



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **249 268 A5**

4(51) C 07 D 233/58

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

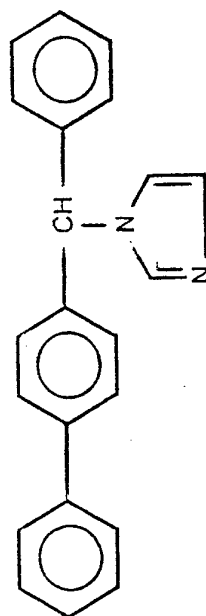
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 293 438 2
(31) 22818A/85(22) 05.08.86
(32) 13.11.85(44) 02.09.87
(33) IT(71) siehe (73)
(72) Benigni, Fulvio; Radice, Marco, IT
(73) INDUSTRIALE CHIMICA s. r. l., Milano, IT(54) Verfahren zur Darstellung von 1-(α -(Biphenyl)benzyl)-imidazol

(55) Verbessertes Verfahren, einfach, wirtschaftlich, umweltfreundlich, hohe Ausbeute, hohe Reinheit.

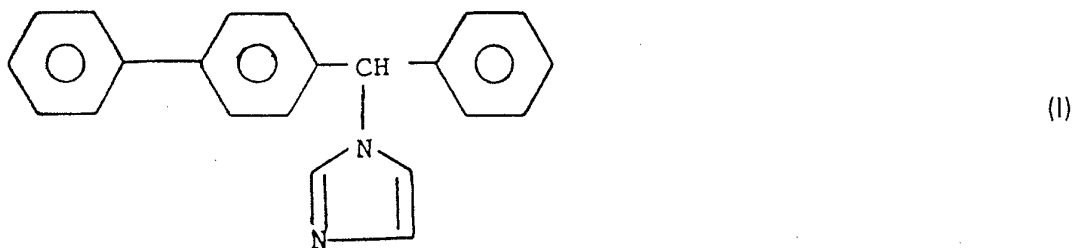
(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Darstellung von 1-(α -(Biphenyl)benzyl)imidazol (Bifonazol). Erfindungsgemäß wird1-(α -(Biphenyl)benzyl)imidazol der Formel I, in der Weise hergestellt, daß p-Phenylbenzophenon durch Behandeln mit Imidazol und Ameisensäure reduzierend aminiert wird.
Formel I

(I)

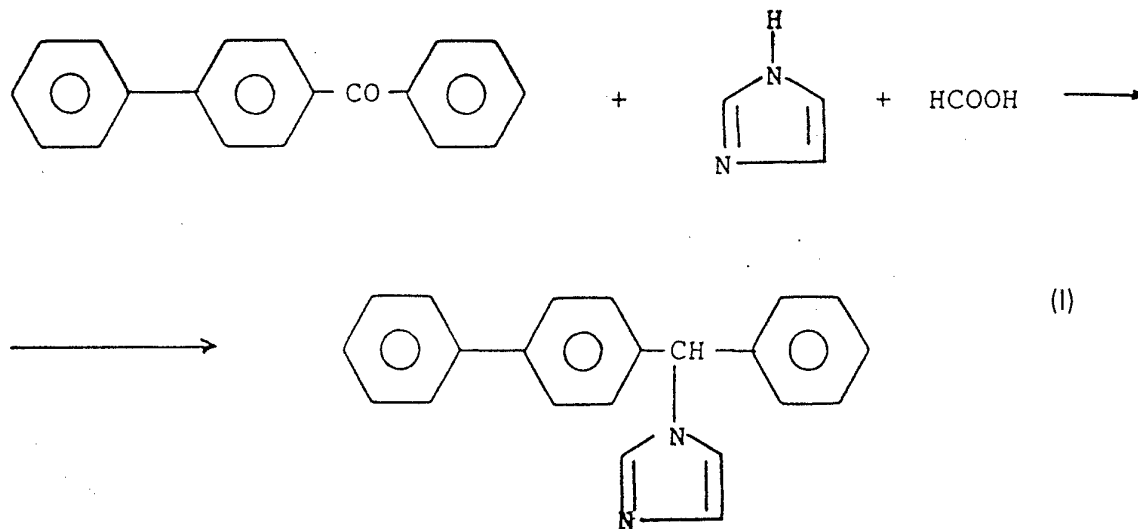


Patentansprüche:

1. Verfahren zur Darstellung von 1-(α -(Biphenyl)benzyl)imidazol, der Formel I



dadurch gekennzeichnet, daß p-Phenylbenzophenon durch Behandeln mit Imidazol und Ameisensäure, gemäß folgendem Schema reduzierend aminiert wird:



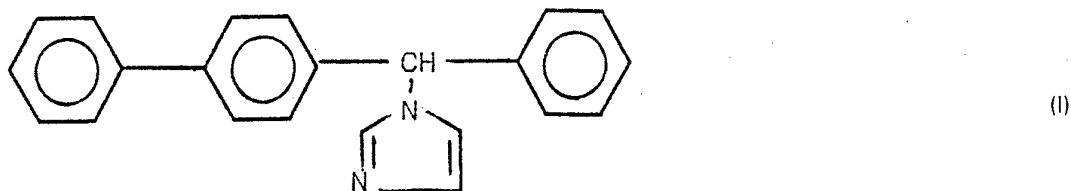
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß in Lösungsmitteln wie Ameisensäure, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Toluol, Xilol; Säureester wie Essigsäurebutylester, Ameisensäurebutylester; Alkohole wie n-Butanol, Isobutanol, Amylalkohol u. a., oder 1-Formylimidazol selbst, gearbeitet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es bei Temperaturen zwischen 60 und 250°C gearbeitet wird.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß in Anwesenheit von Entwässerungsmitteln wie Natriumsulfat, Kaliumchlorid, Magnesiumsulfat gearbeitet wird.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Reaktionswasser durch azeotropische Destillation mit dem Reaktionslösungsmittel entfernt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Darstellung von 1-(α -(Biphenyl)benzyl)imidazol (Bifonazol).

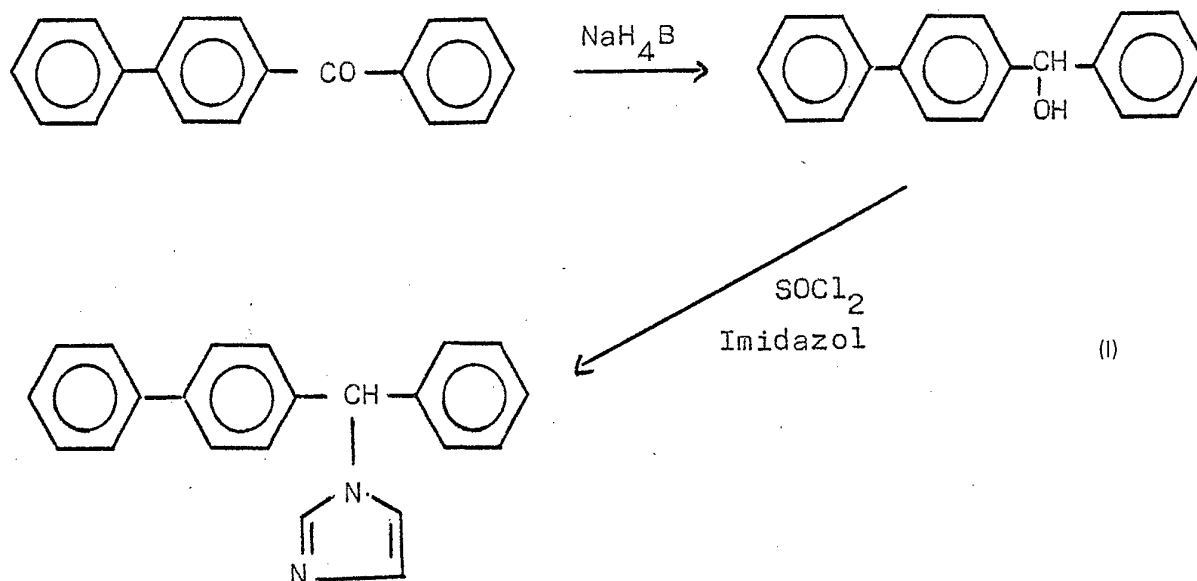
Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Bifonazol, d. h. 1-(α -(4-Biphenyl)benzyl)imidazol, der Formel I



ist ein Imidazolderivat mit antimikotischer Wirkung, das aus der Literatur bekannt ist (s. DE-OS No. 2.714.290 vom 5.10.1978). Diese Verbindung wird durch Reduktion des p-Phenylbenzophenons und Kondensation des so bereiteten p-Phenylbenzhydrols mit Imidazol in Anwesenheit von Thionylchlorid nach folgendem Schema 1 dargestellt.

SCHEMA 1



Die bedeutendsten Mängel dieser Herstellungsweise sind in der Anwendung von Thionylchlorid zu finden. Tatsächlich ist es wohl bekannt, daß diese Verbindung außerordentlich aggressiv und schwer zu handhaben ist. Ein weiterer Mangel ist die unbefriedigende Reinheit des Endproduktes.

