



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 845780

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 22.12.77 (21) 2388413/
2556506/23-04

(23) Приоритет 10.08.76 (32) 11.08.75

(31) 603650

(33) США

Опубликовано 07.07.81. Бюллетень № 25

Дата опубликования описания 07.07.81

(51) М. Кл.³

С 07 D 233/84 //
А 61 К 31/415

(53) УДК 547.781.
.785.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Сойл Карл Черковский и Томас Рой Шап
(США)

Иностранная фирма

(71) Заявитель

"Е.И. Дюпон де Немур энд Компани"
(США)

ВСЕСОЮЗНАЯ

13

ПАТЕНТНО-
ТЕХНИЧЕСКАЯ
БИБЛИОТЕКА

13

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА

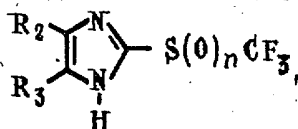
1

Изобретение относится к способу получения новых соединений ряда имидазола, которые могут найти применение в качестве биологически активных соединений.

Известно, что металлоорганические соединения имидазола легко вступают в реакции нуклеофильного замещения [1].

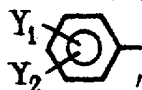
Цель изобретения - синтез новых соединений ряда имидазола, расширяющих ассортимент биологически активных соединений.

Эта цель достигается синтезом производных имидазола общей формулы 1



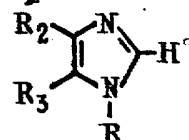
где $n = 0, 1, 2$;

R_2 и R_3 - одинаковые или различные, могут быть радикалом



2

в котором Y_1 и Y_2 одинаковы или различны и означают водород, фтор, хлор или метокси, основанном на известной реакции и заключающемся в том, что соединение общей формулы 1



где R - защитная группа, -2-тетрагидропиранил,

обрабатывают основанием, затем фторированным алкилсульфогалогенидом или алкилдисульфидом, или ангидридом фторированной алкилсульфокислоты, затем полученное соединение выделяют или в случае получения соединений формулы 1, где $n=1, 2$ окисляют надкислотами.

В соединении формулы 1 в качестве защитной группы применяют 2-тетрагидропиранильную группу.

N-Замещенный диарилимидазол подвергают взаимодействию с основанием,

с бутиллитием, и полученный имида-
зольный анион вводят во взаимодейст-
вие с фторированным алкилсульфогало-
генидом, например трифторметансуль-
фенилхлоридом, или фторированным ал-
килсульфидом, например трифторметил-
дисульфидом, или ангидридом фториро-
ванной алкилсульфокислоты, например
ангидридом трифторметансульфокислоты.
Эту стадию реакции ведут при темпера-
туре от -78 до 0°C . Полученный N-за-
мещенный 2-фторированный алкилтио
(или сульфонил)-4,5-диарилимидазол с
целью удаления N-защитной группы об-
рабатывают органической или неорга-
нической кислотой, например уксусной,
соляной, серной, или бромистым цинком,
или четыреххлористым титаном, или пу-
тем взаимодействия с водородом над
катализатором. Иногда N-замещенная
группа удаляется в процессе основной
реакции.

Полученный таким образом 2-фториро-
ванный алкилтио-4,5-диарилидазол (в
случае применения фторированных ал-
килсульфенилгалогенида или алкилдисуль-
фида) окисляют до соответствующего
сульфоксида и сульфона, используя в
качестве окислителей надкислоты, на-
пример m-хлорнадбензойную кислоту.

Строение целевых продуктов под-
тверждено данными ИК- и ПМР-спектров.

Пример 1. 4,5-Дифенил-1-(2-
тетрагидропиранил)-имидазол.

Смесь 27 г (0,122 моль 4,5-дифенил-
имидазола, 21 г (0,25 моль) дигидро-
пирана, 250 мл этилацетата и 4,0 г
 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ кипятят в течение 5 дней.
Почти прозрачный раствор разбавляют
эфиром и фильтруют с целью удаления
0,6 г нерастворимого исходного про-
дукта. Эфирный фильтр несколько раз
промывают 10%-ным раствором бикарбо-
ната натрия, затем сушат и выпарива-
ют. Для полного удаления исходного
продукта полученную смесь хромато-
графируют на силикагеле, элюируют
толуолом, содержащим 20-40% этил-
ацетата. Выход 30,3 г (81,7%),
т.пл. $170-171^{\circ}\text{C}$. Масс-спектр: вычис-
лено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

304,1574; найдено 304,1559.

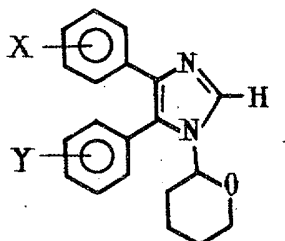
Найдено, %: C 78,57; H 6,89;
N 9,07.

Вычислено, %: C 78,92; H 6,62;
N 9,20.

