



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 233/62

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENT A5

11

644 598

21 Gesuchsnummer: 5094/79

22 Anmeldungsdatum: 31.05.1979

30 Priorität(en): 01.06.1978 JP 53-66341

24 Patent erteilt: 15.08.1984

45 Patentschrift
veröffentlicht: 15.08.1984

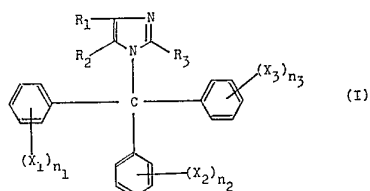
73 Inhaber:
Sumitomo Chemical Company, Limited,
Osaka-shi/Osaka (JP)

72 Erfinder:
Hideo Agui, Toyonaka/Osaka (JP)
Ikutaro Saji, Ibaraki/Osaka (JP)
Mitsuo Nakashita, Kobe/Hyogo (JP)

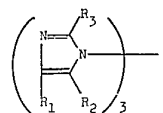
74 Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

54 Verfahren zur Herstellung von 1-(Triphenylmethyl)-imidazolen.

57 1-Tritylimidazolverbindungen der folgenden allgemeinen Formel:

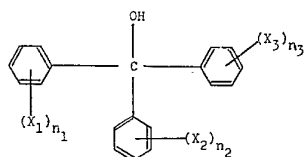


mit einem Tri-(1-imidazolyl)-phosphinderivat der folgenden allgemeinen Formel:



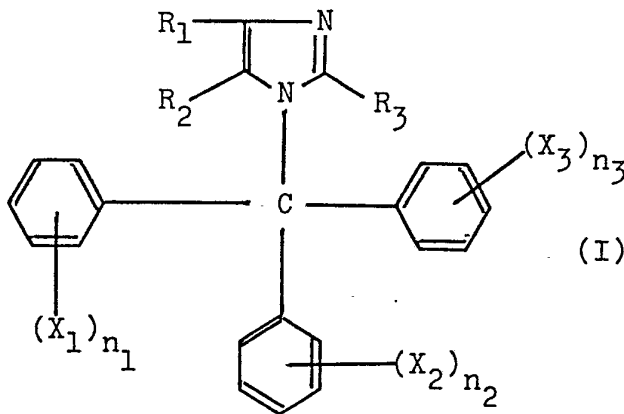
erhalten.

worin die Substituenten und Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, werden durch Umsetzung eines Tritylcarbinolderivates der folgenden allgemeinen Formel:

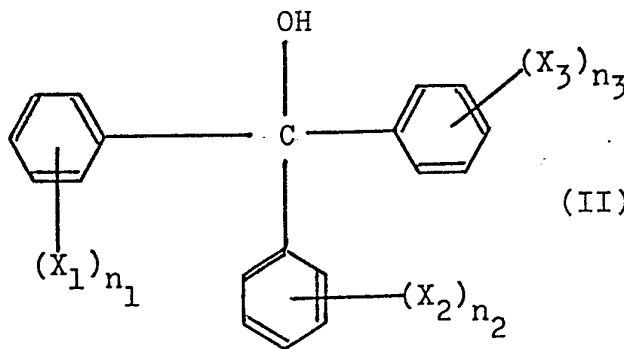


PATENTANSPRÜCHE

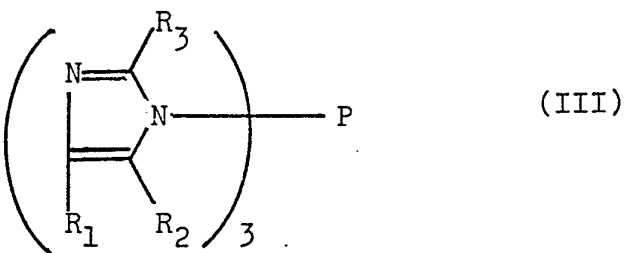
1. Verfahren zur Herstellung von 1-Tritylimid-azolverbindungen der folgenden allgemeinen Formel:



worin R₁, R₂ und R₃, welche gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkylreste und/oder Phenylreste bedeuten, X₁, X₂ und X₃, welche gleich oder verschieden sein können, Alkylreste, Halogenatome oder Nitro-, Trifluormethyl-, Cyano-, Alkylthio- oder Alkoxygruppen und n₁, n₂ und n₃ jeweils eine ganze Zahl, nämlich 0, 1 und/oder 2, bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Tritylcarbinolderivat der folgenden allgemeinen Formel:



worin X₁, X₂, X₃, n₁, n₂ und n₃ die obige Bedeutungen haben, mit einem Tri-(1-imidazolyl)-phosphinderivat der folgenden allgemeinen Formel:

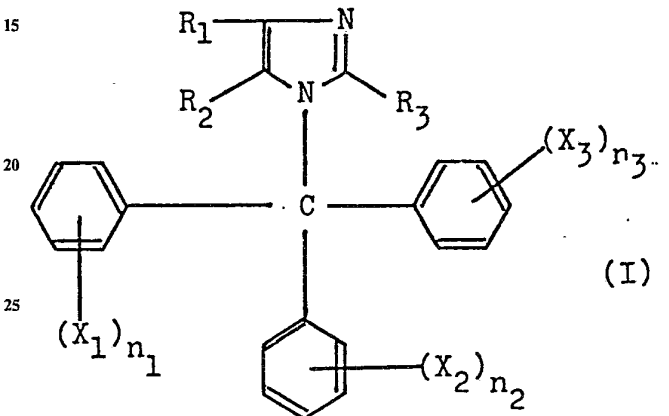


in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereiche zwischen -5°C und 130°C zur Umsetzung bringt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₁, R₂ und R₃, welche gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenylreste und X₁, X₂ und X₃ jeweils Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogenatome, Nitrogruppen, Trifluormethylreste, Cyanogruppen, Alkylthiogruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und/oder Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-[(2-Chlorphenyl)-diphenylmethyl]-imidazol, dadurch gekennzeichnet, dass man o-Chlorphenyldiphenylmethanol in einem Lösungsmittel mit Tri-(1-imidazolyl)-phosphin 5 umsetzt.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein neues, verbessertes Verfahren für die Herstellung von 1-(Triphenylmethyl)-imidazolen der folgenden allgemeinen Formel:



worin R₁, R₂ und R₃, welche gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Alkylreste und/oder Phenylreste, X₁, X₂ und X₃, welche gleich oder verschieden sein können, Alkylreste, Halogenatome oder Nitro-, Trifluormethyl-, Cyano-, Alkylthio- oder Alkoxygruppen und n₁, n₂ und n₃ ganze Zahlen, nämlich die Zahlen 0, 1 und/oder 2, bedeuten.

Die 1-Tritylimidazolverbindungen der Formel I sind bereits als antimykotische und antibakterielle Mittel bekannt (z.B. US-Patentschriften 3 321 366 und 3 705 172).

Wie aus den besagten Patentschriften hervorgeht, können die 1-Tritylimidazolverbindungen dadurch erhalten werden, dass man Halogenide und Salze von Tritylcarbinolderivaten mit Silber- oder Natriumsalzen von Imidazolderivaten 45 umsetzt. Diese Methode besitzt aber gewisse Nachteile. So sind beispielsweise die Halogenide und Salze von Tritylcarbinolderivaten in Wasser unbeständig und lassen sich daher schlecht herstellen. Die Silbersalze von Imidazolderivaten ihrerseits sind kostspielig und beim Stehenlassen unter Licht- 50 einwirkung unbeständig. Überdies ist die Ausbeute an den gewünschten Verbindungen schlecht.

