 2,4-dikloori-, 2,4-difluori- tai 2,4-dibromi-substituoitu), ja R^2 on fenyyli tai bentsyyli, jotka voivat olla substituoituja halogeenillä, edullisesti kloorilla, edellä määritellyllä tavalla, jolloin kun R^2 on substituoitu fenyyli-
litio, lisäksi 2,4,5-trikloorisubstituoidut johdannaiset ovat edullisia.

Kuten edellä mainittiin, voidaan kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistaa muodostamalla eetteri tai tioeetteri lähtien sopivasta alkoholista, jonka kaava on



jossa R^1 ja n merkitsevät samaa kuin edellä. Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa erilaisilla reaktiosarjoilla, riippuen $n:n$ merkityksestä.

Esimerkiksi, kun n on 1, voidaan tiettyjä kaavan IIa mukaisia yhdisteitä valmistaa seuraavan reaktiokaavion A mukaisesti:

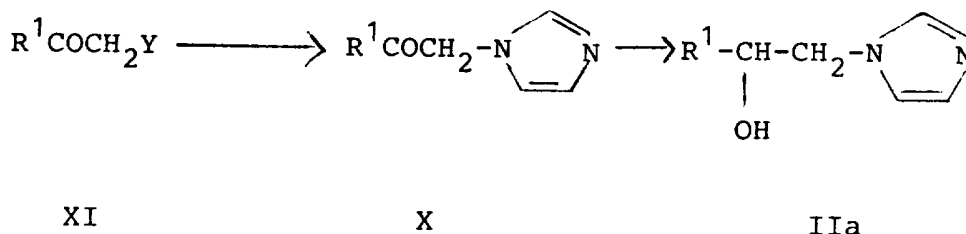


Tässä reaktiokaaviossa kaavan IIa mukainen imidatsolialkoholi muodostetaan avaamalla kaavan VII mukainen pääte-epoksi imidatsolilla. Tämä reaktio saatetaan yleensä tapahtumaan käyttäen ainakin 1 mooli, ja edullisesti ylimäärin imidatsolia epoksidin suhteen. Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan joko ilman liuotinta tai edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidissa, asetonitriilissä, jne. Lämpötila, jota normaalisti käytetään tällaista epoksidin avaamista varten, on noin -20 - noin 100°C , edullisimmin noin 20 - noin 60°C .

Kaavan VII mukaisia epoksidgeja voidaan valmistaa esimerkiksi epoksidoimalla pääteolefiini IX esimerkiksi perhapolla, tai saattamalla aldehydi, jossa on yksi hiiliatomi vähemmän (esim. VII) reagoimaan ylidin kanssa, joka on valmistettu trimetyylisulfoksoniumjodidissa, kuten on kuvattu esimerkiksi julkaisussa J. Am. Chem. Soc., 84, s. 867 (1962) sekä saman julkaisun n:o 87, s. 1353 (1965).

Toinen menetelmä määrättyjen kaavan IIa mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty seuraavassa reaktiokaaviossa B:

Reaktiokaavio B



jossa Y on kloori tai bromi.

Tässä reaktiokaaviossa kaavan IIa mukainen hydroksi-yhdiste valmistetaan pelkistämällä vastaava ketoni X, joka puolestaan valmistetaan saattamalla α -halogeeni-ketoni XI reagoimaan imidatsolin kanssa.

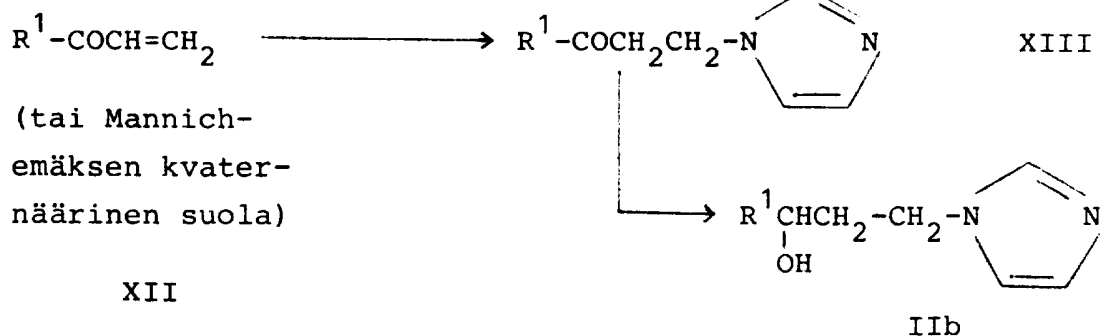
α -halogeeni-ketoneja on yleensä saatavissa tai niitä voidaan helposti valmistaa esimerkiksi halogenoimalla vastaava metyyli-ketoni. Kun R^1 on styryyli tai substituoitu styryyli, erityisen käyttökelpoinen bromausmenetelmä on julkaisuissa Tetrahedron, 29, s. 1925 (1973) ja Can.J. Chem. 47, 2. 706 (1969) kuvattu menetelmä.

α -halogeeni-ketoni saatetaan kosketukseen imidatsolin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa kaavan X mukaisen ketoimidatsolin saamiseksi. Reaktio saatetaan tapahtumaan käyttäen ainakin eksimolaarista määrää ja edullisesti ylimäärää imidatsolia suhteessa halogeeni-ketoniin. Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan ilman liuotinta tai edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi dimetyyliformamidissa, heksametyylifosforiamidissa, asetonitriilissä ja niiden kaltaisissa. Reaktio saatetaan edullisesti tapahtumaan lämpötilassa noin $-10 - +100^\circ\text{C}$, edullisimmin noin $0 - 25^\circ\text{C}$:ssa.

Seuraavassa vaiheessa kaavan X mukainen ketoimidatsoli pelkistetään hydroksi-imidatsoliksi, jolla on kaava IIa, käyttäen tavanomaista metallihydridipelkistintä, kuten esimerkiksi natriumboorihydridiä. Reaktio saatetaan sopivasti tapahtumaan alkoholiliuottimessa, kuten esimerkiksi metanolissa tai etanolissa alennetussa lämpötilassa, esim. noin $-10 - +25^\circ\text{C}$, edullisimmin noin 0°C :ssa.

Kun n on 2, voidaan kaavan IIb mukaisia yhdisteitä valmistaa joukolla erilaisia synteesimenetelmiä. Eräs mukava tapa valmistaa tiettyjä kaavan IIb mukaisia yhdisteitä, on esitetty seuraavassa reaktiokaaviossa C:

Reaktiokaavio C



Tämä kaavio käsittää imidatsolin reaktion kaavan XII mukaisen vinyyliketonin (tai Mannich-emäksen kvaternäärisen välituotteen) kanssa, mitä seuraa saadun kaavan XIII mukaisen ketoimidatsolin pelkistäminen hydroksi-imidatsoliksi, jolla on kaava IIb.

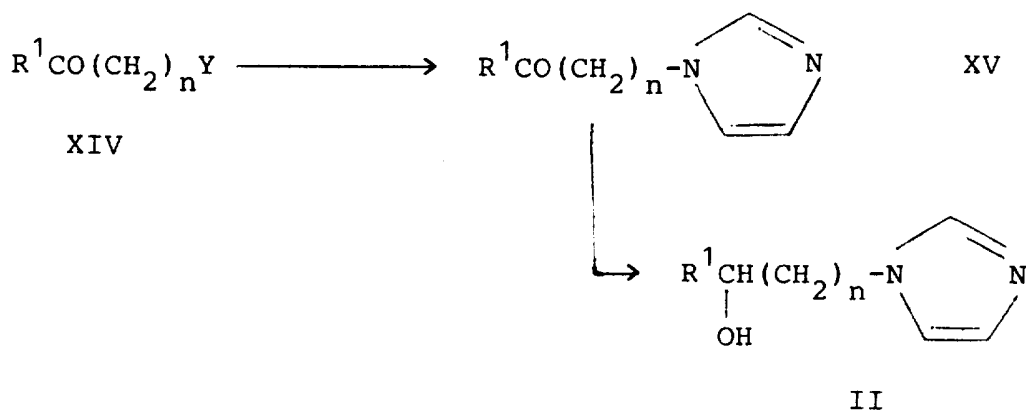
Kaavan XII mukaisia vinyyliketoneja voidaan valmistaa lisäämällä vinyylilitiumia vastaavaan karboksihappoon; lisäämällä vinyylilitiumia vastaavaan aldehydiin, mitä seuraa näin saadun allyyli-alkoholin hapettaminen vinyyliketoniksi (esim. J. Chem. Soc. (C), 1966, s. 1972; J. Chem. Soc. (Lontoo), 1956, s. 3070); tai vastaavan metyyliketonin Mannich-reaktiolla, kvaternoimalla ja eliminoimalla.

