



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 481166	10 A1
23		FECHA DE PRESENTACION 31-5-79	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO 66341/1978	32 FECHA 1 junio 1.978	33 PAIS Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL e07D233/46//A0/M9/22	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE N-TRITILIMIDAZOL		
CADUCADO		
71 SOLICITANTE (S) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE No. 15, Kitahama 5-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu - JAPON		
72 INVENTOR (ES) Hideo Agui; Ikutaro Saji y Mitsuo Wakashita, todos de nacionalidad japonesa, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UJGRIA GOIBURU		

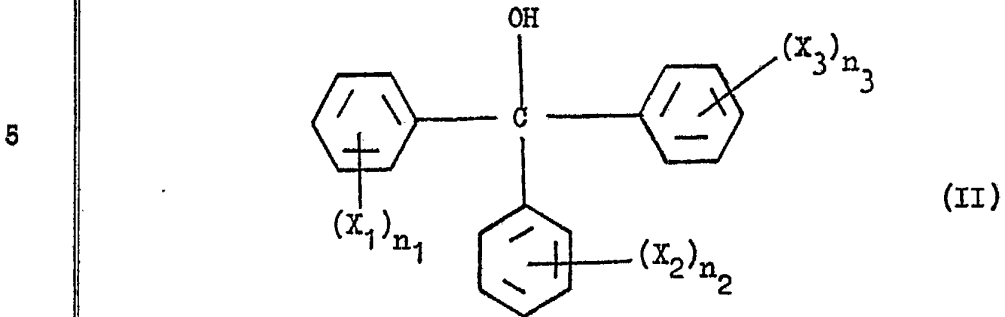
1 dazol son caras e inestables cuando se exponen a la luz y,
además, el rendimiento de los compuestos deseados es bajo.

5 Los compuestos de N-tritilimidazol también pueden ser
preparados por reacción de derivados de tritilcarbinol con
derivados de imidazol. A diferencia del método conocido antes
mencionado, no se requieren en este procedimiento sustancias
de partida costosas o inestables pero la reacción debe lle-
varse a cabo a temperaturas muy elevadas, durante un largo
periodo de tiempo, para obtener los compuestos deseados inclu-
10 so con rendimientos bajos, ya que la reacción no transcurre
suavemente en condiciones ordinarias. Por lo tanto, este pro-
cedimiento tampoco es satisfactorio para la producción comer-
cial de los compuestos de N-tritilimidazol.

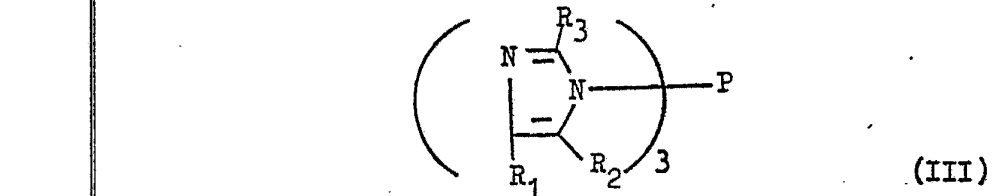
15 Con objeto de establecer un procedimiento más convenien-
te y económico para la producción de los compuestos de N-tri-
tilimidazol, se ha realizado un amplio estudio y se ha halla-
do que la reacción de los derivados de tritilcarbinol con
derivados de tri(1-imidazolil)fosfina transcurre sin proble-
mas en condiciones suaves para formar con altos rendimientos
20 los compuestos de N-tritilimidazol. También se ha hallado
que el o-clorofenildifenilmetanol, que se utiliza como sus-
tancia de partida para la producción del potentísimo compues-
to antifúngico conocido con el nombre de "Clotrimazole" en
el procedimiento de la invención, puede obtenerse con un alto
25 rendimiento tratando con agua la mezcla de reacción obtenida
por reacción de Friedel-Crafts de o-clorobenzotricloruro con
benceno, en presencia de cloruro de aluminio.