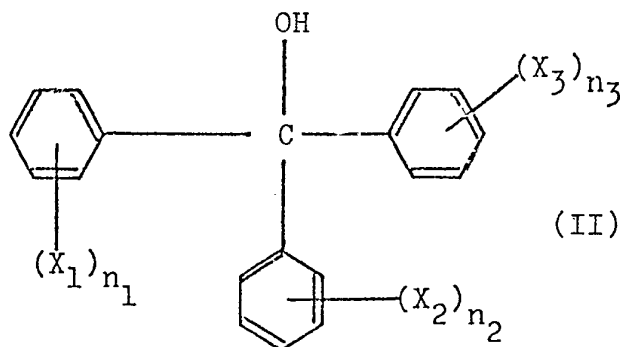
Die 1-Tritylimidazolverbindungen können auch dadurch erhalten werden, dass man Tritylcarbinolderivate mit Imidazolderivaten umsetzt. Gegenüber der vorgenannten 55 bekannten Methode braucht man bei diesem Verfahren keine kostspielige und unbeständige Ausgangsmaterialien, doch muss die Umsetzung bei sehr hohen Temperaturen während langer Zeitdauer durchgeführt werden, um die gewünschten Verbindungen selbst bei niedrigen Ausbeuten zu erhalten, 60 weil diese Umsetzung unter gewöhnlichen Bedingungen nicht glatt vor sich geht. Daher ist auch dieses Verfahren für die wirtschaftliche Herstellung von 1-Tritylimidazolverbindungen unbefriedigend.

Es wurde nun aufgrund von ausführlichen Studien ein be- 65 queres und wirtschaftliches Verfahren für die Herstellung von 1-Tritylimidazolverbindungen entwickelt, wobei man feststellen konnte, dass die Umsetzung von Tritylcarbinolderivaten mit Tri-(1-imidazolyl)-phosphinderivaten unter

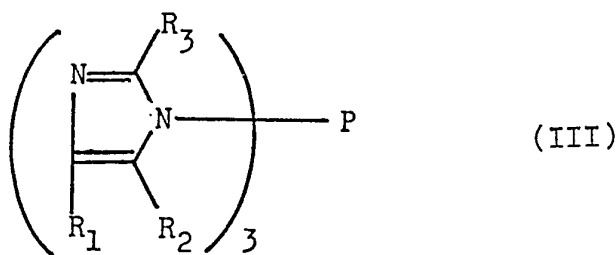
milden Bedingungen glatt vor sich geht, wobei man die 1-Triylimidazolverbindungen in hohen Ausbeuten erhält.

Es wurde ferner gefunden, dass man o-Chlorphenyldiphenylmethanol, welches als Ausgangsmaterial für die Herstellung der äusserst wirksamen, als «Clotrimazol» bekannten fungiziden Verbindung im vorliegenden Verfahren verwendet wird, dadurch in hoher Ausbeute erhalten werden kann, dass man das durch Friedel Crafts-Reaktion von o-Chlorbenzotrichlorid mit Benzol in Gegenwart von Aluminiumchlorid erhaltene Reaktionsgemisch mit Wasser behandelt wird.

Die vorliegende Erfindung liefert daher ein Verfahren für die Herstellung von 1-Triylimidazolverbindungen der Formel I, welches darin besteht, dass man ein Tritylcarbinolderivat der folgenden allgemeinen Formel:



worin X_1 , X_2 , X_3 , n_1 , n_2 und n_3 die obigen Bedeutungen haben, mit einem Tri-(1-imidazolyl)-phosphinderivat der folgenden allgemeinen Formel:



worin R_1 , R_2 und R_3 die obigen Bedeutungen haben, in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereiche zwischen -5°C und 130°C umsetzt.

Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform wird 1-[(2-Chlorphenyl)-diphenylmethyl]-imidazol dadurch erhalten, dass man das Reaktionsgemisch, welches man durch Umsetzung von o-Chlorbenzotrichlorid mit Benzol in Gegenwart von Aluminiumchlorid erhält, mit Wasser behandelt, wobei man zum o-Chlorphenyldiphenylmethanol gelangt, worauf man das o-Chlorphenyldiphenylmethanol mit Tri-(1-imidazolyl)-phosphin umsetzt.

Bei der oben erwähnten Definition und, sofern dies geeignet ist, auch bei der nachstehenden Beschreibung können die Alkylgruppen R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 und X_3 sowohl geradkettige als auch verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sein. Beispiele von bevorzugten Alkylgruppen sind Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl etc. Als Halogenatome kommen z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Jod in Frage. Als Alkylthio und Alkoxy wird man jene mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bevorzugen.

