

(19)



(10) **LT 4128 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **4128**

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 249/08**

(21) Paraiškos numeris: **95-072**

(22) Paraiškos padavimo data: **1995 06 16**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1996 12 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1997 03 25**

(72) Išradėjas:

Marytė Kažemėkaitė, LT
Arvydas Juodviršis, LT

(73) Patent savininkas:

Biochemijos institutas, Mokslininkų g. 12, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

1,2,4-Triazolo natrio druskos gavimo būdas

(57) Referatas:

Aprašytas analitiškai grynos 1,2,4-triazolo natrio druskos gavimo būdas. Ši druska yra naudojama sintezuojant įvairaus biologinio poveikio N-pavaduotus 1,2,4-triazolo darinius, taikomus medicinoje ir žemės ūkyje, pasižyminčius antialerginiu, augalų augimą reguliuojančiu, fungicidiniu ir kitu veikimu.

Išradimas skirtas naujam analitiškai grynos 1,2,4-triazolo natrio druskos gavimo būdui. Literatūroje žinomi tik techninės šios druskos gavimo būdai, tačiau analitiškai gryno produkto iki šiol nepavyko išskirti.

Yra žinoma eilė patentų, kuriuose nurodoma, kad 1,2,4-triazolo natrio druska yra plačiai vartojamas ir svarbus junginys sintezuojant įvairaus biologinio poveikio N-pavaduotus 1,2,4-triazolo darinius, plačiai taikomus medicinoje, žemės ūkyje, kurie pasižymi augalų augimą reguliuojančiu, antialerginiu veikimu bei fungicidiniu veikimu ir siūlomi šiltakraujų gyvūnų ir žmonių grybelinių ligų gydymui.

Visų minėtų darinių sintezei yra naudojama 1,2,4-triazolo Na druska, kuri yra gaunama veikiant 1,2,4-triazolą natrį turinčiais organiniais ir neorganiniais reagentais.

1,2,4-Triazolas yra heterociklinė aromatinė sistema, kuriai būdingos elektrofilinio pavadavimo reakcijos susidarant 1H ir 4H 1,2,4-triazolo dariniams. Parenkant reakcijos sąlygas galima tikėtis vieno iš izomerų susidarymo, bet dažniausiai susidaro izomerų mišiniai, kuriuose paprastai dominuoja 1H-1,2,4-triazolo dariniai. Tačiau analitiškai švaraus izomero gavimas, gryninant abu izomeras turintį reakcijos mišinį įprastais metodais, yra sudėtingas ir sunkiai įgyvendinamas procesas, dažniausiai, dėl panašaus izomerų tirpumo. Todėl patentinės ir mokslinės informacijos šaltiniuose žinomi tik žaliavinės 1,2,4-triazolo Na druskos gavimo būdai, juos tiesiogiai naudojant biologiškai aktyvių junginių sintezei. Taip gauti reakcijos mišiniai higroskopiški, nepatvarūs ir, net po neilgo laikymo, netinkami naudoti tolimesniai sintezei. Problematiškas ir iki šiol neaprašytas analitiškai grynos 1H pavaduotos 1,2,4-triazolo Na druskos gavimas. Literatūroje žinomi būdai remiasi tuo, kad 1,2,4-triazolas, be aromatiniams junginiams būdingų elektrofilinio pavadavimo savybių pasižymi silpnomis rūgštinėmis savybėmis, kurias lemia žiede esantys azoto atomai. Nustatyta, kad

silpnesnių solvatacinių tirpiklių, tokių kaip pvz. skystas amoniakas poveikyje, triazolai pasižymi silpnom rūgštinėm savybėm ir gali reaguoti su elektroteigiamesniais elementais, tokiais kaip Li, Na, K, Cu, Ag ir jų organiniais dariniais sudarydamas atitinkamas jų druskas.

Šios triazolo žiedo savybės apsprendė literatūroje žinomų žaliavinės 1H-1,2,4-triazolo Na druskos gavimo būdų ypatumus. Išsiskiria trys šios druskos gavimo būdai.

