



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 816399

(61) Дополнительный к патенту -
(22) Заявлено 17.05.79 (21) 2771698/23-04
(23) Приоритет - (32) 18.05.78
(31) 23546A/78 (33) Италия

(51) М. Кл.³

С 07 В 233/60

Опубликовано 23.03.81. Бюллетень № 11

(53) УДК 547.27.
.07(088.8)

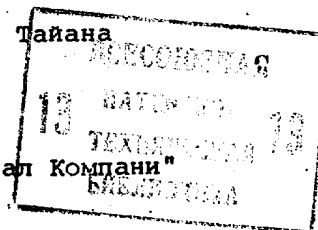
Дата опубликования описания 23.03.81

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Данте Нарди, Елена Массарани, Альберто Тайана
и Марио Веронезе
(Италия)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Рекордати С.А. Кемикал энд Фармасьютикал Компани"
(Швейцария)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ ДИБЕНЗИЛОВЫХ
ЭФИРОВ ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ

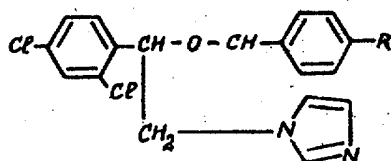
1

Изобретение относится к способу получения новых замещенных дибензиловых эфиров или их кислотно-аддитивных солей, которые могут найти применение в качестве физиологически-активных соединений, обладающих антибактериальной активностью, в фармацевтической промышленности.

Предлагаемый способ получения замещенных дибензиловых эфиров основан на известной реакции конденсации ароматических окисоединений с галоидбензилом и переводе их известным способом в соли.

Цель изобретения - разработка способа получения эфиров или их солей.

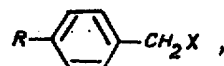
Поставленная цель достигается тем, что, в способе получения замещенных дибензиловых эфиров общей формулы



где R - C₆H₅ или C₆H₄S,
или их кислотно-аддитивных солей,
1-(2',4'-дихлорфенил)-2-(N-имидазо-

2

лилметил)-этанол подвергают конденсации с галоидбензилом формулы



где R = C₆H₅, X = Cl, Br в среде карбоксамида в присутствии гидрида щелочного металла, или в среде алифатического спирта C₃-C₆ в присутствии алкоголята щелочного металла с выделением целевого продукта в виде оснований или их солей.

В качестве карбоксамидов используют диметилформамид, гексаметилфосфорамид, но конденсация протекает более полно, если используют диметилсульфоксид. Это приводит к более высокому выходу и к получению более чистого продукта. Полученное при конденсации основание не подвергают очистке хроматографией, потому что очистка является необходимой только при применении в качестве растворителей диметилформамида или гексаметилфосфорамида. Фильтрация раствора основания через колонку с силикагелем приводит к задержанию небольших количеств примесей. В случае соединения в котором символ R представляет

собой фенильную группу, фильтрование не является необходимым и кристаллизация нитрата приводит к получению продукта, достаточно чистого для фармацевтических целей. При применении описанных апротонных растворителей употребляют гидрид щелочного металла, который способен образовывать соль с гидроксильной группой производного этанола.

Растворитель, используемый при конденсации, представляет собой алифатический спирт, содержащий от 3 до 6 углеродных атомов, такой, как трет-бутанол, и в этом случае гидрид щелочного металла заменяют алкоголятом щелочного металла, например, трет-бутилатом калия.

Кислотно-аддитивные соли замещенных дибензиловых эфиров получают известным способом, например путем прибавления к основанию эквимолекулярного количества кислоты с последующей кристаллизацией полученной таким образом соли из подходящего растворителя.

Исходных 1-(2',4'-дихлорфенил)-2-(N-имидазолил)-этанол получают из 1-хлорацетил-2,4-дихлорбензола путем восстановления последнего боргидридом натрия и последующей конденсацией с имидазолилом.

Пример 1. 1-(2',4'-Дихлорфенил)-2-хлорэтанол.

49,5 г боргидрида натрия медленно прибавляют небольшими порциями к суспензии 233 г 1-(1'-окси-2'-хлорэтил)-2,4-дихлорбензола в 1 л метанола, перемешиваемого при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре еще 2 ч и после этого выливают в 1 л 5 н. соляной кислоты, охлажденной льдом. После экстракции этилацетатом или хлороформом, экстракт промывают водой, 1 н. раствором гидрата окиси натрия и снова водой до нейтральной реакции, и наконец, насыщенным раствором хлористого натрия. Экстракт сушат, растворитель выпаривают и получают 220 г масла. Масло застывает при выдержке и полученное твердое вещество плавится при 48-51°C.