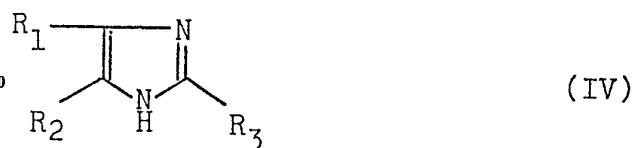
Erfindungsgemäss werden die 1-Triylimidazolverbindungen der Formel I dadurch erhalten, dass man ein Tritylcarbinolderivat der Formel II mit einem Tri-(1-imidazolyl)-phosphinderivat der Formel III gewöhnlich bei einer Tempe-

ratur im Bereiche von ungefähr -5°C bis 130°C und vorzugsweise im Bereiche von ungefähr 0 bis 100°C in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt. Bei der Durchführung der Umsetzung wird man das Tri-(1-imidazolyl)-phosphinderivat der Formel III im allgemeinen in einer Menge von mehr als $\frac{1}{2}$ Mol pro Mol des Tritylcarbinolderivats der Formel II verwenden, doch erhält man auch gute Resultate, wenn man $\frac{2}{3}$ bis 3 Mol Tri-(1-imidazolyl)-phosphinderivat der Formel III pro 1 Mol des Tritylcarbinolderivates der Formel II zur Anwendung bringt.

Als für das erfindungsgemässe Verfahren verwendbare Lösungsmittel kann man beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Benzol oder Toluol, halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Chloroform oder Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Methylisobutylketon, Dimethylformamid, Pyridin, Acetonitril und Mischungen solcher Verbindungen nennen.

Die als Ausgangsmaterialien verwendeten Tritylcarbinolderivate der Formel II und Tri-(1-imidazolyl)-phosphinderivate der Formel III sind bekannte Verbindungen und können nach bekannten Methoden hergestellt werden. [J. Org. Chem., 7, 392 (1942); J. Am. Chem. Soc., 33, 531 (1911); Angew. Chem., 73, 143 (1961)].

Die Tri-(1-imidazolyl)-phosphinderivate der Formel III können auch dadurch erhalten werden, dass man ein Imidazolderivat der folgenden allgemeinen Formel:



worin R_1 , R_2 und R_3 die obige Bedeutungen haben, mit Phosphortrichlorid in Gegenwart eines säurebindenden Mittels in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt.

Die Tri-(1-imidazolyl)-phosphinderivate der Formel III sind feuchtigkeitsempfindlich. Es ist daher empfehlenswert, die Umsetzung ohne Isolierung in Lösung mit den Tritylcarbinolderivaten der Formel II durchzuführen.

Die Erfindung sei durch die folgenden Beispiele erläutert, ohne indessen darauf beschränkt zu sein.

Beispiel 1

(A) Herstellung von o-Chlorphenyldiphenylmethanol

Ein Kolben wird mit 380 ml Benzol beschickt und hierauf werden darin 88 g Aluminiumchlorid suspendiert. Dann wird die Suspension tropfenweise innerhalb von 2 Stunden mit einer Lösung von 138 g (0,6 Mol) o-Chlorbenzotrichlorid in 145 ml Benzol versetzt, wobei man die Temperatur auf 60°C hält. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch während 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch in 600 ml Wasser gegossen und der Kolben mit 240 ml Benzol und anschliessend mit 120 ml Wasser gewaschen. Die vereinigte Mischung wird während 4 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wird die organische Schicht abgetrennt, mit 400 ml gewaschen, mit 6 g Kohle behandelt und filtriert. Durch Verdampfen des Benzolfiltrates erhält man 172,6 g o-Chlorphenyldiphenylmethanol als kristalline Masse. Ausbeute 97,7%; Smp. $88,5$ bis $91,5^\circ\text{C}$.

(B) Reinigung von o-Chlorphenyldiphenylmethanol

80 g o-Chlorphenyldiphenylmethanol (Smp. $88,5$ bis $91,5^\circ\text{C}$), erhalten gemäss obigem Absatz (A), wird aus Isopropanol umkristallisiert, wobei man 71 g der reinen Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 92 bis 94°C erhält.

Elementaranalyse für $C_{19}H_{15}OCl$:

Ber. C 77,41%; H 5,13%; Cl 12,03%.

Gef.: C 77,58%; H 5,01%; Cl 12,30%.