30 Así, esta invención proporciona un procedimiento para la
preparación de compuestos de N-tritilimidazol de fórmula (I),
que consiste en hacer reaccionar un derivado de tritilcarbinol

1 de fórmula:



10 donde X_1 , X_2 , X_3 , n_1 , n_2 y n_3 son los definidos anteriormente, con un derivado de tri(1-imidazolil)fosfina de fórmula:



donde R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anteriormente.

20 En un aspecto preferido, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de 1-[2-clorofenil]difenilmetil]imidazol, que consiste en tratar con agua la mezcla de reacción obtenida por reacción de o-clorobenzotricloruro con benceno en presencia de cloruro de aluminio, para formar o-clorofenildifenilmetanol y después hacer reaccionar el o-clorofenildifenilmetanol con tri(1-imidazolil)fosfina.

25 En la descripción anterior y, cuando sea apropiado, en la subsiguiente, el grupo alquilo para R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 y X_3 puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de los grupos alquilo preferidos los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, etc. Como radical electronegativo, po-

30

1 demos citar los halógenos (v.g. flúor, cloro, bromo o yodo),
nitro, trifluormetilo, ciano, alquiltio y alcoxi. Como grupos
alquiltio y alcoxi, se prefieren los que contienen de 1 a 4
átomos de carbono.

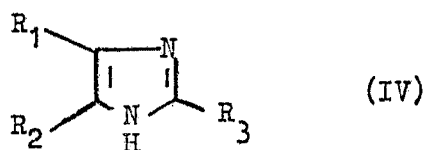
5 En el procedimiento de la invención, el compuesto de
N-tritilimidazol de fórmula (I) se prepara haciendo reaccio-
nar el derivado de tritilcarbinol de fórmula (II) con el de-
rivado de tri(1-imidazolil)fosfina de fórmula (III), habi-
tualmente a una temperatura comprendida aproximadamente en-
10 tre -5° y 130°C , preferiblemente alrededor de 0 a 100°C , en
un disolvente adecuado. Para efectuar la reacción, el deri-
vado de tri(1-imidazolil)fosfina (III) se emplea generalmen-
te en una proporción superior a un tercio de mol por cada
mol del derivado de tritilcarbinol (II), pero se obtienen
15 buenos resultados cuando se emplean de $2/3$ a 3 moles del de-
rivado de tri(1-imidazolil)fosfina (III) por cada mol de
derivado de tritilcarbinol (II).

20 Como disolventes utilizados en este procedimiento, pode-
mos mencionar los hidrocarburos aromáticos como benceno o
tolueno, los hidrocarburos alifáticos halogenados como clo-
roformo o diclorometano, tetrahidrofurano, metilisobutilce-
tona, dimetilformamida, piridina, acetonitrilo y mezclas de
los mismos.

25 Los derivados de tritilcarbinol (II) y los derivados de
tri(1-imidazolil)fosfina (III) utilizados como sustancias de
partida son ya conocidos y pueden ser preparados por métodos
conocidos [J.Org.Chem., 7, 392 (1942); J.Am.Chem.Soc., 33,
531 (1911); Angew.Chem., 73, 143 (1961)].

30 Los derivados de tri(1-imidazolil)fosfina (III) tam-
bién pueden ser preparados haciendo reaccionar los deriva-

1 dos de imidazol de fórmula:



5 donde R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anteriormente, con tricloruro de fósforo en presencia de un aceptor de ácido, en un disolvente adecuado.

10 Los derivados de tri(1-imidazolil)fosfina (III) son sensibles a la humedad; por lo tanto, es conveniente hacerlos reaccionar en solución, sin aislarlos, con los derivados de tritilcarbinol (II).

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar esta invención con más precisión pero sin pretender limitarla a ellos.

