

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 145181 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Ansøgning nr. 3657/71

(51) Int.Cl.³ C 07 D 233/56

(22) Indleveringsdag 23. jul. 1971

C 07 D 235/08

(24) Løbedag 13. sep. 1968

(41) Alm. tilgængelig 23. jul. 1971

(44) Fremlagt 27. sep. 1982

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. 4429/68

(30) Prioritet -

(71) Ansøger BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, 509 Leverkusen, DE.

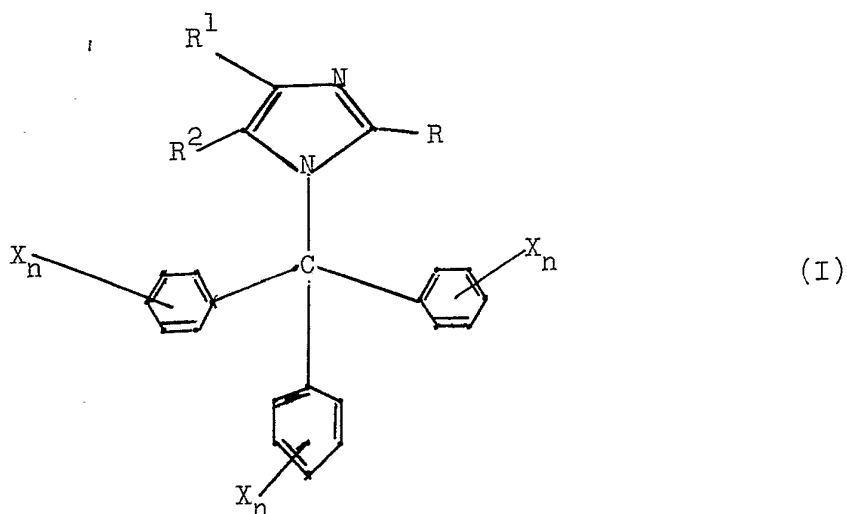
(72) Opfinder Karl-Heinz Buechel, DE: Erich Regel, DE: Manfred Plempel,
DE.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af
N-tritylimidazoler eller deres salte.

Den foreliggende opfindelse angår en kemisk egenartet fremgangsmåde til fremstilling af N-tritylimidazoler eller deres salte. Såvel de frie forbindelser som deres salte kan anvendes som antimykotika, især mod candidose, blastomykose, aspergillose og dermatomykoser fremkaldt af Trichophyton- og Mikrosporiumarter. En del af forbindelserne er endvidere kendt fra USA-patentskrift nr. 3.321.366 som plantebeskyttelsesmidler med fungicid virkning.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede N-tritylimidazoler har den almene formel I



hvor R, R^1 og R^2 betyder hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer eller phenyl, hvorhos R^1 og R^2 tilsammen kan danne en anelleret benzenring, X betyder hydrogen, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, halogen, nitro-, cyano-, trifluormethyl-, en S-alkyl- eller O-alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, og n betyder 1 eller 2, idet n kan have forskellige betydninger i de enkelte benzenringe.

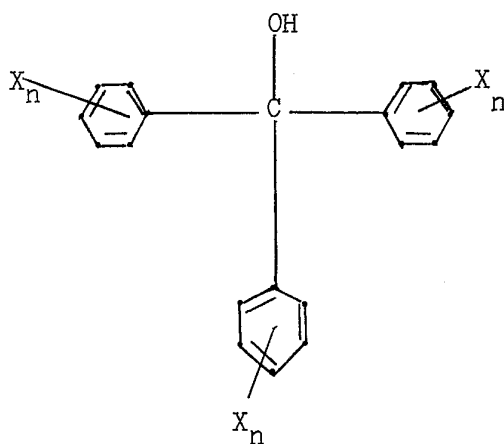
Alkylgrupperne R, R^1 og R^2 kan være både ligekædede og forgrenede.