1. 1,2,4-Triazolo sąveika su natrio metilatu aprašyta Europos patentuose Nr 0053307, Nr 0126430, buv. Demokratinės Vokietijos patente Nr 284225 ir Federatyvinės Vokietijos patente Nr 4105538.
2. 1,2,4-Triazolo pavadavimas naudojant NaH aprašytas JAV patentuose Nr 4737508, Nr 4518415, Nr 4482564, Europos patente Nr 47594, Japonijos patente Nr 02-15297, Didžiosios Britanijos patente Nr 2011414.
3. J.Am.Chem.Soc. 49, 1927 aprašytas 1,2,4-triazolo veikimas NaNH_2 tirpikliu naudojant skystą amoniaką.

Pagal 1 būdą Europos patentuose EP Nr 0126430 ir Nr 0053307 aprašyta sintezė, kai Na metilato tirpalas metanolyje ir 1,2,4-triazolas sumaišomi ekvivalentiniais kiekiais, pašalinus tirpiklį liekana užpilama toluenu, po to toluenas nugarinamas. Gautas reakcijos mišinys - kieta medžiaga be gryninimo ir charakterizavimo toliau naudotos fiziologiškai aktyvių 1H-1,2,4-triazolo darinių gavimui.

Demokratinės Vokietijos patente Nr 284225 rašoma, kad 1H-1,2,4-triazolo Na druska gaunama analogiškai 1 būdui, skiriasi tuo, kad panaudotas kitas Na metilato ir 1,2,4-triazolo santykis (1:2). Gautas produktas nebuvo grynintas ir charakterizuotas. Federatyvinės Vokietijos patente Nr 4105538 pirmas būdas modifikuojamas taip, kad vietoje metanolio tirpikliu naudojamas metanolio ir dimetilformamido mišinys, reakcija vykdoma 80 °C temperatūroje. Pašalinus tirpiklį vakuume, gautas reakcijos mišinys yra kieta kristalinė medžiaga, kuri nebuvo charakterizuota, o toliau naudota fungicidinių medžiagų gavimui reakcijose su bis-4-fluor-fenilmetilchlorsilanu.

Pagal antrą būdą JAV patente Nr 4737508, Europos patente Nr 47594, JAV patente Nr 4518415, Japonijos patente Nr 02-145576 pateikti 1,2,4-triazolo Na druskos gavimo būdai, kai 1,2,4-triazolas veikiamas kambario temperatūroje ekvimoliariniu NaH kiekiu sausame dimetilformamide. 1,2,4-Triazolo Na druska neišskirinėjama, o tolimesnėse reakcijose naudojamas gautas dimetilformamido tirpalas.

JAV patente Nr 4482564 aprašytas panašus gavimo būdas, kada į 60% NaH/alyvos suspensiją dimetilformamide dalimis dedamas nedidelis 1,2,4-triazolo perteklius - 10 ± 0 °C temperatūroje. 1,2,4-Triazolo Na druska neišskirinėjama ir tolesnei p-chlor - α -1H-1,2,4-triazolilmetilstireno sintezei naudojamas norimos druskos reakcijos mišinys tirpale. Didžiosios Britanijos patente Nr 2011414 1H-1,2,4-triazolo Na druskos gavimo metodas, panaudojant NaH, skiriasi tuo, kad naudojama 50% NaH / alyvos suspensija, o vietoje dimetilformamido naudojamas tetrahidrofuranas ir imamas dvigubas NaH perteklius. Reakcija vykdoma 1 val. kambario temperatūroje, o po to dar 2 val. 50 °C temperatūroje. Gautas tirpalas buvo panaudotas di-N-pavaduotų karbamoiltriazolo darinių sintezei.