EJEMPLO 1

15 (A) Preparación de o-clorofenildifenilmetanol

En un matraz se introducen 380 ml de benceno y se suspenden 88 g de cloruro de aluminio. Se añade gota a gota, a lo largo de 2 horas, una solución de 138 g (0,6 moles) de o-clorobenzotricloruro en 145 ml de benceno, mientras se mantiene la temperatura a 60°C. Una vez completada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en 600 ml de agua y el matraz se lava con 240 ml de benceno y 120 ml de agua. La mezcla combinada se calienta a reflujo durante 4 horas. La capa orgánica se separa, se lava con 400 ml de agua, se trata con 6 g de carbón activo y se filtra. Por evaporación del filtrado bencénico se obtienen 172,6 g de o-clorofenildifenilmetanol en forma de masa cristalina. Rendimiento: 97,7 %; p.g. 88,5-91,5°C.

30

1 (B) Purificación del o-clorofenildifenilmetanol

Se recristalizan en isopropanol 80 g de o-clorofenildifenilmetanol (p.f. 88,5-91,5°C), obtenido en (A), para dar 71 g del compuesto puro con un punto de fusión de 92-94°C.

5 Análisis elemental para $C_{19}H_{15}OCl$:

Calculado : C, 77,41; H, 5,13; Cl, 12,03 %

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

EJEMPLO 2

Preparación de 1-(o-clorofenildifenilmetil)imidazol

10 A una solución de 0,99 g (4,3 milimoles) de tri(1-imidazolil)fosfina en 30 ml de cloroformo se añaden gota a gota 2,50 g (8,5 milimoles) del o-clorofenildifenilmetanol obtenido en el Ejemplo 1 (B), a 0-10°C. Se agrega agua y la mezcla se extrae con cloroformo. El extracto se lava con una
15 solución acuosa de hidróxido sódico al 5 % y agua, por este orden, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para obtener un residuo. Por recristalización en acetonitrilo se obtienen 2,2 g de 1-(o-clorofenildifenilmetil)imidazol. Rendimiento: 75 %, p.f. 142-143°C.

20 Análisis elemental para $C_{22}H_{17}N_2Cl$:

Calculado : C, 76,63; H, 4,97; N, 8,12 %

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

EJEMPLO 3

Preparación de 1-(o-clorofenildifenilmetil)imidazol

25 A una solución que contiene 122,4 g (1,8 moles) de imidazol y 181,8 g (1,8 moles) de trietilamina en 1200 ml de cloroformo se añaden gota a gota 88,2 g (0,6 moles) de tricloruro de fósforo, agitando a 0-10°C y la mezcla se agita durante una hora. A la solución resultante se agregan
30 172 g del o-clorofenildifenilmetanol obtenido en el Ejemplo

1 1(A) y la mezcla se calienta a reflujo durante una hora.
Después de enfriar, se agrega agua y la mezcla se extrae
con cloroformo. El extracto se lava sucesivamente con agua,
una solución acuosa de carbonato potásico al 10 % y agua,
5 se seca sobre sulfato magnésico, se trata con 18 g de car-
bón activo y se filtra. Por evaporación del filtrado se
obtienen 240 g de un residuo oleoso. Por cristalización del
residuo en 180 ml de acetonitrilo se obtienen 159 g de 1-(o-
clorofenildifenilmetil)imidazol. Rendimiento: 77,1 %; p.f.
10 142-143°C.

Por recristalización del compuesto crudo en 330 ml de
acetonitrilo se obtienen 144,2 g de 1-(o-clorofenildifenil-
metil)imidazol. Rendimiento: 69 %; p.f. 143-144°C.

