

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158516 B

(21) Patentansøgning nr.: 0152/86

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 405/06

(22) Indleveringsdag: 13 jan 1986

(24) Løbedag: 02 jun 1981

(41) Alm. tilgængelig: 13 jan 1986

(44) Fremlagt: 28 maj 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 2425/81

(30) Prioritet: 02 jun 1980 GB 8017959 30 mar 1981 GB 8109923

(71) Ansøger: *IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED; Imperial Chemical House; Millbank, London SW1P 3JF, GB

(72) Opfinder: Paul Anthony *Worthington; GB

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Triazolepoxider

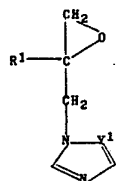
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 2873/80

(57) Sammendrag:

152-86

Epoxid med den almene formel:

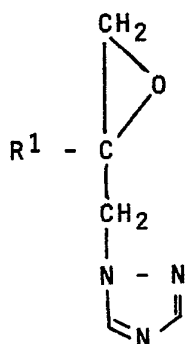


hvor R^1 er en eventuel substitueret alkyl-, cykloalkyl-, aryl- eller aralkylgruppe og Y^1 er -CH- eller -N- er værdifulde mellemprodukter ved fremstillingen af fungicide og plantevækstregulerende produkter samt produkter, der er oralt eller topisk virksomme mod svampesygdomme hos mennesker og andre dyr.

DK 158516 B

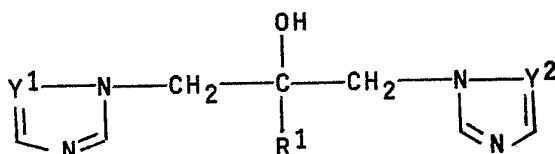
Opfindelsen angår hidtil ukendte triazolepoxider, der kan anvendes som mellemprodukter ved fremstillingen af hidtil ukendte triazol- og imidazolforbindelser, der er nyttige som fungicide og plantevækstregulerende produkter og som farmaceutiske og veterinære produkter, specielt sådanne produkter, der er oralt eller topisk virksomme mod svampesygdomme hos mennesker og andre dyr. Disse produkter er særligt nyttige til behandlingen af candidiasis og human dermatophyt-infektioner og er beskrevet i DK patentskrift nr. 154.645.

Opfindelsen angår nærmere bestemt triazolepoxider, som er ejendommelige ved den almene formel



hvor R^1 er C_{1-4} -alkyl, halogen- C_{1-4} -alkyl, halogenphenyl eller halogenbenzyl.

Forbindelserne beskrevet i DK patentskrift nr. 154.645 er bisazolylforbindelser med formlen (I):



hvor Y^1 og Y^2 , der er ens eller forskellige, er N eller CH, og R^1 er en alkylgruppe eller en cykloalkylgruppe, der hver eventuelt er halogen- eller $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkoxysubstitueret, og hver indeholder indtil 6 carbonatomer eller R^1 er phenyl eller benzyl, som begge eventuelt kan være substitueret med en

eller flere af følgende substituentter: halogen, alkyl, alkenyl eller halogenalkyl, der hver indeholder fra 1 til 5 carbonatomer, alkoxy eller halogenalkoxy, der hver indeholder fra 1 til 4 carbonatomer, nitro, cyano, hydroxy, alkylthio med 1 til 4 carbonatomer, eller phenyl-, halogenphenyl- eller phenoxygrupper, og hvori benzylets alkylidel eventuelt er substitueret med alkyl, der indeholder fra 1 til 4 carbonatomer eller med phenyl, samt salte, metalkomplekser, ethere, som er alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl- eller aralkylethere, og estere, som er alkanoyl-, benzoyl- eller sulfonylestere, deraf.

Eksempler på forbindelser ifølge opfindelsen er angivet i den nedenstående tabel I.