Konversion ensimmäinen vaihe, kaavan XII mukaisen vinyyliketonin reaktio kaavan XII mukaiseksi ketoimidatsoliksi saatetaan tapahtumaan saattamalla vinyyliketoni (tai Mannich-kvaternäärinen emäs-prekursori) kosketukseen imidatsolin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa. Reaktio saatetaan sopivasti tapahtumaan käyttäen ainakin molaarista määrää ja edullisesti ylimäärää imidatsolia suhteessa vinyyliketoniin tai Mannich-kvaternääriseen emäkseen inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi dietyylieetterissä, dikloorimetaanissa tai dimetyyliformamidissa lämpötilassa noin 0 - 40°C, edullisesti noin ympäristön lämpötilassa.

Kaavan XIII mukaisen ketoimidatsolin pelkistäminen kaavan IIb mukaiseksi hydroksi-imidatsoliksi suoritetaan edellä selitetyllä tavalla kaavan X mukaisen yhdisteen konversiolla kaavan IIa mukaiseksi yhdisteeksi.

Kun n on 2 (tai suurempi), voidaan tiettyjä kaavan II mukaisia yhdisteitä mukavasti valmistaa kuten seuraavassa reaktiokaaviossa D on esitetty.

Reaktiokaavio D



jossa Y on kloori tai bromi.

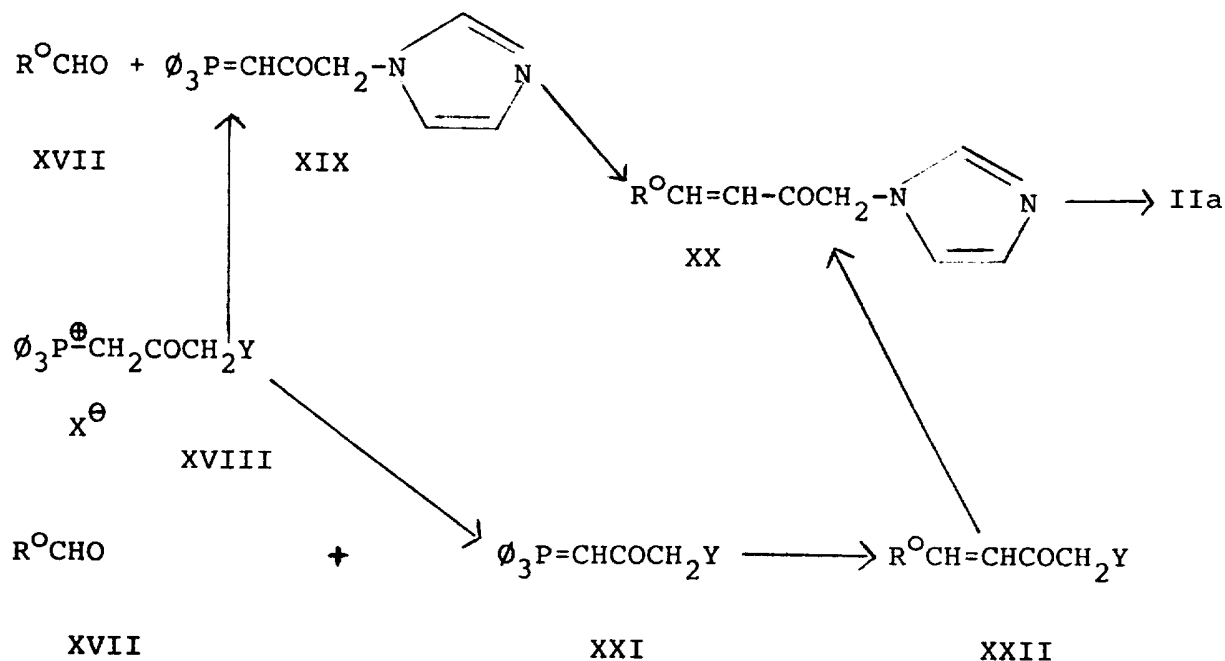
Tässä reaktiokaaviossa kaavan XIV mukainen ω -halogeeni- (edullisesti kloori-) ketoni muutetaan vastaavaksi ketoimidatsoliiksi, jolla on kaava XV ja sitten hydroksi-imidatsoliiksi, jolla on kaava II.

Lähtö- ω -halogeeni-ketoneja voidaan sopivasti valmistaa hyvin tunnetulla Friedel-Crafts-reaktiolla, johon liittyy aromaattinen hiilivety R^1H sekä ω -halogeeni-asyylihalogenidi.

Kaavan XIV mukaisen yhdisteen muuttaminen kaavan XV mukaiseksi yhdisteeksi suoritetaan käyttäen imidatsolia kuten edellä vaiheessa XI $\longrightarrow$ X. Kun n on 3, on reaktiolämpötila noin 0 - 100°C, edullisesti 25 - 80°C.

Kaavan XV mukaisen ketoimidatsolin pelkistäminen hydroksi-imidatsoliiksi, jolla on kaava II, suoritetaan kuten edellä konversio X $\longrightarrow$ IIa.

Seuraavassa reaktiokaaviossa E on kuvattu vaihtoehtoisia menetelmiä tiettyjen kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa n on 1.

Reaktiokaavio E

jossa R^1 on $R^O-CH=CH-$ tai $R^OCH_2CH_2-$ ja Y on kloori tai bromi.

Tässä kaaviossa kaavan XVII mukainen aldehydi saatetaan reagoimaan Wittig-reaktion mukaisesti kaavan XIX tai XXI mukaisen ylidin kanssa, jolloin saadaan vastaava kaavan XX tai XXII mukainen olefiini. Ylidi XXI muodostetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti vastaavasta fosfoniumsuolasta XVIII, jota vuorostaan valmistetaan trifenyyliforfiinista ja vastaavasta dihalogeeni-asetonista. Kaavan XIX mukaisen ylidin muodostamiseksi fosfoniumsuola saatetaan reagoimaan ylimäärän kanssa imidatsolia inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten asetonitriilissä tai dimetyyliformamidissa lämpötilassa noin $25-100^{\circ}C$, edullisesti noin $50-80^{\circ}C$:ssa, jolloin saadaan kaavan XIX mukainen imidatsoli-substituoitu ylidi, joka reaktion jälkeen kaavan XVII mukaisen aldehydin kanssa normaaleissa Wittig-olosuhteissa, (esim. asetonitriilillä $80^{\circ}C$:ssa) antaa tyydyttämättömän ketoimidatsolin, jolla on kaava XX.

Vaihtoehtoisesti kaavan XVII mukaisen aldehydin reaktio kaavan XXI mukaisen ylidin kanssa, joka on valmistettu normaaliin tapaan fosfoniumsuolasta XVIII käsittelemällä emäksellä, kuten

alkalimetallikarbonaatilla, antaa halogeeni-tyyydyttämättömän ketonin, jolla on kaava XXII . Tämä yhdiste voidaan sitten muuttaa vastaavaksi imidatsoli-yhdisteeksi, jolla on kaava XX , käsittelemällä imidatsolilla, kuten edellä konversio

VII $\longrightarrow$ VI . Yhdisteen XX ketoryhmän pelkistäminen antaa kaavan (IIa) mukaisen hydroksi-imidatsolin. Hydroksiosan viereinen kaksoissidos voidaan hydrata, jolloin saadaan kaavan IIa mukainen yhdiste, jossa R^1 on fenyyli-alempi alkyyli- tai substituoitu fenyyli-alempi alkyyli. Tällainen hydraus voidaan suorittaa käyttäen esimerkiksi palladium-hiilikatalyyttiä metanolissa. Vaihtoehtoisesti hydraus voidaan suorittaa ennen ketonin pelkistämistä.