EJEMPLO 4

Preparación de 1-(o-clorofenildifenilmetil)imidazol

15 A una solución que contiene 2,24 g (33 milimoles) de
imidazol y 3,03 g (33 milimoles) de trietilamina en 40 ml
de cloroformo se añaden gota a gota 1,51 g (11 milimoles)
de tricloruro de fósforo a 5-15°C y la mezcla se agita du-
20 rante una hora. Se añaden a la solución 2,95 g (0,01 moles)
del o-clorofenildifenilmetanol obtenido en el Ejemplo 1(B)
y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla
de reacción se trata de la misma forma que en el Ejemplo 3
para dar 3,10 g de 1-(o-clorofenildifenilmetil)imidazol. Ren-
25 dimiento: 90 %; p.f. 140-142°C.

EJEMPLO 5

Preparación de 1-(o-clorofenildifenilmetil)imidazol

30 A una solución que contiene 2,24 g (33 milimoles) de
imidazol y 3,03 g (33 milimoles) de trietilamina en 40 ml
de tolueno se añaden gota a gota 1,51 g (11 milimoles) de

1 tricloruro de fósforo a 50-55°C y la mezcla se agita durante
una hora. Se añaden a la mezcla de reacción 2,95 g (0,01 mo-
les) del o-clorofenildifenilmetanol obtenido en el Ejemplo 1
5 (B) y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Des-
pués de enfriar, se añaden 40-50 ml de agua. Se separa la
capa orgánica, se lava con una solución acuosa de carbona-
to potásico al 5 % y agua, por este orden, se seca sobre sul-
fato magnésico y se evapora. Por cristalización del residuo
10 en acetonitrilo se obtienen 2,76 g de 1-(o-clorofenildife-
nilmetil)imidazol. Rendimiento: 80 %, p.f. 142-143°C.

EJEMPLO 6

Preparación de 1-(o-clorofenildifenilmetil)imidazol

15 A una solución que contiene 4,48 g de imidazol y 6,96 g
de trietilamina en 80 ml de acetonitrilo se añaden gota a
gota 3,92 g de tricloruro de fósforo a la temperatura ambien-
te y la mezcla se agita durante una hora. Se agregan 5,90 g
del o-clorofenildifenilmetanol obtenido en el Ejemplo 1 (B)
y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Se evapora
20 el disolvente y el residuo se extrae con cloroformo. El ex-
tracto se trata en la forma descrita en el Ejemplo 3 para
dar 5,72 g de 1-(o-clorofenildifenilmetil)imidazol. Rendi-
miento: 83 %; p.f. 142-143°C.

EJEMPLO 7

Preparación de 1-(o-clorofenildifenilmetil)imidazol

25 A una solución que contiene 10 g de imidazol en 50 ml
de cloroformo se añaden gota a gota 3,43 g de tricloruro de
fósforo a 10°C. Después de mantener la mezcla a 5-10°C duran-
te una hora, precipita el hidrocloreuro de imidazol que se
30 separa filtrando con succión y el filtrado se concentra. Se
agregan 7,08 g de o-clorofenildifenilmetanol y la mezcla se

1 calienta a 40-60°C durante 5 minutos. Se añade agua y la
mezcla se extrae con cloroformo. El extracto se trata de la
misma forma que en el Ejemplo 3 para dar 6,95 g de 1-(o-clo-
5 rofenildifenilmetil)imidazol. Rendimiento: 84 %; p.f. 140-
142°C.

EJEMPLO 8

Preparación de 1-trifenilmetilimidazol

10 La reacción se lleva a cabo de la misma forma que en
el Ejemplo 3, pero empleando trifenilmetanol en lugar de o-clo-
rofenildifenilmetanol. El residuo cristalino obtenido se la-
va con éter isopropílico para dar 1-trifenilmetilimidazol
crudo. Rendimiento: 98,4 %. Por recristalización en acetoni-
trilo se obtiene 1-trifenilmetilimidazol puro, con un rendi-
miento del 83 %. P.f. 220-221°C.