Найдено, %: C 42,75, H 3,19, Cl 47,43.

$C_8H_7Cl_3O$

Вычислено, %: C 42,61, H 3,13, Cl 47,17.

Пример 2. 1-(2',4'-Дихлорфенил)-2-(N-имидазолил)-этанол.

30 г натрия прибавляют к раствору 88,5 г имидазола и 600 мл метанола, после этого растворитель выпаривают. Остаток растворяют в 300 мл диметилформамида и нагревают до 115-120°C. К полученному раствору прибавляют по каплям и при перемешивании, раствор 225 г 1-(2',4'-дихлорфенил)-2-хлорэтанол в 400 мл диме-

тилформамида. Смесь нагревают до 115-120°C и выдерживают при этой температуре в течение 20 мин, и после последующего охлаждения до 40°C, при энергичном перемешивании прибавляют 2500 мл ледяной воды. Продукт, осадившийся при перемешивании в течение периода времени около 2-х ч освобождают от верхнего слоя жидкости, который декантируют, прибавляют еще 2500 мл воды и, после выдержки, смесь фильтруют. Полученный осадок сушат и кристаллизуют из толуола. При этом получают 170 г целевого продукта, плавящегося при 134-135°C.

Найдено, %: C 51,62, H 3,80,

N 10,73, Cl 27,76.

$C_{11}H_{10}Cl_2N_2O$

Вычислено, %: C 51,38, H 3,92, N 10,89, Cl 27,58.

Пример 3. 2,4-Дихлор-4'-фе-

нилтио- (N-имидазолилметил)-дибензиловый простой эфир (1:R = C_6H_5S).

Раствор 2,57 г 1-(2',4'-дихлорфенил)-2-(N-имидазол)-этанола, в 10 мл гексаметилфосфорамида прибавляют по каплям, при 25°C, к суспензии 0,52 г гидрида натрия (50%-ный раствор в масле) в 5 мл гексаметилфосфорамида. После прекращения выделения водорода, образование соли завершают путем нагревания в течение 1 ч при 50°C. После охлаждения до 25°C, прибавляют 2,58 г 1-хлорметил-4-фенилтиобензола. Температуру повышают до 50°C и смесь выдерживают при этой температуре в течение 12 ч. По завершении реакции, смесь выливают в 200 мл воды, продукт экстрагируют диэтиловым эфиром, растворитель выпаривают и остаток дважды очищают на колонке силикагеля, с использованием в качестве элюента этилацетата и с проверкой различных фракций методом тонкослойной хроматографии. Растворитель выпаривают из средних фракций, для получения 2,4 г целевого основания в форме желтоватого масла, дающего одно пятно на тонкослойной хроматограмме.

Найдено, %: C 63,86, H 4,24, N 6,41, Cl 15,29, S 6,97.

$C_{24}H_{20}N_2Cl_2OS$

Вычислено, %: C 63,30, H 4,44, N 6,13, Cl 15,57, S 7,04.

Пример 4. 2,4-Дихлор-4'-фенил-d-(N-имидазолилметил)-дибензиловый простой эфир (1:R = C_6H_5).

Смесь, состоящую из 2,02 г трет-бутилата калия в 30 мл трет-бутанола готовят при 20-25°C, в атмосфере азота. Прибавляют 3,86 г 1-(2',4'-дихлорфенил)-2-(N-имидазолил)-этанола. Раствор нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч и затем охлаждают до 20-25°C. Прибавляют 3,03 г 4-хлорметилбифенила и раствор снова нагревают при температуре кипения с обрат-

ным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения до 20-25°C смесь выливают в воду и основание экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают диэтиловым эфиром и растворитель выпаривают. Остаток растворяют в диэтиловом эфире (80 мл) и оставляют на ночь. Нерастворимые вещества отфильтровывают и фильтрат обрабатывают азотной кислотой, растворенной в диэтиловом эфире. При этом получают масло, застывающее при выдержке. Остаток, состоящий из нитрата 2,4-дихлор-4'-фенил- α -(N-имидазолил-метил)-дибензилового эфира, кристаллизуют из этанола или этилацетата. Продукт (4,3 г) является чистым, что доказывается методом тонкослойной хроматографии и плавится при 140-141°C.

Найдено, %: C 59,17, H 4,14, N 8,61, Cl 14,46.

$C_{24}H_{20}N_2Cl_2O \cdot HNO_3$.

Вычислено, %: C 59,25, H 4,35, N 8,64, Cl 14,57.