Kaavan II mukaiset yhdisteet muutetaan kaavan I mukaisiksi lopputuotteiksi, joissa X on O ja R^2 on substituoitu tai substituoimaton fenyyli-suoraketjuinen alempi alkyyli tai fenyyli-suoraketjuinen alempi alkenyyli, O-alkyloimalla sopiva kaavan R^2Y mukainen yhdiste, jossa Y on poistuva ryhmä, kuten halogenidi (kloridi, bromidi tai jodidi) tai sulfonaattiesteri (esim. p-tolueenisulfonaatti tai metaanisulfonaatti).

Alkylointi suoritetaan muuttamalla kaavan II mukaisen yhdisteen hydroksiryhmä alkalimetallisuolaksi käsittelemällä vahvalla emäksellä, kuten alkalimetallihydridillä, esimerkiksi natriumhydridillä ja alkalimetalliamidilla, kuten natriumamidilla tai kalsiumamidilla. Tämä tehdään edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, heksametyylifosforiamidissa tai tetrahydrofuraanissa. Alkalimetallisuola saatetaan sitten kosketukseen kaavan R^2Y mukaisen yhdisteen kanssa, edullisesti samassa liuotinsysteemissä, lämpötilassa noin $0-80^{\circ}\text{C}$, edullisesti noin $0-60^{\circ}\text{C}$:ssa.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^2 on substituoitu tai substituoimaton fenyyli (esim. fenolieettereitä tai tioeettereitä) voidaan valmistaa kaavan II mukaisista yhdisteistä kaksivaiheisen reaktion avulla, joka käsittää hydroksiryhmän muuttamisen sopivaksi poistuvaksi ryhmäksi, kuten halogenidiksi (esim. kloridiksi tai bromidiksi) tai sulfonaattiesteriksi (esim. metaanisulfonaatiksi tai p-tolueenisulfonaatiksi), joka sitten saatetaan reagoimaan vastaavan fenolin $R^2\text{OH}$ tai tiofenolin $R^2\text{SH}$ metallisuolan kanssa.

Muuttaminen halogenidiksi tai sulfonaattiesteriksi suoritetaan alalla hyvin tunnetuin menetelmin. Esimerkiksi, alkoholi voidaan halogenoida käyttäen halogenoimisainetta, kuten tionyylikloridia tai tionyylibromidia, joko puhtaana tai inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa tai kloroformissa, lämpötilassa väliltä noin $0-80^{\circ}\text{C}$, edullisesti väliltä noin $20-80^{\circ}\text{C}$. Halogenoimisreaktio voidaan saattaa tapahtumaan ekvimolaarisen emäsmäärän (sopiva emäs on pyridiini) läsnäollessa, jos niin halutaan. Vaihtoehtoisia halogenoimismenetelmiä ovat esimerkiksi trifenyylifosfiinin käyttö joko hiilitetrakloridin, hiilitetrabromidin tai N-kloori- (tai N-bromi-)-sukkinimidin kanssa. Käytettäessä tionyylikloridia tai tionyylibromidia käyttämättä lisättyä emästä, syntyy vastaavan halogeeniyhdisteen hydrokloridi tai hydrobromidi. Tämä suola voidaan neutraloida (esim. kaliumkarbonaatilla) ennen sen käyttöä alkyloimisvaiheessa tai suolaa voidaan käyttää suoraan, jos käytetään ylimäärää fenoli- tai tiofenolisuolaa.

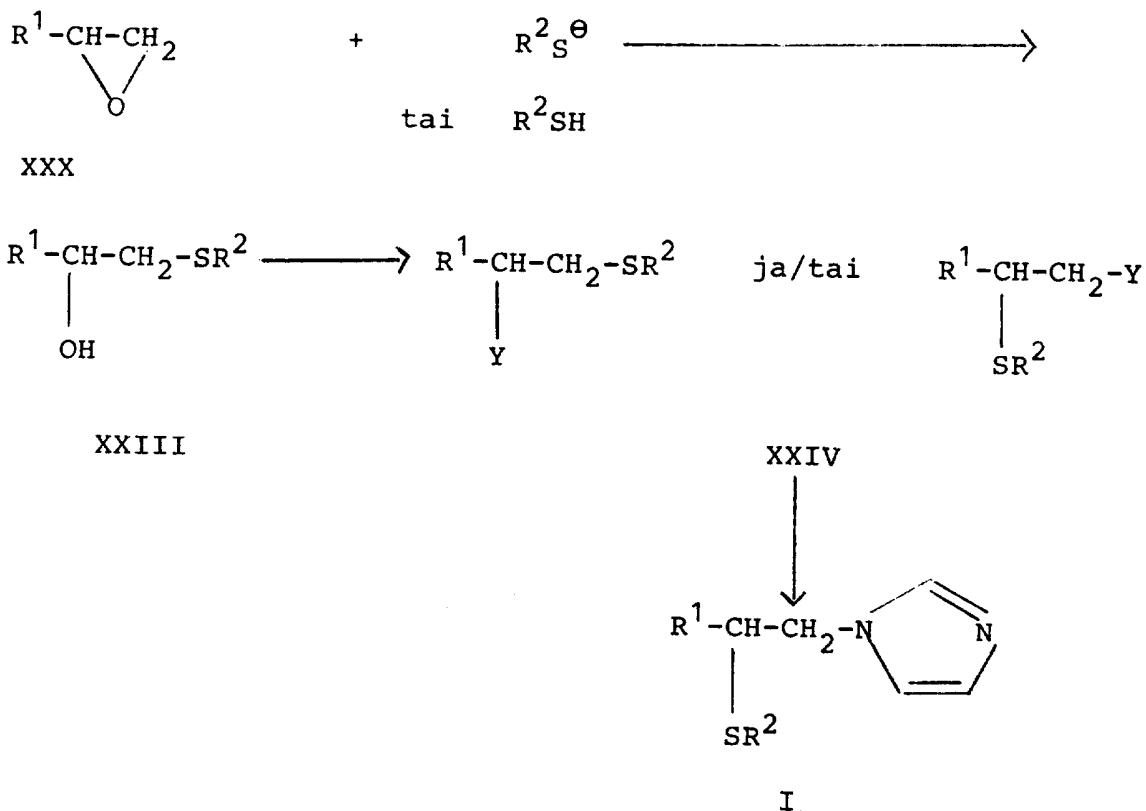
Sulfonaattiestereitä voidaan valmistaa normaalimenetelmällä käsittelemällä alkoholia ylimäärän kanssa esimerkiksi metaanisulfonyylikloridia tai p-tolueenisulfonyylikloridia emäksen, esimerkiksi pyridiinin tai tri-etyyliamiinin läsnäollessa. Tämä reaktio saatetaan tapahtumaan lämpötilassa noin $-20 - +50^{\circ}\text{C}$, edullisesti noin $0-20^{\circ}\text{C}$:ssa.

Edellä kuvatulla tavalla valmistettua halogenidia tai sulfonaattiesteriä käsitellään sitten vastaavan fenolin tai tiofenolin metallisuolalla, edullisesti alkalimetallisuolalla, kuten natrium- tai kaliumsuolalla, inertin orgaanisen liuottimen, kuten asetonin, metanolin ja niiden kaltaisten läsnäollessa lämpötilassa väliltä noin $20-$ noin 80°C . Jos halutaan, voidaan fenolin tai tiofenolin metallisuola muodostaa etukäteen ennen halogenidin lisäämistä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X on S ja R^2 on substituoitu tai substituoimaton fenyylialkyylili tai fenyylialkenyyli, voidaan valmistaa saattamalla edellä mainittu halogenidi tai sulfonaattiesteri reagoimaan tiolin ($R^2\text{SH}$) metallisuolan, edullisesti alkalimetallisuolan, kuten natrium- tai kaliumsuolan kanssa. Tämä reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, dietyylieetterissä tai metanolissa. Suola muodostetaan vahvan emäksen, kuten natriumhydridin, natriumamidin tai natriummetoksidin, kanssa lämpötilassa noin $20 - 80^{\circ}\text{C}$.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa n on 1, X on S ja R¹ on substituoitu tai substituoimaton fenyyli-suoraketjuinen alempi alkyyli, voidaan valmistaa myös kuten seuraavassa reaktiokaaviossa F on esitetty.

Reaktiokaavio F



jossa Y on poistuva ryhmä.