15

Análisis elemental para $C_{22}H_{18}N_2$:

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

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

EJEMPLO 9

Preparación de 1-trifenilmetilimidazol

20

La reacción se lleva a cabo de la misma forma que en
el Ejemplo 7, pero empleando trifenilmetanol en lugar de o-
clorofenildifenilmetanol. Por recristalización del residuo
cristalino obtenido en acetonitrilo-cloroformo, se obtiene
1-trifenilmetilimidazol puro con un rendimiento del 90 %.
25 P.f. 220-221°C.

EJEMPLO 10

Preparación de 1-trifenilmetilimidazol

30

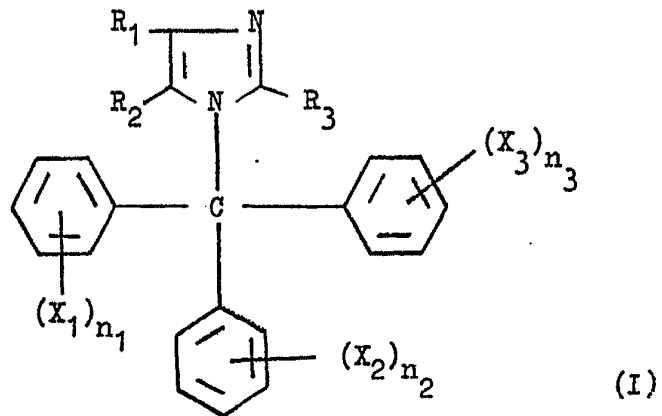
La reacción se lleva a cabo de la misma forma que en
el Ejemplo 2, pero empleando trifenilmetanol en lugar de
o-clorofenildifenilmetanol. Por recristalización en aceto-

1 nitrilo de la masa cristalina obtenida se obtiene 1-trifenil
metilimidazol puro con un rendimiento del 81 %. P.f. 219-
220°C.

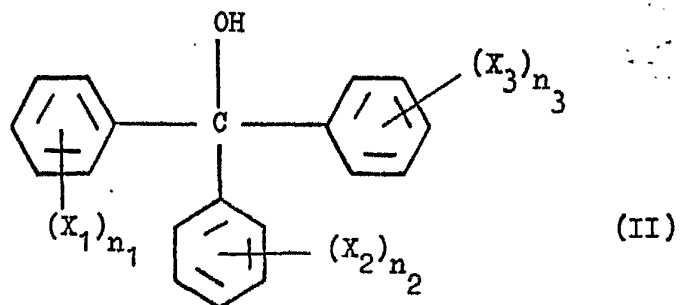
5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos
de N-tritilimidazol de fórmula:

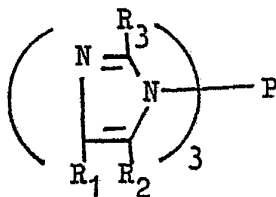


20 donde R_1 , R_2 y R_3 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo fenilo; X_1 , X_2 y X_3 son independientemente un grupo alquilo o un radical electronegativo y n_1 , n_2 y n_3 son cada uno de ellos un número entero, igual a 0, 1 o 2; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un derivado de tritilcarbinol de fórmula:



donde X_1 , X_2 , X_3 , n_1 , n_2 y n_3 son los definidos anteriormente, con un derivado de tri(1-imidazolil)fosfina de fórmula:

1



(III)

5

en un disolvente adecuado, a una temperatura comprendida entre -5° y 130°C.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo y X₁, X₂ y X₃ son cada uno de ellos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, trifluormetilo, ciano, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

15

3. Un procedimiento para la preparación de 1-[(2-clorofenil)difenilmetil]imidazol, que consiste en hacer reaccionar o-clorofenildifenilmetanol con tri(1-imidazolil)fosfina, en un disolvente adecuado, a una temperatura comprendida entre -5° y 130°C.

20

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE N-TRITILIMIDAZOL.

25

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de doce páginas mecanografiadas.

30

Madrid 31 Mayo 1.979
BERNARDO UNGRIA
P.P.