Пример 5. К раствору 3,86 г 1-(2',4'-дихлорфенил)-2-(N-имидазолил)-этанола в 15 мл диметилсульфоксида (высушенного над гидридом кальция) прибавляют 0,66 г гидроксида натрия в атмосфере азота, при 20-25°C. Смесь нагревают при 50-60°C до прекращения выделения газа. После этого

смесь охлаждают до 20-25°C, прибавляют 0,5 г иодистого калия и раствор 3,03 г 4-хлорметилбифенила в 7 мл диметилсульфоксида (высушенного над гидридом кальция), вводимый по каплям. Смесь перемешивают примерно в течение 20 ч при 20-25°C и после этого выливают в воду. Продукт экстрагируют этилацетатом и после этого обрабатывают, как описано.

Выход составляет 4,6 г.

Соли 2,4-дихлор-4'-фенилтио- α -(N-имидазолил-метил)-дибензилового простого эфира получают путем взаимодействия свободного основания, растворенного в этаноле, со спиртовым раствором желательной кислоты с последующей кристаллизацией полученной соли в подходящем растворителе. Свободное основание готовят в соответствии с примером 3.

В табл. 1 приведены растворители, используемые для кристаллизации, данные элементарного анализа и температуры плавления некоторых солей соединений формулы I где R - SC_6H_5 .

В табл. 2 приведены некоторые данные для ряда солей 2,4-дихлор-4'-фенил- α -(N-имидазолил-метил)-дибензилового простого эфира, полученных в соответствии с приведенными примерами.

Т а б л и ц а 1

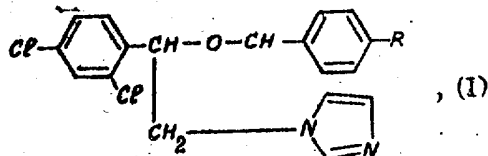
Соль	Раствори- тель при кристалли- зации	Температу- ра плавл- ения, °C	Вычислено, %					Найдено, %				
			C	H	N	Cl	S	C	H	N	Cl	S
Гидрохлорид	Изопропа- нол	181-183	58,61	4,30	5,69	21,62	6,51	58,42	4,31	5,67	21,40	6,79
Малеинат	Этанол	117-118	58,85	4,23	4,90	12,41	5,61	58,61	4,50	4,77	12,24	5,91
Метансульфо- нат	То же	153-155	54,45	4,39	5,08	12,86	11,63	54,21	4,32	4,78	12,97	11,94
n-Толуол -сульфонат	"	127-128	59,33	4,50	4,46	11,30	10,22	59,43	4,49	4,43	11,63	10,44
Фосфат	"	143-145	52,09	4,19	5,06	12,81	5,79	51,86	4,18	5,12	12,90	5,91

Т а б л и ц а 2

Соль	Растворитель при кристаллизации	Температура плавления, °C	Вычислено, %					Найдено, %				
			C	H	N	Cl	O	C	H	N	Cl	O
Гидрохлорид	Этилацетат	171-172	62,69	4,60	6,09	23,13	-	62,40	4,80	5,86	23,18	-
Сульфат	Этанол	72-80	55,28	4,25	5,37	13,60	6,15	54,99	3,90	2,52	13,42	6,23
Малеинат	То же	128-129	62,35	4,48	5,19	13,14	-	62,05	4,19	4,91	13,51	-
n-Толуолсульфонат	"	182-184	64,25	4,87	4,83	12,23	5,53	63,81	4,82	4,54	12,52	5,63
Цитрат	"	150	58,55	5,48	4,55	11,52	-	58,97	4,47	4,61	11,60	-

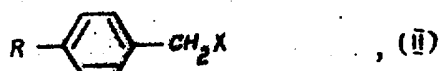
Формула изобретения

Способ получения замещенных ди-бензиловых эфиров общей формулы



где R = C₆H₅ - или C₆H₅S
или их кислотно-аддитивных солей,
отличающийся тем, что

1-(2,4'-дихлорфенил)2-(N-имидазолил-метил)-этанол подвергают конденса-ции с галоидбензилом формулы



5

10

где R = C₆H₅, C₆H₅S X = Cl, Br,
в среде карбоксида в присутствии
гидрида щелочного металла или в
среде алифатического спирта C₃-C₆ в
присутствии алкоголята щелочного
металла с выделением целевого про-
дукта в виде оснований или солей.

Редактор С. Патрушева Составитель В. Меркулова Корректор М. Демчик
Техред Т. Маточка

Заказ 1058/94

Тираж 443

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4