Tässä reaktiokaaviossa kaavan XXX mukainen edellä kuvattu epoksidi avataan tiolilla tai tiofenolilla tai niiden metallisuolalla antamaan kaavan XXIII mukainen yhdiste. Tämä reaktio saatetaan tapahtumaan käyttäen edullisesti tiolin tai tiofenolin alkalimetallisuolaa, edullisimmin natriumsuolaa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa tai asetonissa, lämpötilassa noin 0-67°C, tai käyttäen vapaata tiolia tai tiofenolia happokatalyytin, esimerkiksi perkloorihapon läsnäollessa samanlaisissa olosuhteissa.

Seuraavassa vaiheessa kaavan XXIII mukaisen yhdisteen hydroksiryhmä muutetaan poistuvaksi ryhmäksi, kuten halogenidiksi (esim. klooriksi tai bromiksi) tai sulfonaattiesteriksi (esim. p-tolueenisulfonaatiksi tai metaanisulfonaatiksi) käsittelemällä esim. halogenoimisaineella, kuten tionyylikloridilla, puhtaana tai edulli-

sesti inertissä liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa, tai esimerkiksi p-tolueenisulfonyylikloridilla liuottimessa, kuten pyridiinissä. Kaavan XXIV mukainen tuote voi esiintyä toisessa tai molemmissa kuvatuissa muodoissa; haluttu muoto voidaan valmistaa episulfoniumvälituotteen kautta.

Loppuvaiheessa kaavan XXIV mukainen yhdiste muutetaan kaavan (I) mukaiseksi lopputuotteeksi käsittelemällä imidatsolilla. Tämä reaktio saatetaan tapahtumaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi asetonitriilissä, dimetyyliformamidissa ja niiden kaltaisissa, lämpötilassa 0-80°C.

Tämän keksinnön mukaisesti saadut yhdisteet voidaan eristää vapaina emäksinä; koska kuitenkin monet näistä yhdisteistä emäsmuodossaan ovat öljyjä, on sopivampaa eristää yhdisteitä happoaditiosuoloina. Nämä suolat valmistetaan tavanomaisella tavalla esim. saattamalla vapaa emäs reagoimaan sopivan edellä kuvatun epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa. Jos halutaan, voidaan suolat muuttaa vapaaseen emäsmuotoon käsittelemällä emäksellä, kuten kaliumkarbonaatilla, natriumkarbonaatilla tai natrium- tai kaliumhydroksidilla.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Valmistus 1

Tämä valmistus kuvaa reaktiokaavion A mukaista menetelmää.

3-fenyylipropionaldehydiä (26,8 g) lisättiin typpi-atmosfäärissä ylidiin, joka on valmistettu trimetyylisulfoksoniumjodidista (48,4 g), ja natriumhydridiin (55-% dispersio öljyssä; 9,6 g) kuivassa dimetyylisulfoksidissa (200 ml), menetelmän mukaisesti, joka on esitetty Journal of the American Chemical Society, Vol. 84:ssä, s. 867 (1962) ja Vol. 87:ssä, s. 1353 (1965). Yhden tunnin kuluttua liuos kaadettiin 1 l:aan vettä ja tuote uutettiin eetterillä (3 x 300 ml). Uute pestiin vedellä (2 x 150 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, 1,2-epoksi-4-fenyylibutaani, joka käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

Edellä saatua öljyä 50 ml:ssa dimetyyliformamidia käsiteltiin imidatsolilla (70 g) ja seosta sekoitettiin 40°C:ssa yli yön. Syntynyt liuos kaadettiin seokseen, jossa oli 700 ml vettä ja 200 ml heksaania, sekoitettiin kunnes kiteytyminen oli täydellinen ja tuote suodatettiin erilleen ruskeankeltaisina rakeina (28,2 g).

Uudelleenkiteyttäminen etyyliasetaatista antoi 1-(2-hydroksi-4-fenyylibutyyli)imidatsolin värittöminä kiteinä, sp. 106-107°C.

Valmistus 2

Tämä valmistus kuvaa reaktiokaavion B mukaista menetelmää.

Bromimetyylystyryyliketonia (22,5 g, viitteenä Tetrahedron, Vol. 29, s. 1625-8, 1973) muutamassa ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin tiputtaen hyvin sekoitettuun, jäällä jäähdytettyyn imidatsolin (35 g) liuokseen dimetyyliformamidissa (25 ml), pitäen lämpötila 13°C:een alapuolella. Seosta sekoitettiin 3 tuntia 0°C:ssa, sitten yli yön 25°C:ssa ja kaadettiin 1 l:aan vettä. Liuosta uutettiin peräkkäin bentseenillä (600 ml) ja eetterillä (600 ml) ja yhdistetyt uutteen kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Bentseenin lisääminen jäännökseen antoi sitruunankeltaisia rakeita (12 g). Käsittelemällä tämän tuotteen liuosta metanolissa eetteripitoisella kloorivedyllä, poistamalla liuotin ja trituroimalla jäännös etyyliasetaatissa (100 ml) saatiin 5,75 g 1-(4-fenyylibut-3-en-2-onyyli)imidatsoli-hydrokloridia valkeana kiinteänä aineena, sp. 208-210°C.

Edellä saatua ketonia (5,50 g) 50 ml:ssa metanolia käsiteltiin 0°C:ssa sekoittaen ylimäärän kanssa natriumboorihydridiä. Kun reaktio oli päättynyt, liuotin haihdutettiin ja jäännöstä käsiteltiin jääkylmällä vedellä (10 ml). Suodattamalla ja pesemällä pienellä määrällä jäävettä saatiin harmahtavan valkoinen jauhe (5,40 g) ja siitä uudelleenkiteyttämällä bentseenistä saatiin 1-(2-hydroksi-4-fenyylibut-3-enyyli)imidatsolia (5,20 g), sp. 125-127,5°C.

Valmistus 3

Tämä valmistus kuvaa reaktiokaavion C mukaista menetelmää.

A. 7,0 g 2,4-dikloorifenyylivinyyliketonia (valmistettu 2,4-dikloori-fenyylivinyylikarbinolin Jones-hapetuksella käyttäen yleistä menetelmää, joka on kuvattu julkaisussa J.Chem.Soc. (C), 1966, s. 1972) 350 ml:ssa vedetöntä eetteriä käsiteltiin 3,5 g:lla imidatsolia, sekoitettiin liuosta yli yön ja pestiin sitten vedellä (3 x 30 ml). Liuos kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 2,4-dikloori- β -(1-imidatsolyyli)propiofenoni kullanuskeana hartsina (8,65 g). Hydrokloridisuola saostettiin eetteristä ja kiteytettiin uudelleen metanoli/asetonista värittöminä sauvoina, sp. 105,5-110°C.

B. 13,1 g 2,4-diklooribentsoyylietyyli-trimetyyliammonium-jodidia (valmistettu saattamalla 2,4-diklooriasetofenoni reagoimaan paraformaldehydin ja dimetyyliamiinihydrokloridin kanssa Mannich-reaktion mukaisesti ja kvaternisoimalla metyylijodidilla eetterissä) ja 12 g imidatsolia dimetyyliformamidissa (50 ml) sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa ja kaadettiin 500 ml:aan vettä. Tuote uutettiin eetterillä (3 x 300 ml), uutteen pestiin vedellä (3 x 75 ml) ja kuivattiin. Eetteripitoisen kloorivedyn lisääminen saosti 2,4-dikloori- β -(1-imidatsolyyli)propiofenonin hydrokloridin, joka uudelleenkiteytettiin metanoli/asetonista, sp. 105-109°C.

C. Edellä osassa A tai osassa B valmistettu ketoni voidaan pelkistää vastaavaksi alkoholiksi, 1- $\sqrt[3]{3}$ -hydroksi-3-(2,4-dikloorifenyyli)-propyyli/imidatsoliksi, sp. 112-114,5°C, seuraamalla valmistuksessa 2 kuvattua menetelmää.

Vastaavalla tavalla voidaan valmistaa seuraavat kaavan IIb mukaiset yhdisteet:

1- $\sqrt[3]{3}$ -hydroksi-3-(4-kloorifenyyli)propyyli/imidatsoli, sp. 95-100°C,

1- $\sqrt[3]{3}$ -hydroksi-3-(4-tert.-butyylifenyli)propyyli/imidatsoli, sp. 139,5-140,5°C ja

1- $\sqrt[3]{3}$ -hydroksi-3-(4-fluorifenyyli)propyyli/imidatsoli, sp. 104,5-110°C.