Beispiel 2

Herstellung von 1-(o-Chlorphenyldiphenylmethyl)-imidazol

Zu einer Lösung von Tri-(1-imidazolyl)-phosphin (0,99 g, 4,3 mMol) in Chloroform (30 ml) gibt man tropfenweise 2,50 g (8,5 mMol) o-Chlorphenyldiphenylmethanol, wie es gemäss Beispiel 1 (B) erhalten worden ist, bei 0 bis 10°C hinzu. Dann versetzt man mit Wasser und extrahiert das Gemisch mit Chloroform. Der Extrakt wird mit einer 5%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung und nachher mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man einen Rückstand erhält. Durch Umkristallisieren des letzteren aus Acetonitril erhält man 2,2 g 1-(o-Chlorphenyldiphenylmethyl)-imidazol. Ausbeute: 75%. Smp. 142 bis 143°C.

Elementaranalyse für $C_{22}H_{17}N_2Cl$:

Ber. C 76,63%; H 4,97%; N 8,12%.

Gef.: C 76,53%; H 4,65%; N 8,41%.

Beispiel 3

Herstellung von 1-(o-Chlorphenyldiphenylmethyl)-imidazol

Zu einer 122,4 g (1,8 Mol) Imidazol und 181,8 g (1,8 Mol) Triäthylamin in 1200 ml Chloroform enthaltenden Lösung gibt man 88,2 g (0,6 Mol) Phosphortrichlorid unter Rühren bei 0 bis 10°C hinzu und rührt dann das Gemisch während 1 Stunde. Die so erhaltene Lösung wird mit 172 g o-Chlorphenyldiphenylmethanol, erhalten gemäss Angaben in Beispiel 1 (A), versetzt und das Gemisch während 1 Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Kühlen versetzt man mit Wasser und extrahiert dann das Gemisch mit Chloroform. Der Extrakt wird nacheinander mit Wasser, einer 10%igen wässrigen Kaliumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, mit 18 g Kohle behandelt und filtriert. Durch Verdampfen des Filtrates erhält man 240 g eines öligen Rückstandes. Durch Auskristallisieren lassen des Rückstandes aus 180 ml Acetonitril erhält man 159 g (o-Chlorphenyldiphenylmethyl)-imidazol. Ausbeute: 77,1%. Smp. 142 bis 143°C.

Die Umkristallisierung des so erhaltenen rohen Produktes aus Acetonitril (330 ml) liefert 144,2 g 1-(o-Chlorphenyldiphenylmethyl)-imidazol. Ausbeute 69%. Smp. 143 bis 144°C.

Beispiel 4

Herstellung von 1-(o-Chlorphenyldiphenylmethyl)-imidazol

Zu einer Lösung von 2,24 g (33 mMol) Imidazol und 3,03 g (33 mMol) Triäthylamin in 40 ml Chloroform gibt man 1,51 g (11 mMol) Phosphortrichlorid bei 5 bis 15°C tropfenweise hinzu und rührt dann das Gemisch während 1 Stunde. Diese Lösung wird dann mit 2,95 g (0,01 Mol) o-Chlorphenyldiphenylmethanol, erhalten gemäss Angaben von Beispiel 1 (B), versetzt und das Gemisch während 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch in der gleichen Weise wie in Beispiel 3 behandelt, wobei man 3,10 g 1-(o-Chlorphenyldiphenylmethyl)-imidazol in einer Ausbeute von 90% erhält. Smp. 140 bis 142°C.

Beispiel 5

Herstellung von 1-(o-Chlorphenyldiphenylmethyl)-imidazol

Zu einer Lösung von 2,24 g (33 mMol) Imidazol und 3,03 g (33 mMol) Triäthylamin in 40 ml Toluol gibt man tropfenweise 1,51 g (11 mMol) Phosphortrichlorid bei 50 bis 55°C hinzu und rührt das Gemisch während 1 Stunde. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 2,95 g (0,01 Mol) o-Chlorphenyldiphenylmethanol, wie es gemäss Angaben in Beispiel 1 (B) erhalten worden ist, versetzt und das Gemisch während 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Kühlen versetzt man mit 40 bis 50 ml Wasser. Dann wird die organische Schicht abgetrennt, mit einer 5%igen wässrigen Kaliumcarbonatlösung und hierauf mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Auskristallisieren lassen des Rückstandes aus Acetonitril erhält man 2,76 g 1-(o-Chlorphenyldiphenylmethyl)-imidazol. Ausbeute: 80%. Smp. 142 bis 143°C.