15

Tabel I

20

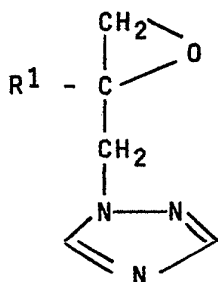
25

30

35

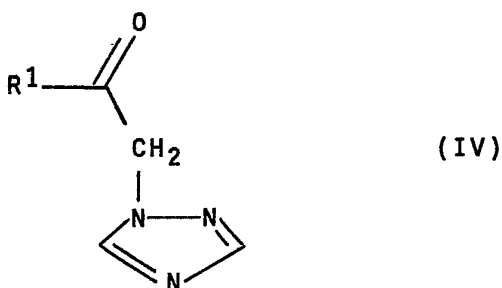
Forbindelse nr.	R ¹	Fysiske data
1	t-butyl	Kp: 69-71°C (0,008 mbar) N _D ²⁰ : 1,4805
2	2,4-diCl-C ₆ H ₃ -	Smp: 57-59°C
3	2-Cl-C ₆ H ₄ -	Smp: 47-48°C NMR (CDCl ₃): δ = 8,1 (s), 1H; 7,82 (s), 1H; 7,21 (m), 4H; 4,89 (d), J 15 Hz, 1H; 4,48 (d), J 15 Hz, 1H; 2,89 (s), 2H
4	2,4-diF-C ₆ H ₃ -	Smp: 127-128°C (som methansulfonatsalt)
5	-C(CH ₃) ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	N _D ²⁰ : 1,5411
6	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ F	N _D ²⁰ : 1,4803

Nogle af forbindelserne med den almene formel I kan fremstilles ved at omsætte en forbindelse ifølge opfindelsen med formelen



5
 10
 15
 hvori R^1 har den ovenfor definerede betydning, med imidazol eller 1,2,4-triazol eller et salt deraf (f.eks. natriumsaltet) i et egnet opløsningsmiddel, såsom methanol, ethanol, acetonitril eller dimethylformamid, ved en temperatur fra 20-100°C. Triazolepoxidet sættes fortrinsvis til et overskud af natriumsaltet af den heterocykliske base i dimethylformamid ved 100°C. Produktet kan isoleres ved at sætte opløsningen til vand efterfulgt af omkrystallisation.

Epoxiderne ifølge opfindelsen kan fremstilles ved at omsætte en keton (IV)



20
 25
 30
 hvori R^1 har den ovenfor definerede betydning, med dimethyloxosulfoniummethyldid (Corey og Chaykovsky, JACS, 1965, 87, 1353-1364) eller dimethylsulfoniummethyldid (Corey og Chaykovsky, JACS, 84, 3782) under anvendelse af de i litteraturen anførte metoder.

35
 Forbindelserne (IV) kan fremstilles ved hjælp af i patentlitteraturen anførte fremgangsmåder, jvf. specielt de britiske patentskrifter nr. 1533705 og 1533706, hvori er beskrevet omsætning af passende α -halogenketoner med 1,2,4-triazol og hydrocarbylering af triazolacetophenon.

De følgende eksempler belyser opfindelsen.

Eksempel 1

- 5 Dette eksempel belyser fremstillingen af forbindelsen
2-(2,4-dichlorphenyl)-1-(imidazol-1-yl)-3-(1,2,4-triazol-1-
yl)-2-propanol

10 Natriumhydrid (50% suspension i olie - 2,23 g) blev suspenderet i dimethylformamid (30 ml) under en argon-atmosfære og afkølet i et vandbad, medens imidazol (3,2 g) blev tilsat portionsvis. En opløsning af 2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)oxiran (6,4 g) i dimethylformamid (30 ml) blev tilsat, og blandingen blev opvarmet til 80°C i 2 timer. Blandingen blev afkølet, hældt i vand (200 ml) og ekstraheret med methylenchlorid. Den organiske ekstrakt blev vasket med vand
15 to gange og med saltvand to gange, tørret over natriumsulfat og filtreret. Opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk, og resten blev kromatograferet på en K60-silicasøjle, idet der blev elueret med 0-7% methanol i methylenchlorid til opnåelse af 2-(2,4-dichlorphenyl)-1-(imidazol-1-yl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol, smp. 169-170°C.
20

25 2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)oxiran, der blev anvendt som udgangsmateriale i den ovennævnte proces, kan fremstilles på følgende måde:

30 α -2,4-trichloracetophenon (20 g) blev opløst i acetonitril (25 ml) og ved tildrypning sat til en tilbagesvalende opløsning af 1,2,4-triazol (6,2 g) og kaliumcarbonat (13,4 g) i acetonitril (25 ml). Efter endt tilsætning fik opløsningen lov til at afkøle og blev omrørt i 2 timer. Opløsningsmidlet blev afdampet, og resten blev fordelt mellem ethylacetat og vand. Ethylacetatlaget blev skilt fra, vasket to gange med vand og to gange
35 med saltvand, tørret over natriumsulfat og filtreret. Filtratet blev indampet til tørhed under reduceret tryk, og resten blev kromatograferet på en K60-silicasøjle, idet der blev

elueret med ethylacetat til opnåelse af 2,4-dichlor- α -(1,2,4-triazol-1-yl)acetophenon, som efter omkrystallisation fra ethylacetat/60-80 petroleumsether havde smp. 116-117°C.

- 5 Natriumhydrid (50% dispersion i olie - 1,82 g) blev vasket tre gange med 40-80 petroleumsether, og trimethylsulfoxoniumjodid (8,03 g) blev tilsat under nitrogenatmosfære efterfulgt af tørt dimethylsulfoxid (37 ml) dråbevis. Efter endt tilsætning blev blandingen omrørt i 30 minutter, hvorpå der blev tildryppet en opløsning af 2,4-dichlor- α -(1,2,4-triazol-1-yl)acetophenon (8,5 g) i dimethylsulfoxid (25 ml), og efter endt tilsætning blev reaktionsblandingen opvarmet til 50°C i 2 timer. Den resulterende opløsning blev hældt i vand (200 ml) og ekstraheret med methyldichlorid. Det organiske lag blev skilt fra, vasket to gange med saltvand, tørret over natriumsulfat og filtreret, og filtratet blev inddampet til tørhed til opnåelse af det krævede udgangsmateriale 2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)oxiran som en rød olie, der blev anvendt i den ovennævnte proces uden yderligere rensning.
- 10
- 15
- 20 Smp.: 57-59°C.

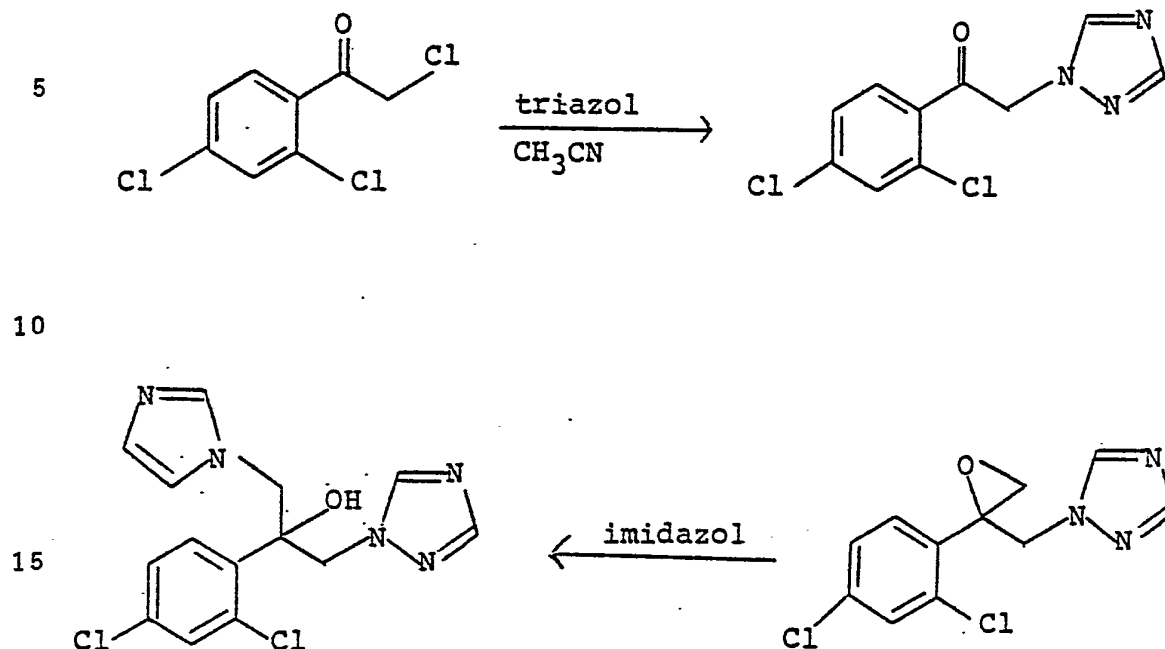
Grundstofanalyse: Beregnet: C 49,0; H 3,4; N 15,5
Fundet: C 48,7; H 3,3; N 15,4