Valmistus 4

Tämä valmistus kuvaa reaktiokaavion D mukaista menetelmää.

A. β -klooripropiofenonia (16,8 g) ja imidatsolia (35 g) dimetyyliformamidissa (25 ml) sekoitettiin 0°C:ssa 3 tuntia ja kaadettiin 700 ml:aan vettä. Tuote suodatettiin erilleen ruskean-keltaisina hiutaleina (15,9 g) ja kiteytettiin uudelleen sykloheksaanista värittöminä β -(1-imidatsolyyli)-propiofenoni-hiutaleina, sp. 96-99,5°C.

Edellä saatua ainetta (5,60 g) 70 ml:ssa metanolia käsiteltiin 0°C:ssa ylimäärällä natriumboorihydridiä. Kun reaktio oli loppuun kulunut, haihdutettiin liuotin, lisättiin 100 ml vettä ja tuote (4,90 g) suodatettiin erilleen. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatista antoi 1-(3-hydroksi-3-fenyylipropyyli)imidatsolia värittöminä sauvoina, sp. 106,5-108°C.

B. 0°C lietteeseen, jossa oli 8,24 g imidatsolia 15 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, lisättiin 5,79 g p-t-butyylim-
 Y-klooributyrofenonia ja seosta sekoitettiin yli yön huoneen läm-
 pötilassa ja sitten yksi päivä 60°C :ssa. Edellä saatu liuos kaadet-
 tiin 400 ml:aan vettä ja uutettiin kolmesti etyyliasetaatilla. Yh-
 distetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla
 ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 5,25 g 1- $\overline{4}$ -(4-t-butyylim-
 fenyyli)butan-4-onyyliimidatsolia kyllänsäisenä öljynä.

5,0 g:aan edellä saadun ketonin 0°C :sta liuosta 150 ml:ssa
 vedetöntä metanolia lisättiin ylimäärä natriumboorihydridiä ja
 seosta sekoitettiin 1 tunti. Liuottimen poistamisen jälkeen lisät-
 tiin pieni määrä vettä ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Yh-
 distetyt uutteen kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin
 jolloin saatiin 1- $\overline{4}$ -hydroksi-4-(4-t-butyylimfenyyli)butyyliimi-
 datsoli, joka muutettiin oksalaattisuolaksi ja kiteytettiin uudel-
 leen etyyliasetaatti/etanolista, sp. $205-207^{\circ}\text{C}$ (vaahtoa).

Vastaavalla tavalla voidaan valmistaa esimerkiksi 4
 ensimmäistä kaavan IIb mukaista yhdistettä, jotka on lueteltu
 valmistuksessa 3, sekä myös seuraavat kaavan II mukaiset yhdis-
 teet:

1- $\overline{4}$ -hydroksi-4-(4-fluorifenyyli)butyyliimidatsoli,
 sp. $91,5-94^{\circ}\text{C}$ ja

1- $\overline{4}$ -hydroksi-4-(4-bromifenyyli)butyyliimidatsoli,
 sp. $113,5-115^{\circ}\text{C}$.

Valmistus 5

Tämä valmistus kuvaa prosessia reaktiokaaviossa E.

7,3 g klooriasetyylimetyyli-trifenyylifosfoniumkloridia ja
 7,3 g imidatsolia asetonitriilissä (60 ml) sekoitettiin ja kuumen-
 nettiin 80°C :ssa 2 päivää. Saatu liuos haihdutettiin ja jäännöstä
 käsiteltiin vedellä, uutettiin bentseenillä ja uute pestiin vedel-
 lä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Uudelleenki-
 teyttäminen etyyliasetaatti/sykloheksaanista antoi 1-imidatsolyyli-
 asetyylimetyleenitrifenyylifosforaania värittöminä lehtisinä, sp.
 $154,5-158^{\circ}\text{C}$.

Edellä saatua fosforaania (3,85 g) ja p-tolualdehydiä (2,4 g)
 sekoitettiin 30 ml:ssa asetonitriiliä ja keitettiin palautusjäähdyt-
 täen yli yön. Kuiviin haihduttamisen jälkeen jäännös kromatografoi-
 tiin piihappogeelillä ja eluoitiin asetoni/dikloorimetaanilla,

jolloin saatiin 1- $\sqrt{4}$ -(4-metyylifenyyli)but-3-en-2-onyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli värittömänä kiinteänä aineena.

Tämä aine pelkistettiin natriumboorihydridillä seuraten valmistuksen 2 menettelyä, jolloin saatiin 1- $\sqrt{2}$ -hydroksi-4-(4-metyylifenyyli)but-3-enyyli $\sqrt{7}$ -imidatsoli.

Samalla tavalla, korvaamalla p-tolualdehydi bentsaldehydillä, valmistettiin 1-(2-hydroksi-4-fenyylibut-3-enyyli)imidatsoli, sp. 125-127,5°C.

2,5 g tätä ainetta 30 ml:ssa metanolia hydrattiin ympäristön lämpötilassa ja paineessa 10-% palladium/hiili-katalyytillä. Kun vedyn vastaanotto loppui, suodatettiin liuos ja jäännös kiteytettiin uudelleen bentseeni/sykloheksaanista, jolloin saatiin valkoisia mikrokiteitä (2,37 g) 1-(2-hydroksi-4-fenyylibutyyli)imidatsolia, sp. 108-109,5°C.

Esimerkki 1

A. Seosta, jossa oli 430 mg 1-(2-hydroksi-4-fenyylibutyyli)-imidatsolia ja 96 mg natriumhydridiä (56-% dispersio mineraaliöljyssä) 3 ml:ssa kuivaa heksametyylifosforiamidia, sekoitettiin typpi-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa 1 tunti ja 45°C:ssa 1 tunti. Kun vedyn kehittyminen oli päättynyt, jäädytettiin liuos jäähauteessa ja lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 430 mg 2,4-diklooribentsyylikloridia 2 ml:ssa heksametyylifosforiamidia, piten lämpötila 10°C:n alapuolella. Liuosta sekoitettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa, ja 2 tuntia 45°C:ssa, ja sen annettiin sitten seistä yli yön. Saatu seos kaadettiin veteen, uutettiin eetterillä ja eetteriuutteet pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Öljymäinen tuote, 1- $\sqrt{2}$ -(2,4-diklooribentsyylioksi)-4-fenyylibutyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli, muutettiin nitraattisuolakseen käsittelemällä eetteripitoista liuosta väkevällä typpihapolla, ja suola kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista suurina värittöminä hiutaleina, sp. 121-124°C.

B. Trans-1- $\sqrt{2}$ -hydroksi-4-fenyylibut-3-enyyli $\sqrt{7}$ imidatsolia (430 mg) 5 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania käsiteltiin typpi-atmosfäärissä sekoittaen 96 mg:lla natriumhydridiä (56-% dispersio mineraaliöljyssä) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 30 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen jäähauteella seosta käsiteltiin

sekoittaen 430 mg:lla α -2,4-triklooritolueenia 5 ml:ssa tetrahydrofuraania 30 minuutin ajan 0°C:ssa, 1 tunti 25°C:ssa ja yön palautusjäähdyttären kuumentaren. Saatu seos haihdutettiin kuiviin, lisättiin eetteriä (150 ml) ja eetteriuute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin trans-1-/2-(2,4-diklooribentsyylioksi)-4-fenyylibut-3-enyyli/imidatsoli. Nitraattisuola saostui eetteristä ja kiteytettiin etyyliasetaatista, sp. 133,5-134,5°C (vaahtoaa).

Esimerkki 2

Liuosta, jossa oli 1,00 g 1-(2-hydroksi-4-fenyylibutyyli)-imidatsolia 40 ml:ssa dikloorimetaanissa, käsiteltiin 1 ml:lla tiosyylidikloridia sekoittaen ja liuosta kuumennettiin varovaisesti palautusjäähdyttären 1 tunnin ajan. Kuiviin haihduttamalla saatiin 1-(2-kloori-4-fenyylibutyyli)imidatsoli-hydrokloridi valkoisena kiinteänä aineena.

Vapaa emäs voidaan valmistaa ravistelemalla hydrokloridia dikloorimetaanissa ylimäärän kanssa vesipitoista kaliumkarbonaattiliuosta, pesemällä orgaaninen kerros vedellä, kuivaamalla magnesiumsulfaatilla ja haihduttamalla kuiviin.