Beispiel 6

Herstellung von 1-(o-Chlorphenyldiphenylmethyl)-imidazol

Eine Lösung von 4,48 g Imidazol und 6,96 g Triäthylamin in 80 ml Acetonitril wird tropfenweise mit 3,92 g Phosphortrichlorid bei Zimmertemperatur versetzt und das Gemisch während 1 Stunde gerührt. 5,90 g des nach den Angaben wie in Beispiel 1 (B) erhaltenen o-Chlorphenyldiphenylmethanols werden dann hinzugegeben und das Gemisch während 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschliessend verdampft und der Rückstand während 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird hierauf verdampft und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird in der gleichen Weise wie in Beispiel 3 behandelt, wobei man 5,72 g 1-(o-Chlorphenyldiphenylmethyl)-imidazol erhält. Ausbeute: 83%. Smp. 142 bis 143°C.

Beispiel 7

Herstellung von 1-(o-Chlorphenyldiphenylmethyl)-imidazol

Zu einer Lösung von 10 g Imidazol in 50 ml Chloroform gibt man tropfenweise 3,43 g Phosphortrichlorid bei 10°C hinzu. Nach dem Stehenlassen des Gemisches während 1 Stunde bei 5 bis 10°C wird das Imidazol-Hydrochlorid ausgefällt und dann durch Absaugen abfiltriert, worauf das Filtrat eingeeengt wird. 7,08 g o-Chlorphenyldiphenylmethanol werden dann hinzugegeben und das Gemisch während 5 Minuten auf 40 bis 60°C erwärmt. Anschliessend wird mit Wasser versetzt und das Gemisch mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird in der gleichen Weise wie in Beispiel 3 behandelt, wobei man 6,95 g 1-(o-Chlorphenyldiphenylmethyl)-imidazol erhält. Ausbeute: 84%. Smp. 140 bis 142°C.

Beispiel 8

Herstellung von 1-Triphenylmethylimidazol

Die Umsetzung erfolgt in der gleichen Weise wie in Beispiel 3, wobei man jedoch anstelle von o-Chlorphenyldiphenylmethanol Triphenylmethanol verwendet. Der so erhaltene kristalline Rückstand wird mit Isopropyläther gewaschen, wobei man rohes 1-Triphenylmethylimidazol in einer Ausbeute von 98,4% erhält. Durch Umkristallisieren aus Acetonitril erhält man reines 1-Triphenylmethylimidazol in einer Ausbeute von 83%. Smp. 220 bis 221°C.

Elementaranalyse für $C_{22}H_{18}N_2$:

Ber.: C 85,13%; H 5,85%; N 9,03%.

Gef.: C 85,10%; H 5,69%; N 8,97%.

Beispiel 9

Herstellung von 1-Triphenylmethyylimidazol

Die Umsetzung erfolgt in der gleichen Weise wie in Beispiel 7, wobei man anstelle von o-Chlorphenyldiphenylmethanol Triphenylmethanol verwendet. Durch Umkristallisieren des so erhaltenen kristallinen Rückstandes aus einer Mischung von Acetonitril und Chloroform erhält man reines 1-Triphenylmethyylimidazol in einer Ausbeute von 90%. Der Schmelzpunkt liegt bei 220 bis 221°C.

Beispiel 10

Herstellung von 1-Triphenylmethyylimidazol

Die Umsetzung erfolgt in der gleichen Weise wie in Beispiel 2, wobei man aber Triphenylmethanol anstelle von o-Chlorphenyldiphenylmethanol einsetzt. Durch Umkristallisieren der so erhaltenen, kristallinen Masse aus Acetonitril erhält man reines 1-Triphenylmethyylimidazol in einer Ausbeute von 81%. Der Schmelzpunkt liegt bei 219 bis 220°C.