25

30

35

Reaktionsskemaet er:



Eksempel 2

20

Dette eksempel belyser fremstillingen af forbindelsen
1,3-bis-(1,2,4-triazol-1-yl)-2-t-butylpropan-2-ol

Trin 1. En opløsning af dimethyloxosulfoniummethyld blev
 25 fremstillet under nitrogen ud fra natriumhydrid (0,066 mol) og
 pulverformet trimethyloxosulfoniumjodid (0,066 mol) i tørt di-
 methylsulfoxid (70 ml). En opløsning af 1,2,4-triazol-1-yl pi-
 nacolon (0,06 mol) i tørt dimethylsulfoxid (30 ml) blev til-
 dryppet ved stuetemperatur og opløsningen omrørt ved stuetem-
 30 peratur i 5 timer. Opløsningen blev hældt i vand, ekstraheret
 med diethylether (200 ml), vasket med vand (3 x 150 ml) og
 tørret over vandfrit natriumsulfat. Fjernelse af opløsnings-
 midlet gav en olie, der blev rensed ved søjlekromatografi (si-
 lica K60 elueret med ethylacetat/petroleumsether (60-80) 7:3
 35 til opnåelse af 2-t-butyl-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-propylenoxid
 (50%), som en lysegrøn olie.

Kogepunkt: 69-71°C ved 0,008 mbar; $N_D^{20} = 1,4805$.

Trin 2. 2-t-butyl-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-propylenoxid (0,011 mol) og natriumtriazol [0,022 mol - fremstillet af 1,2,4-triazol (0,022 mol) og natriumhydrid (0,022 mol)] blev opvarmet i dimethylformamid (20 ml) ved 50°C i seks timer. Dimethylformamidet blev fjernet i vakuum og olien opløst i chloroform (100 mol), vasket med vand (3 x 70 ml) og tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet gav en olie, der blev rensat ved søjlekromatografi (silicagel K60; ethylacetat: methanol 4:1) til opnåelse af titelforbindelsen (45%) smeltepunkt 85-87°C (omkrystalliseret fra diethylether).

Eksempel 3

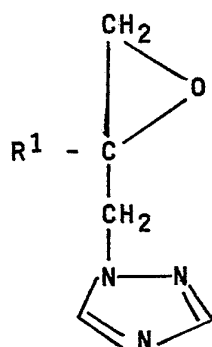
15 Dette eksempel belyser fremstillingen af forbindelsen
2-t-butyl-1-(imidazol-1-yl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-ol

20 2-t-butyl-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-propylenoxid (0,011 mol) og natriumimidazol [0,022 mol - fremstillet af imidazol (0,022 mol) og natriumhydrid (0,022 mol)] blev opvarmet i tørt dimethylformamid (50 ml) i 12 timer ved 60°C. Dimethylformamidet blev fjernet i vakuum og resten opløst i chloroform (100 ml), vasket med vand (3 x 70 ml) og tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet gav et fugtigt, brunt, fast stof, som ved omkrystallisation fra diethylether gav titelforbindelsen (30%) som et lysebrunt, krystallinsk, fast stof med smeltepunkt 128-130°C.

30 P a t e n t k r a v.

1. Triazolepoxider, k e n d e t e g n e t ved den almene formel:

35



hvor R¹ er C₁₋₄-alkyl, halogen-C₁₋₄-alkyl, halogenphenyl eller halogenbenzyl.