Esimerkki 3

600 mg 1-(2-kloori-4-fenyylibutyyli)imidatsoli-hydrokloridia lisättiin täysin reagoineeseen seokseen, jossa oli 1,1 g 3,4-diklooribentsyylimerkaptaania ja 400 mg 56-% natriumhydrididispersiota mineraaliöljyssä 30 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sekoitamisen ja palautusjäähdyttären kuumentamisen jälkeen 12 tunnin ajan liuotin haihdutettiin tyhjässä ja 150 ml eetteriä lisättiin. Saatu seos pestiin kahdesti vedellä ja eetteripitoinen liuos kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1-/2-(3,4-diklooribentsyylitio)-4-fenyylibutyyli/imidatsoli öljynä. Tämä aine muutettiin oksalaattisuolaksi käsittelemällä eetteripitoista liuosta oksaalihapolla eetterissä, kunnes saostuminen oli täydellinen, ja suola kiteytettiin uudelleen asetoni/etyyliasetaatista värittöminä hiutaleina (660 mg), sp. 143,5-146°C.

Esimerkki 4

Seosta, jossa oli 600 mg 1-(2-kloori-4-fenyylibutyyli)imidatsoli-hydrokloridia, 1,2 g 3,4-diklooritiofenolia ja 800 mg kaliumkarbonaattia 40 ml:ssa asetonia, sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttären 4 tuntia. Liuotin haihdutettiin tyhjässä ja lisättiin 50 ml vettä. Saatua seosta uutettiin eetterillä ja eetteri-

uute pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dikloorifenyyli)-4-fenyylibutyylimiidatsoli öljynä. Tämä aine muutettiin oksalaattisuolaksi käsittelemällä oksaalihapolla eetterissä ja suola kiteytettiin uudelleen asetoni/etyyliasetaatista värittöminä hiutaleina (850 mg), sp. 145-147°C.

Esimerkki 5

1,2-epoksi-4-fenyylibutaania (1,48 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml) lisättiin kirkkaaseen liuokseen, joka oli saatu 50 mg:n 56-% natriumhydrididispersiota mineraaliöljyssä reaktiosta 2,25 g:n kanssa 3,4-diklooribentsyylimerkaptania 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania.

4 tunnin sekoittamisen jälkeen 60°C:ssa liuotin poistettiin, jäännöstä käsiteltiin vedellä ja uutettiin eetterillä. Eetteriuute kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin väritön öljy.

Edellä saatua öljyä 30 ml:ssa dikloorimetaania käsiteltiin 2 ml:lla tionyylikloridia huoneen lämpötilassa 30 minuuttia ja liuos haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä käsiteltiin 4 g:lla imidatsolia ja 15 ml:lla asetonitriiliä sekä sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa ja 1 päivä 50°C:ssa. Liuotin haihdutettiin ja sen jälkeen kun oli lisätty 50 ml vettä jäännöstä uutettiin eetterillä. Eetteriuute pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-diklooribentsyyli)-4-fenyylibutyylimiidatsoli öljynä; oksalaattisuolan sp. 143,5-146°C.

Esimerkki 6

Seuraten menetelmiä valmistuksissa 1, 2 tai 5 ja esimerkissä 1, 2,3, 2,4, tai 5 ja käyttäen ekvivalentteja määriä sopivia lähtöaineita saadaan seuraavat yhdisteet (vapaina emäksinä tai happoadditiosuoloina):

1- $\sqrt{2}$ -(4-kloorifenyyli)-4-(4-kloorifenyyli)butyylimiidatsolinitraatti, sp. 116-119°C,

1- $\sqrt{2}$ -(4-klooribentsyyli)-4-(4-kloorifenyyli)butyylimiidatsolinoksaatti, sp. 143-144°C; nitraatti, sp. 120-121°C,

1- $\sqrt{2}$ -(4-klooribentsyylioksi)-4-(4-kloorifenyyli)butyylimiidatsolinitraatti, sp. 131,5-133°C,

1- $\sqrt{2}$ -(2,4-diklooribentsyylioksi)-4-(4-kloorifenyyli)butyylimiidatsolinitraatti, sp. 152-153°C,

1- $\sqrt{2}$ -(2,4-diklooribentsyyli)-4-(4-kloorifenyyli)butyylimiidatsolinitraatti, sp. 101-108°C,

64584

- 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dikloorifenyyylitio)-4-(4-kloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ imidat-soli-nitraatti, sp. 87,5-89,5°C (hajoaa),
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4,5-trikloorifenyyylitio)-4-(4-kloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ imidatsolinitraatti, sp. 144°C (hajoaa),
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyylitio)-4-(4-kloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ imidatsolinitraatti, sp. 115-116°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(4-kloorikinnamyylioksi)-4-(4-kloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ imidatsolioksalaatti, sp. 111-113°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,5-dikloorifenoksi)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli-nitraatti, sp. 173-173,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-kloorifenyyylitio)-5-(4-kloorifenyyli)-n-pentyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli-oksalaatti, sp. 105-107,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,6-dikloorifenyyylitio)-5-(4-kloorifenyyli)-n-pentyyli $\sqrt{7}$ imidatsolinitraatti, sp. 123-124,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,6-dikloorifenyyylitio)-4-(4-kloorifenyyli)but-3-(t)-enyyli $\sqrt{7}$ imidatsolinitraatti, sp. 159,5-162°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-isopropyyli $\sqrt{7}$ fenyyylitio)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ imidatsolinitraatti, sp. 93-96,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-etyyli $\sqrt{7}$ fenyyylitio)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli-nitraatti, sp. 103-106°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-metyyli $\sqrt{7}$ fenyyylitio)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli-nitraatti, sp. 128-129°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-kloorifenoksi)-4-kloorifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ imidatsolinitraatti, sp. 116,5-117,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-etyyli $\sqrt{7}$ fenyyylitio)-4-(4-fluorifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli-nitraatti, sp. 73-75,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-metyyli $\sqrt{7}$ fenyyylitio)-4-(4-fluorifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli-nitraatti, sp. 116-117°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,6-dikloorifenyyylitio)-3-(4-kloorifenyyli)-n-propyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli-nitraatti, sp. 176-179°C (hajoaa),
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4,6-trikloorifenyyylitio)-3-(4-kloorifenyyli)-n-propyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli-nitraatti, sp. 182,5-184°C (hajoaa),
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4,5-trikloorifenyyylitio)-4-(4-fluorifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ imidatsolinitraatti, sp. 129,5-131,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,5-dikloorifenyyylitio)-4-(4-fluorifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli-nitraatti, sp. 128,5-131°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-kloorifenyyylitio)-4-(4-fluorifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli-nitraatti, sp. 123-124°C,

- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyllitio)-4-(4-fluorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -imidat-soli-nitraatti, sp. 92-93,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,6-dikloorifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -imidat-soli sp. 68-70,5°C: nitraatti, sp. 162,5-164,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,5-dikloorifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -imidat-soli-nitraatti, sp. 155,5-157°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-kloorifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -imidatsoli-nitraatti, sp. 134-135,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,6-dikloorifenyyllitio)-4-(4-fluorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -imidat-soli-nitraatti, sp. 131,5-132,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4,6-trikloorifenyyllitio)-4-(4-fluorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -imidatsoli-nitraatti, sp. 163-164°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4,6-trikloorifenoksi)-4-(4-kloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -imidat-soli-nitraatti, sp. 173,5-174,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenoksi)-4-(4-kloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -imidatsoli-nitraatti, sp. 130-131,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,6-dikloorifenoksi)-4-(4-kloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -imidatsoli-nitraatti, sp. 145,5-148°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)but-3-enyyli $\sqrt{7}$ -imidatsoli-nitraatti, sp. 149-150,5°C (hajoaa),
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4,6-trikloorifenoksi)-4-(4-kloorifenyyli)but-3-enyyli $\sqrt{7}$ -imidatsoli-nitraatti, sp. 156-157°C (hajoaa),
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-kloorifenyyllitio)-4-(2,4-dikloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -imidat-soli-nitraatti, sp. 112-112,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(4-kloorifenyyllitio)-4-(2,4-kloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -imidat-soli-nitraatti, sp. 124-125,5°C (hajoaa),
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyllitio)-4-(2,4-dikloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -imidatsoli-nitraatti, sp. 130-131,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-kloorifenoksi)-4-(2,4-dikloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ -imidat-soli-nitraatti, sp. 116,5-117,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-kloorifenyyllitio)-4-(4-metyylifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ -imidatsoli-nitraatti, sp. 105-106°C (hajoaa),
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyllitio)-4-(4-metyylifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ -imidatsoli-nitraatti, sp. 142-143°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,6-dikloorifenyyllitio)-4-(4-metyylifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ -imidatsoli-nitraatti, sp. 168,5-169°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,6-dimetyylifenyyllitio)-4-(4-metyylifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ -imidatsoli-nitraatti, sp. 128,5-129,5°C,