Ziel der Erfindung

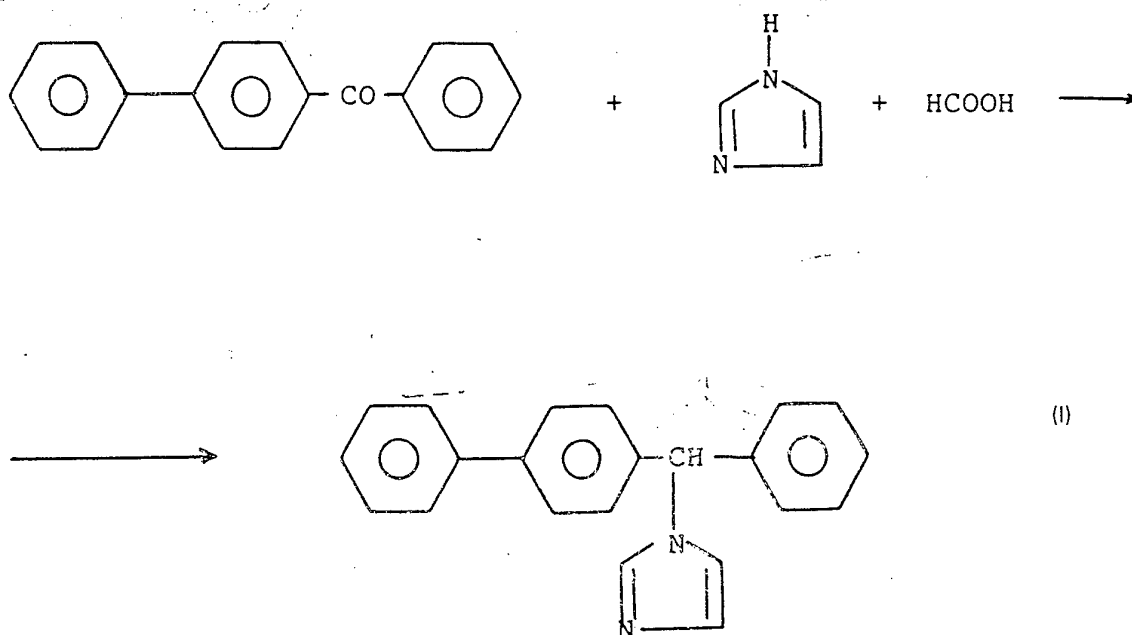
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen und vorteilhaften Verfahrens zur Darstellung von Bifonazol, mit dem die oben genannten Mängel des bekannten Verfahrens vermieden werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine neuartige Technologie für die Herstellung von Bifonazol aufzufinden, insbesondere unter Vermeidung von Thionylchlorid.

Das Verfahren gemäß der Erfindung ist durch die reduzierende Amination von p-Phenylbenzophenon durch Behandeln mit Imidazol und Ameisensäure nach der Methode von Leuckart-Wallach gekennzeichnet. Die Reaktionsfolge ist im folgenden Schema 2 erläutert:

SCHEMA 2



Gegenüber der in Schema 1 dargestellten Methode weist das Verfahren gemäß der Erfindung bedeutende Vorteile, d. h.:

- Die Synthese wird in einziger Stufe, statt zwei, durchgeführt;
- die Ausbeute der Kondensation ist besser;

— der Reaktionsablauf ist sehr eindeutig, und es werden praktisch keine Nebenprodukte gebildet, wobei nur eine untergeordnete Menge an p-Phenylbenzhydrol (das nach neueren Untersuchungen der Leuckart-Wallachschen Reaktion ein Reaktionszwischenprodukt ist) gebildet wird. Dadurch sind Gewinnung und Reinigung des Endproduktes erheblich erleichtert.

Die Umsetzung wird in Anwesenheit von Lösungsmitteln, deren Charakter unkritisch ist, vorgenommen. Es genügt, daß die Lösungsmittel keinen negativen Einfluß über die Reaktion ausüben.

Geeignete Lösungsmittel sind neben Ameisensäure selbst Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Toluol, Xilol; Säureester wie Essigsäurebutylester, Ameisensäurebutylester; Alkohole wie n-Butanol, Isobutanol, Amylalkohol und a. m.; oder 1-Formylimidazol selbst.

Es ist möglich, in An- oder Abwesenheit von Entwässerungsmitteln wie Natriumsulfat, Kalziumchlorid, Magnesiumsulfat zu arbeiten. Es ist auch geeignet, die Entwässerung durch azeotropische Destillation mit dem Umsetzungslösungsmittel durchzuführen.

Die Temperatur kann zwischen 60 und 250°C schwanken. Die Reaktionszeiten sind daran anzupassen.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einem Beispiel näher erläutert.

Das Beispiel soll keine Einschränkung der Erfindung sein.

Beispiel

In einem Rundkolben von 100 ml werden 23,4 g Imidazol und 12,8 ml Ameisensäure vorgelegt. Es wird mit einem Ölbad bei 220°C erhitzt, bis das der Bildung des Amids entsprechende Wasser freigesetzt wird.

Man kühlt auf 50°C, und weitere 12 ml Ameisensäure und 5 g p-Phenylbenzophenon werden zugesetzt. Die Mischung wird auf 200°C für 20 Stunden erhitzt, dann auf 20°C abgekühlt. 30 g Natriumhydroxid, in 100 ml Wasser gelöst, und 100 ml Toluol werden zugefügt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf Raumtemperatur gerührt.

Der gebildete Niederschlag wird filtriert, mit Wasser und wenig Toluol gewaschen und getrocknet. Es werden 3,9 g Rohprodukt erhalten, das aus Essigsäurenitril umgelöst wird.

Das erhaltene Produkt schmilzt bei 142°C. Die Elementaranalyse und das Infrarotspektrum stimmen mit denjenigen einer Probe des Produktes gemäß DE-OS 2.714.290 überein.