2-Тетрагидропиранилзамещенные ими-
дазолы, полученные аналогичным спо-
собом, приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

1-(2-Тетрагидропиранил)-имидазолы



X	Y	Т. пл., $^{\circ}\text{C}$
H	H	170-171
nR-F	nR-F	158-159
nR-CH ₃ O	nR-CH ₃ O	123-125
nR-F или nR-CH ₃ O	nR-CH ₃ O или nR-F	109-125 (смесь обоих изо- меров)
H или 3,4-ди-Cl	3,4-Ди-Cl или H	113-120

Пример 2. 4,5-Дифенил-2-трифторметилтиоимдазол.

В атмосфере азота раствор 0,9 г (3 ммоль) 4,5-дифенил-1-(2-тетрагидропиранил)-имидазола в 15 мл тетрагидрофурана и 15 мл эфира охлаждают до -78°C и по каплям добавляют раствор 2,5 мл (4 ммоль) 1,6 М н-бутиллития в гексане с добавлением 10 мл эфира. Реакционную массу перемешивают при -78°C , 10 затем добавляют 0,55 г (4 ммоль) газообразного трифторметансульфенилхлорида 0,55 г (4 ммоль) газообразного трифторметансульфенилхлорида. Смесь выдерживают при перемешивании в течение 2 ч при -78°C , затем в течение ночи — при комнатной температуре, выливают в воду (рН водного слоя приблизительно 4). Водный слой нейтрализуют бикарбонатом натрия и экстрагируют затем большим количеством эфира. Собранные эфирные экстракты сушат и концентрируют. Остаток хроматографируют на 50 г силикагеля, элюируя толуолом-этилацетатом в соотношении 98:2. Выход 0,45 г (47%). После перекристаллизации из толуола получают 0,3 г (31%) белого твердого вещества, т.пл. $254-256^{\circ}\text{C}$. Масс-спектр: молекулярный ион $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$. Найдено, %: 30

Найдено, %: С 60,20; Н 3,57;
N 8,52. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$
Вычислено, %: С 59,99; Н 3,46;
N 8,75.

Пример 3. 4,5-Дифенил-1-(2-тетрагидропиранил)-2-трифторметилтиоимдазол.

При пропускании азота в смесь 1,5 г (5 ммоль) 4,5-дифенил-1-(2-тетрагидропиранил)-имидазола в 20 мл тетрагидрофурана и 20 мл эфира при

-78°C по каплям добавляют раствор 3,75 мл (6 ммоль) 1,6 М н-бутиллития в гексане с добавлением 20 мл эфира. К полученному светло-желтому раствору через 15 мин по каплям добавляют раствор 1,2 г (6 ммоль) трифторметилдисульфида в 10 мл эфира, поддерживая температуру -78°C . Темный раствор перемешивают при этой температуре в течение 1 ч, затем при комнатной температуре 0,5 ч. Реакционную массу выливают в воду, затем трижды экстрагируют эфиром (рН водного слоя примерно 6). Эфирные экстракты сушат и концентрируют. Остаток хроматографируют на 150 г силикагеля, элюентом толуол. Выход после перекристаллизации из толуола 0,55 г, т.пл. $104-105^{\circ}\text{C}$. Найдено, % С 62,70; Н 4,83; N 6,91. $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$
Вычислено, %: С 62,36; Н 4,74;
N 6,93.

При применении тетраметилэтилендиамина в количествах, эквивалентных применяемому н-бутиллитию, выход целевого продукта повышается.

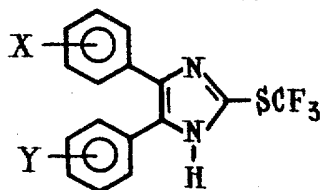
Пример 4. 4,5-Дифенил-2-трифторметилтиоимдазол.

К навеске 4,5-дифенил-1-(2-тетрагидропиранил)-2-трифторметилтиоимидазола приливают смесь этанола и 0,1 н. соляной кислоты в соотношении 1:1. Массу нагревают на водяной бане (прозрачный раствор) в течение 1 ч. После охлаждения полученные кристаллы целевого продукта фильтруют, промывают водой и сушат, т.пл. 255°C .

4,5-Диарил-2-трифторметилтиоимдазолы, полученные способами, аналогичными приведенным в примерах 1-4, даны в табл. 2.

Таблица 2

4,5-Диарил-2-трифторметилтиоимдазолы



X	Y	Т.пл., $^{\circ}\text{C}$
1	2	3
H	H	254-256
nR-F	nR-F	228-229

1	2	3
nR-CH ₃ O	nR-CH ₃ O	181-182
nR-F	nR-CH ₃ O	156-157,5
H	3,4-Ди-СВ	241-242

Пример 5. 4,5-Дифенил-2-трифторметилсульфонилимидазол.