- 1- $\sqrt{2}$ -(2,5-dimetyylifenyyllitio)-4-(4-metyylifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 134,7-135,9°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-metyylifenyyllitio)-4-(4-metyylifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 122,7-123,9°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-kloori-4,5-dimetyylifenyyllitio)-4-(4-metyylifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 160,5-161°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4,6-trimetyylifenyyllitio)-4-(4-metyylifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 134,5-135°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-bromifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli, sp. 136-137°C: nitraatti, sp. 137-138°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4,6-trikloorifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 165-166°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,3-dikloorifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 136-139,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,3,6-trikloorifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 138-142°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,6-dimetyylifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 154,5-155,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,5-dimetyylifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 146-148,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-kloori-4-metyylifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 149,5-150,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,4,6-trimetyylifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 125-126°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-kloori-4,5-dimetyylifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 163,5-164°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -bentsyyllitio-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 90,5-92,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2,3-dikloorifenoksi)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 139-141,5°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-metyylifenyyllitio)-4-(4-t-butyylifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 147-148°C,
- 1- $\sqrt{2}$ -(2-kloorifenyyllitio)-4-(4-t-butyylifenyyli)-n-butyyl*i*7-imidatsoli-nitraatti, sp. 153-154°C.

Esimerkki 7

Seuraten menetelmiä valmistuksissa 3 tai 4 ja esimerkkejä 1, 2, 3, tai 4 käyttäen ekvivalentteja määriä sopivia lähtöaineita saadaan seuraavat yhdisteet:

1- $\sqrt{3}$ -(4-kloorifenyyllitio)-3-(4-kloorifenyyli)propyyli $\sqrt{7}$ -imidatsoli-
 oksalaatti, sp. 108-112°C,
 1- $\sqrt{3}$ -(4-klooribentsyyllitio)-3-(4-kloorifenyyli)propyyli $\sqrt{7}$ imidat-
 soli-oksalaatti, sp. 115-156°C,
 1- $\sqrt{3}$ -(4-klooribentsyylioksi)-3-(4-kloorifenyyli)propyyli $\sqrt{7}$ imidat-
 soli-oksalaatti, sp. 105-106°C,
 1- $\sqrt{3}$ -(4-bromi-3-metyylifenyyllitio)-3-(4-kloorifenyyli)propyyli $\sqrt{7}$ -
 imidatsolinitraatti, sp. 107-108°C (hajoaa),
 1- $\sqrt{3}$ -(4-tert.-butyylifenyylitio)-3-(4-kloorifenyyli)propyyli $\sqrt{7}$ -
 imidatsoli-oksalaatti, sp. 127,5-129°C,
 1- $\sqrt{3}$ -(2-kloorifenyyllitio)-5-(4-kloorifenyyli)-n-pentyyli $\sqrt{7}$ imidat-
 soli-oksalaatti, sp. 126-129°C (hajoaa),
 1- $\sqrt{3}$ -(2,6-dikloorifenyyllitio)-5-(4-kloorifenyyli)-n-pentyyli/-
 imidatsolioksalaatti, sp. 168,5-170°C,
 1- $\sqrt{3}$ -(2-klooribentsyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ imidat-
 soli-nitraatti, sp. 88,5-91,5°C,
 1- $\sqrt{3}$ -(4-metyylibentsyyllitio)-3-(2,4-dikloorifenyyli)propyyli $\sqrt{7}$ imi-
 datsoli-nitraatti, sp. 69,5-75°C (hajoaa),
 1- $\sqrt{3}$ -(4-klooribentsyyllitio)-3-(2,4-dikloorifenyyli)propyyli $\sqrt{7}$ imi-
 datsoli-nitraatti, sp. 63-66,5°C (hajoaa),
 1- $\sqrt{3}$ -(4-kloorifenyyllitio)-3-(2,4-dikloorifenyyli)propyyli $\sqrt{7}$ imi-
 datsoli-nitraatti, sp. 123,5-125,5°C (hajoaa),
 1- $\sqrt{3}$ -(2,4,5-trikloorifenyyllitio)-3-(4-fluorifenyyli)propyyli $\sqrt{7}$ -
 imidatsoli-oksalaatti, sintrautuu 76°C:ssa, lopullinen sp. 99°C,
 1- $\sqrt{3}$ -(4-metyylibentsyyllitio)-3-(4-tert.-butyylifenyylitio)propyyli $\sqrt{7}$ -
 imidatsoli-nitraatti, sp. 132-134°C (hajoaa),
 1- $\sqrt{3}$ -(2,6-dikloorifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)-n-butyyli $\sqrt{7}$ -
 imidatsoli-nitraatti, geeliiytyy 122,5°C:ssa.

Esimerkki 8

Seuraamalla menetelmiä valmistuksessa 4 ja esimerkeissä 1, 2,3, tai 4 käyttäen ekvivalentteja määriä sopivia lähtöaineita saadaan seuraavat yhdisteet:

1 $\sqrt{4}$ -(3,4-dikloorifenyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli-
 nitraatti, sp. 100-104,5°C, oksalaattisuola sp. 118-123°C (vaahtoa),
 1- $\sqrt{4}$ -(3,4-dikloorifenoksi)-4-(4-kloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli-
 nitraatti, sp. 128-130,5°C,
 1- $\sqrt{4}$ -(4-klooribentsyyllitio)-4-(4-kloorifenyyli)butyyli $\sqrt{7}$ imidatsoli-
 nitraatti, sp. 123-125°C (hajoaa),

1- $\overline{4}$ -(2,4-diklooribentsyylioksi)-4-(4-kloorifenyyli)butyyli $\overline{7}$ imi-
 datsoli-nitraatti, sp. 91-114°C,
 1- $\overline{4}$ -(4-kloorifenyyliitio)-4-(2,4-dikloorifenyyli)butyyli $\overline{7}$ imidat-
 soli-oksalaatti, sp. 69-75°C (hajoa),
 1- $\overline{4}$ -(4-klooribentsyyliitio)-4-(2,4-dikloorifenyyli)butyyli $\overline{7}$ imi-
 datsoli-oksalaatti, sp. 62,5-65°C (vaahto),
 1- $\overline{4}$ -(4-klooribentsyylioksi)-4-(2,4-dikloorifenyyli)butyyli $\overline{7}$ imi-
 datsoli-nitraatti, sintrautuu 98,5°C:ssa, lopullinen sp. 108°C,
 1- $\overline{4}$ -(4-fluoribentsyyliitio)-4-(2,4-dikloorifenyyli)butyyli $\overline{7}$ imi-
 datsoli-oksalaatti, sp. 195-101,5°C,
 1- $\overline{4}$ -(4-tert.-butyylibentsyylioksi)-4-(4-fluorifenyyli)butyyli $\overline{7}$ -
 datsoli-oksalaatti, sp. 49,5-51°C,
 1- $\overline{4}$ -fenyylipropyyliitio-4-(4-fluorifenyyli)butyyli $\overline{7}$ imidatsoli-
 oksalaatti, sp. 97-99°C,
 1- $\overline{4}$ -fenyyliitio-4-(4-tert.-butyylifenyli)butyyli $\overline{7}$ imidatsoli-nit-
 raatti, sp. 121,5-123,5°C (hajoa),
 1- $\overline{4}$ -(4-metyylibentsyyliitio)-4-(4-bromifenyyli)butyyli $\overline{7}$ imidatsoli-
 nitraatti, sp. 93-95°C (hajoa),
 1- $\overline{4}$ -(4-bromibentsyylioksi)-4-(4-bromifenyyli)butyyli $\overline{7}$ imidatsoli-
 nitraatti, sp. 117-123,5°C.