Som salte af N-tritylimidazolerne I skal fortrinsvis nævnes salte med hydrogenhalogenidsyrerne, phosphorsyrerne, mono- og bifunktionelle carboxylsyrer og hydroxycarboxylsyrer, såsom eddikesyre, propionsyre, maleinsyre, ravsyre, fumarsyre, vinsyre, citronsyre, salicylsyre, sorbinsyre, mælkesyre og 1,5-naphthalendisulfonsyre. Af særlig interesse er hydrohalogenider, især chlorider, lactater og salicylater af N-tritylimidazolerne.

Den her omhandlede fremgangsmåde er ejendommelig ved, at et imidazolderivat med den almene formel II



hvor R, R¹ og R² har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en triphenylmethylecarbinol med den almene formel III



hvor X og n har den ovenfor anførte betydning, eventuelt i et indifferent, højt kogende organisk opløsningsmiddel, eventuelt i nærværelse af et vandsugende middel, i temperaturområdet fra ca. 140°C til ca. 230°C, hvorefter det dannede N-tritylimidazol eventuelt overføres i et salt deraf.

Det må betragtes som overraskende og uforudseeligt, at reaktionskomponenterne under de anførte betingelser med høje temperaturer uden sønderdeling og under vandfraspaltning giver det ønskede reaktionsprodukt i godt udbytte og af god renhed.

I forhold til den fra USA-patentskrift nr. 3.321.366 kendte metode til fremstilling af forbindelser med formel I udmærker den her omhandlede fremgangsmåde sig ved, at det besværlige og omstændelige arbejde med de følsomme imidazolsalte og med de meget hydrolysefølsomme tritylhalogenider indgås. Den omhandlede fremgangsmåde er altså enklere og sikrere end den kendte metode.

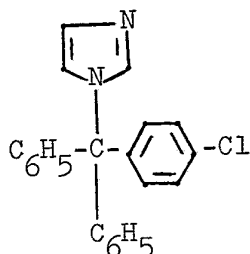
Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes imidazolen sædvanligvis i overskud på op til ca. 100%. Når der arbejdes under tryk kan der eventuelt også anvendes molære mængder. Desuden kan det eventuelt også være hensigtsmæssigt at gennemføre vandfraspaltningen azeotropt i nærværelse af et højt kogende, indifferent organisk opløsningsmiddel, såsom xylen, chlorbenzener og lignende forbindelser, ved det pågældende opløsningsmidlets kogepunkt. Når der ikke anvendes opløsningsmidler, arbejdes fortrinsvis i temperaturområdet

fra ca. 170°C til ca. 190°C.

For at lette vandfraspaltningen kan det eventuelt også være hensigtsmæssigt at arbejde i nærværelse af vandsugende midler, f.eks. jordalkalimetaloxyder (MgO, BaO, CaO) samt Al_2O_3 , sædvanligvis i omtrentlige molære mængder, eventuelt også i et overskud på op til fra ca. 2 til ca. 3 mol.

Eksempel 1

1-(p-Chlorphenyl-bis-phenyl-methyl)-imidazol



1 Mol p-chlorphenyl-diphenylmethyl-carbinol blandes med ca. 2 mol imidazol og opvarmes uden opløsningsmiddel i 5 timer til ca. 180°C. Efter afkøling omfældes reaktionsproduktet i xylen til fjernelse af overskydende imidazol. Efter fornyet omfældning i en blanding af benzen og letbenzin fås rent 1-(p-chlorphenyl-bis-phenyl-methyl)-imidazol. Smp. 140-143°C, udbyttet er 53% af det teoretiske.

Også de nedenfor anførte forbindelser a) - w) kan fremstilles ved ovenstående fremgangsmåde.

Overføringen af de frie forbindelser i saltene sker på kendt måde.