Смесь 0,48 г (1,5 ммоль) 4,5-дифенил-2-трифторметилтиоимидазола и 0,72 г (3,6 ммоль) 85%-ной м-хлорнадбензойной кислоты в 30 мл хлористого метилена перемешивают 1 сут при комнатной температуре, затем, так как согласно тонкослойной хроматографии окисление проходит не полностью, нагревают при кипении 1 ч. В случае, если по показаниям тонкослойной хроматографии окисление оказывается неполным, отгоняют хлористый метилен, приливают 30 мл хлороформа и кипятят смесь 6 ч с обратным холодильником. Затем хлороформ отгоняют, полученный продукт растирают в эфире (около 20 мл). Нерастворившийся твердый остаток (0,3 г) отфильтровывают, фильтрат промывают 10%-ным сульфитом натрия, затем 10%-ным бикарбонатом натрия, эфирный раствор сушат, отгоняют растворитель и дополнительно получают еще 0,1 г целевого продукта.

После перекристаллизации из толуола получают 0,77 г (70%) белого осадка, т.пл. 292-293,5°C (сублимация выше 250°C).

Найдено, %: С 55,13; Н 2,94; N 8,06

C₁₆H₁₁F₃N₂O₂S

Вычислено, %: С 54,54; Н 3,15; N 7,95.

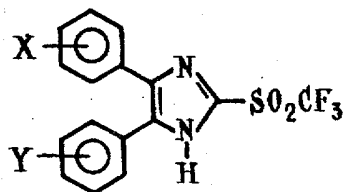
Пример 6. 4,5-Дифенил-2-трифторметилсульфонилимидазол.

В атмосфере азота в раствор 1,5 г (5 ммоль) 4,5-дифенил-1-(2-тетрагид-

ропиранил)-имидазола в 20 мл ТГФ и 20 мл эфира при температуре -78°C до-
15 бавляют по каплям раствор 3,75 мл (6 ммоль) 1,6 М н-бутиллития в гексане с добавлением 20 мл эфира. После перемешивания при -78°C в течение 15 мин прикапывают раствор 1,7 г (6 ммоль) ангидрида трифторметансуль-
20 фокислоты в 10 мл эфира. Реакционную смесь перемешивают при -78°C 2 ч, затем при комнатной температуре 2 сут. Смесь выпивают в воду, нейтрализуют
25 бикарбонатом натрия и экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты сушат, эфир отгоняют, остаток хроматографируют на 150 г силикагеля. После элюирования толуолом получают 0,25 г твердого
30 продукта, который, как показывает масс-спектр, является 4,5-дифенил-1-(2-тетрагидропиранил)-2-трифторметилсульфонилимидазолом (ИК-спектр: NH нет, сильные сульфоновые полосы, С=О-С полосы). Элюированием смесью то-
35 луола и этилацетата в соотношении 90:10 получают твердый продукт, который после перекристаллизации из толуола дает 80 мг (около 5%) 4,5-дифенил-2-трифторметилсульфонилимидазола, т.пл. 285-288°C. ИК-спектр идентичен продукту, полученному окислением 4,5-дифенил-2-трифторметилтио-
45 имидазола.

4,5-Диарил-2-трифторметилсульфонилимидазолы, полученные способами, аналогичными приведенным в примерах 1-6, даны в табл. 3.

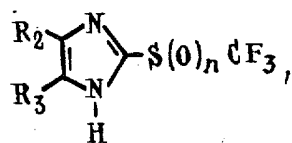
4,5-Диарил-2-трифторметилсульфонилимидазолы



X	Y	Т.пл., °С
H	H	292-293,5
nR-F	nR-F	264-265
nR-CH ₃ O	nR-CH ₃ O	201-202,5
nR-F	nR-CH ₃ O	187-188
H	3,4-Ди-СВ	195,5-197

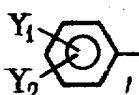
Формула изобретения

Способ получения производных имидазола общей формулы I



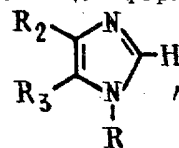
где $n = 0, 1, 2$;

R_2 и R_3 одинаковы или различны и могут быть радикалом



в котором Y_1 и Y_2 одинаковы или различны и означают водород, фтор, хлор или метоксигруппы,

отличающийся тем, что соединение общей формулы II



где R - защитная группа -2-тетрагидропиранил,

обрабатывают основанием с последующим взаимодействием с фторированным алкилсульфогалогенидом или алкилдисульфидом, или ангидридом фторированной алкилсульфоокислоты, полученное соединение выделяют или в случае получения соединений формулы I, где $n=1,2$, окисляют надкислотами.

Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе

1. Каррер. Курс органической химии Л., 1960, с.1002.

Составитель Т. Сергеева

Редактор Е.Хорина

Техред М.Табакович

Корректор С. Шекмар

Заказ 4258/8

Тираж 443

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

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

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