Esimerkki 9

Typpihappoa (70-%; d = 1,42) lisättiin tiputtaen sekoituksen-
 alaiseen liuokseen, jossa oli 2,0 g 1- $\overline{2}$ -(2,4-diklooribentsyyli-
 oksi)-4-fenyylibutyyli $\overline{7}$ imidatsolia 30 ml:ssa vedetöntä eetteriä,
 kunnes saostuminen oli täydellinen. Tuote suodatettiin erilleen,
 pestiin eetterillä, ilmakuivattiin ja kiteytettiin uudelleen etyyli-
 asetaatista, jolloin saatiin 1- $\overline{2}$ -(2,4-diklooribentsyylioksi)-4-
 fenyylibutyyli $\overline{7}$ imidatsoli-nitraatti, sp. 121-124°C.

Samalla tavalla voidaan kaikki kaavan I mukaiset yhdisteet emäs-
 muodossa muuttaa happoadditiosuoloiksi käsittelemällä sopivalla ha-
 polla, esimerkiksi kloorivetyhapolla, bromivetyhapolla, rikkihapol-
 la, typpihapolla, fosforihapolla, etikkahapolla, propionihapolla,
 glykolihapolla, maitohapolla, palorypälehapolla, oksaalihapolla,
 malonihapolla, meripihkahapolla, omenahapolla, maleiinihapolla,
 fumaarihapolla, viinihapolla, sitruunahapolla, bentsoehapolla,
 kanelihapolla, mantelihapolla, metaanisulfonihapolla, etaanisulfoni-
 hapolla, p-tolueenisulfonihapolla tai salisyylisahapolla.

Esimerkki 10

1- $\sqrt{2}$ -(2,4-diklooribentsyylioksi)-4-fenyylibutyryli-7-imidatsolinitraattia (2,0 g) 100 ml:ssa dikloorimetaania ravisteltiin ylimäärän kanssa laimeata kaliumkarbonaattiliuosta, kunnes suola oli täysin liuennut. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1- $\sqrt{2}$ -(2,4-diklooribentsyylioksi)-4-fenyylibutyryli-7-imidatsoli öljynä.

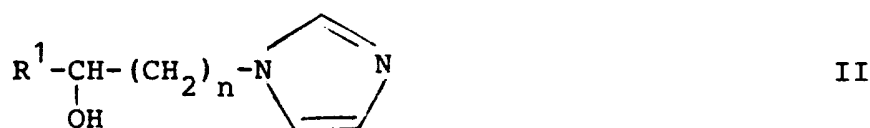
Samalla tavalla kaikkien kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat voidaan muuttaa vastaaviksi emäsmuodossa oleviksi yhdisteiksi.

Menetelmä eetterillä tai tioeetterillä substituotujen N-alkyyli-imidatsolien valmistamiseksi, joilla on bakterisidinen ja fungistaattinen aktiivisuus, ja joiden kaava on



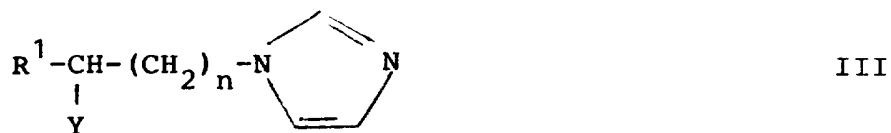
jossa R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta fenyyli, 7 - 9 hiiliatomia sisältävä fenyylialkyyli tai korkeintaan 9 hiiliatomia sisältävä fenyylialkenyli, jolloin fenyylirengas voi olla substituoitu 1 - 3 alemmalla alkyyllillä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai halogeenilla, X on happi tai rikki, n on kokonaisluku 1 - 3, sillä ehdolla, että n ei ole 1, kun R^1 on fenyyli tai substituoitu fenyyli, sekä näiden yhdisteiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n - n e t t u siitä, että

a) muutetaan yhdiste, jonka kaava on



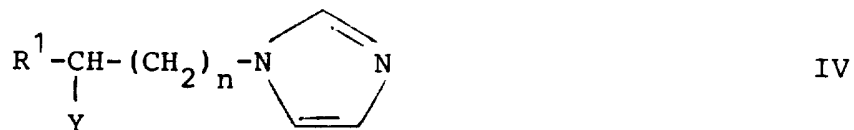
jossa R^1 ja n merkitsevät samaa kuin edellä, eetteriksi saattamalla se reagoimaan emäksen ja kaavan R^2Y mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^2 on edellä määritellyllä tavalla substituoitu, tai substituimaton fenyylialkyyli- tai fenyylialkenyyliryhmä, ja Y on poistuva ryhmä, kuten kloori, tai

b) muutetaan yhdiste, jonka kaava on



jossa R^1 , n ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, tai sen happoadditiosuola, eetteriksi tai tioeetteriksi saattamalla se reagoimaan emäksen ja kaavan R^2OH tai R^2SH mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^2 on edellä määritellyllä tavalla substituoitu, tai substituimaton fenyyli, tai

c) muutetaan yhdiste, jonka kaava on



jossa R^1 , n ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, tai sen happoadditiosuola, tioeetteriksi saattamalla se reagoimaan emäksen ja kaavan R^2SH mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^2 on edellä määritellyllä tavalla substituoitu, tai substituoidun fenyylialkyyli tai fenyylialkenyli, tai

d) saatetaan yhdiste, jonka kaava on



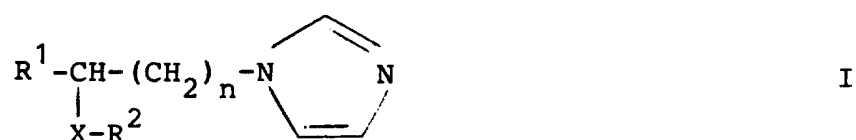
jossa R^1 on edellä määritellyllä tavalla substituoitu, tai substituoidun fenyylialkyyli, ja R^2 on edellä määritellyllä tavalla substituoitu, tai substituoidun fenyyli, fenyylialkyyli tai fenyylialkenyli, ja Y tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan imidatsolin kanssa, ja haluttaessa

e) muutetaan vapaa emäs happoadditiosuolakseen, tai

f) muutetaan happoadditiosuola vastaavaksi vapaaksi emäkseksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av med eter eller tioeter substituerade N-alkyl-imidazoler med baktericid och fungistatisk aktivitet, vilka har formeln



där R^1 och R^2 oberoende av varandra är fenyl, fenylalkyl med 7 - 9 kolatomer eller fenylalkenyl med högst 9 kolatomer, varvid fenylringen kan vara substituerad med 1 - 3 lägre alkyler med 1 - 4 kolatomer eller halogener, X är syre eller svavel, n är ett helt tal 1 - 3, förutsatt att n är icke 1, då R^1 är fenyl eller substituerad fenyl, samt av dessa föreningars syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln



i vilken R^1 och n betecknar detsamma som tidigare, omvandlas till en eter genom att bringa den att reagera med en bas och en förening med formeln R^2Y , där R^2 betecknar en på tidigare definierat sätt substituerad, eller icke-substituerad fenylalkyl- eller fenylalkenylgrupp, och Y är en avgående grupp, såsom klor, eller

b) en förening med formeln



där R^1 , n och Y betecknar detsamma som tidigare, eller ett syra-additionssalt därav, omvandlas till en eter eller tioeter genom att omsätta föreningen med en bas och en förening med formeln R^2OH eller R^2SH , där R^2 är en på tidigare definierat sätt substituerad, eller icke-substituerad fenyl, eller

c) en förening med formeln



där R^1 , n och Y betecknar detsamma som tidigare, eller ett syra-additionssalt därav, omvandlas till en tioeter genom att omsätta föreningen med en bas och en förening med formeln R^2SH , där R^2 är en på tidigare definierat sätt substituerad, eller icke-substituerad fenylalkyl eller fenylalkenyl, eller

d) en förening med formeln



där R^1 är en på tidigare definierat sätt substituerad, eller icke-substituerad fenylalkyl, och R^2 är en på tidigare definierat sätt substituerad, eller icke-substituerad fenyl, fenylalkyl eller fenylalkenyl, och Y betecknar detsamma som tidigare, omsättes med imidazol, och om så önskas

e) omvandlas en fri bas till dess syraadditionssalt, eller

f) ett syraadditionssalt omvandlas till motsvarande fria

bas.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: 52 858 (Janssen), 56 000 (Janssen), 57 935 (Bayer). USA(US) 3 682 951 (Searle).