Tabel

	<u>Smp., °C</u>
a) 1-(Trisphenyl-methyl)-imidazol	226 - 227
b) 1-(Trisphenyl-methyl)-2-methyl-imidazol	225
c) 1-(Trisphenyl-methyl)-2,4-dimethyl-imidazol	232
d) 1-(Trisphenyl-methyl)-4,5-diphenyl-imidazol	228 - 230
e) 1-(m-Cyanophenyl-diphenyl-methyl)-imidazol	119
f) 1-(p-Fluorphenyl-diphenyl-methyl)-imidazol	145
g) 1-(p-Tolyl-diphenyl-methyl)-imidazol	128
h) 1-(Trisphenyl-methyl)-benzimidazol	180 - 181

i) 1-(o-Chlorphenyl-diphenyl-methyl)-imidazol	147 - 149
j) 1-(m-Chlorphenyl-diphenyl-methyl)-imidazol	114
k) 1-(p-Bromphenyl-diphenyl-methyl)-imidazol	152
l) 1-(o-Fluorphenyl-diphenyl-methyl)-imidazol	185
m) 1-(m-Fluorphenyl-diphenyl-methyl)-imidazol	174
n) 1-(p-Nitrophenyl-diphenyl-methyl)-imidazol	160 - 170
o) 1-(m-Trifluormethylphenyl-diphenyl-methyl)-imidazol	156
p) 1-(p-Cyanphenyl-diphenyl-methyl)-imidazol	164
q) 1-(o-Methoxyphenyl-diphenyl-methyl)-imidazol	130
r) 1-(p-Methylthiophenyl-diphenyl-methyl)-imidazol	142
s) 1-(p-Fluorphenyl-diphenyl-methyl)-2-methyl-imidazol	199
t) 1-(p-Fluorphenyl-p-chlorphenyl-phenyl-methyl)-imidazol	144
u) 1-(p-Chlorphenyl-m-fluorphenyl-phenyl-methyl)-imidazol	116
v) 1-(p-chlor-m-nitrophenyl-diphenyl-methyl)-imidazol	150
w) 1-(p-Bromphenyl-p-chlorphenyl-phenyl-methyl)-imidazol	140

Eksempel 2

1-(Triphenyl-methyl)-imidazol

26 g (0,1 mol) triphenylmethylcarbinol smeltes med 13,6 g (0,2 mol) imidazol ved 160°C under tilbagesvaling, og temperaturen holdes på 180°C i ca. 3,5 timer. Derefter sættes smelten under vakuum (25 mm Hg, vandluftpumpe), medens temperaturen holdes ved 180°C i ca. 30 minutter. Derved afdestillerer en del af det overskydende imidazol samt det fraspaltede vand. Remanensen omkrystalliseres fra tørt xylene. Der fås 22 g (70% af det teoretiske) 1-(trisphe-nyl)-imidazol, smp. 225-227°C

N-Triphenylmethyl-imidazolium-lactat.

31 g N-tritylimidazol opløses i acetonitril ved opvarmning, hvorefter der tilsættes 10 g (0,11 mol) d,l-mælkesyre. Efter afdestillation af opløsningsmidlet krystalliseres remanensen ved overhældning med ether, det krystallinske produkt vaskes med ether og tørres. Udbytte: 40 g farveløst krystalpulver med smp. 170-180°C.

N-Triphenyl-methyl-imidazolium-chlorid

31 g N-trityl-imidazol opløses i 400 ml carbontetrachlorid, hvorefter der ved stuetemperatur tilledes hydrogenchlorid. Derved udfældes hydrochloridet efter nogen tid, og det suges fra. Efter omkrystalli-

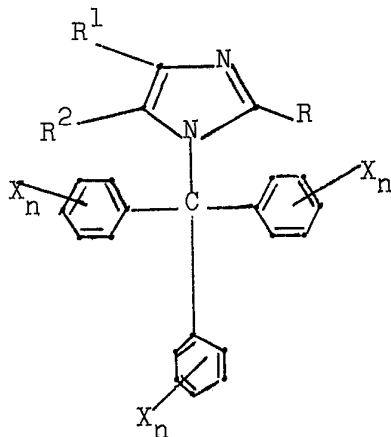
sation i en blanding af acetone og ether i forholdet 1:1 fås farveløse krystaller med smp. 155°C . Udbyttet = 33 g.

På analog måde fås følgende salte:

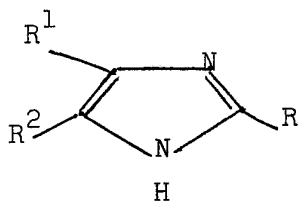
	Smp. $^{\circ}\text{C}$
N-Triphenylmethyl-imidazolium-maleat	106 - 117
" " tartrat	175 - 180
" " citrat	138 - 145
" " acetat	231
" " salicylat	145 - 168
" " sorbat	148 - 160
" " succinat	188 - 189
" " fumarat	200 - 206
1-(p-Chlorphenyl-bis-phenyl-methyl)-imidazolium-chlorid	128-30 $^{\circ}\text{C}$
" " lactat	90 $^{\circ}\text{C}$
" " salicylat olie	
1-(m-Chlorphenyl-bis-phenyl-methyl)-imidazolium-chlorid	153 $^{\circ}\text{C}$
1-(o-Chlorphenyl-bis-phenyl-methyl)-imidazolium-chlorid	159 $^{\circ}\text{C}$
1-(p-Fluorphenyl-bis-phenyl-methyl)-imidazolium-chlorid	110 $^{\circ}\text{C}$
" " lactat	95 $^{\circ}\text{C}$
1-(o-Fluorphenyl-bis-phenyl-methyl)-imidazolium-lactat	110 $^{\circ}\text{C}$
1-(m-Fluorphenyl-bis-phenyl-methyl)-imidazolium-lactat	120 $^{\circ}\text{C}$
1-(p-Fluorphenyl-bis-phenyl-methyl)-imidazolium-salicylat	80 $^{\circ}\text{C}$

P a t e n t k r a v.

Fremgangsmåde til fremstilling af N-trityl-imidazoler med den almene formel I

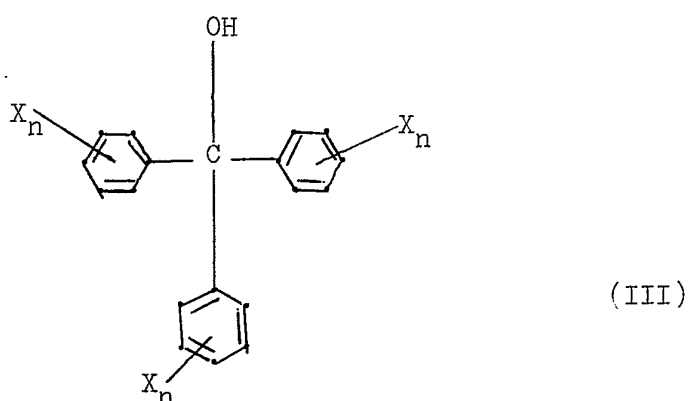


hvor R, R¹ og R² betyder hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer eller phenyl, hvorhos R¹ og R² tilsammen kan danne en anelleret benzenring, X betyder hydrogen, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, halogen, nitro-, cyano-, trifluormethyl-, en S-alkyl- eller O-alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, og n betyder 1 eller 2, idet n kan have forskellige betydninger i de enkelte benzenringe, eller deres salte, k e n - d e t e g n e t ved, at et imidazolderivat med den almene formel II



(II)

hvor R, R¹ og R² har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en triphenylmethylcarbinol med den almene formel III



hvor X og n har den ovenfor anførte betydning, eventuelt i et indifferent, højtkogende organisk opløsningsmiddel, eventuelt i nærværelse af et vandsugende middel, i temperaturområdet fra ca. 140°C til ca. 230°C, hvorefter det dannede N-tritylimidazol eventuelt overføres i et salt deraf.

Fremdragne publikationer:

US patent nr. 3321366.