Trečiu būdu (prototipu) 1H-1,2,4-triazolo Na druska gaunama veikiant 1,2,4-triazolą ekvimoliariniu NaNH_2 kiekiu tirpikliu naudojant skystą amoniaką. Šį būdą naudoja ir Aldrich firma, gaminanti 90 % grynumo, (lyd.temperatūra. 295 ° C) techninę 1H-1,2,4-triazolo Na druską komerciniams tikslams. Sutinkamai su būdu-prototipu ir kitais išradime aprašytais būdais, 1,2,4-triazolo Na druska yra gaunama reaguojant 1,2,4-triazolui su Na turinčiais reagentais: NaOCH_3 , NaNH_2 , NaH susidarant reakcijos mišiniams, turintiems neidentifikuotų priemaišų, kurios sunkiai pašalinamos, įprastais reakcijos mišinių gryninimo metodais. Minėti mišiniai ir 90% grynumo techninė 1,2,4-triazolo natrio druska ("Aldrich" Chemical Catalogy 1994-95) yra higroskopiški ir esant drėgmei hidrolizuoja iki 1,2,4-triazolo ir NaOH. Tokie žaliaviniai 1,2,4-triazolo Na druskos produktai negali būti ilgai laikomi ir tuoj po sintezės turi būti naudojami pagal paskirtį - biologiškai aktyviems triazolo dariniams gauti.

Išradimo esmė yra ta, kad siūlomu būdu vykdant sintezę tirpikliu naudojamas vanduo, o pavadavimo reagentu naudojamas NaOH. Šių medžiagų panaudojimas sąlygoja analitiškai gryno 1H-1,2,4-triazolo Na druskos kristalohidrato susidarymą reakcijos eigoje, norima medžiaga išskiriama iš reakcijos mišinio nufiltravus reakcijos eigoje susidariusius kristalus. Gautas kristalohidratas lengvai atskelia vandenį 120-150° C temperatūroje ir gaunama sausa, analitiškai gryna 1H-1,2,4-triazolo Na druska. Sintezuojant norimą druską išradime siūlomu būdu supaprastinamas procesas, kadangi nereikia gauto produkto išskirinti iš reakcijos mišinio, nereikia jo gryninti nuo reakcijos metu susidariusių priemaišų. Reakcijos eigoje nenaudojami agresyvūs ir brangūs reagentai ir tirpikliai, tokie kaip dimetilformamidas, tetrahidrofuranas, skystas amoniakas, natrio aminoras, natrio metilatas, o tirpikliu naudojamas vanduo, pavaduojančiu reagentu - natrio hidroksidas, gaunama analitiškai gryna 1H-1,2,4-triazolo Na druska, kurios lyd.t. yra 325-327° C.

Analizės duomenys:

Rasta, %: C 26,21; H 2,41; N 46,28; Na 25,75.

Apskaičiuota, %: C 26,38; H 2,21; N 46,15; Na 25,25.

¹H-BMR spektro duomenys (tirpiklis D-dimetilsulfoksidas) m.d.: 7,84 (2H, singletas).

¹³C - BMR spektro duomenys (tirpiklis D-dimetilsulfoksidas), m.d.: 2C 149,298.

Gauta druska ir jos kristalohidratas yra stabilūs, nehigroskopiški junginiai gali būti neribotai ilgai laikomi normaliose sąlygose ir, esant reikalui, naudojami pagal paskirtį - biologiškai aktyvių fungicidinių, augalų augimą reguliuojančių medžiagų gavimui ir kitų, naudojamų medicinoje ir žemės ūkyje, medžiagų sintezei. Analitiškai grynos 1H-1,2,4-triazolo natrio druskos panaudojimas šiems tikslams sąlygoja galutinių junginių išeigos padidinimą.

Išradimą iliustruoja eksperimentiniai gamybos būdo pavyzdžiai:

1 Pavyzdys. 1H-1,2,4-triazolo Na druskos gavimo būdas.

Į 1,2 g (0,03 mol) natrio šarmo ir 5 ml kambario temperatūros vandens tirpalą suberiama 1,03 g (0,015 mol) 1H-1,2,4-triazolo. Reakcijos mišinys išlaikomas kambario temperatūroje keletą valandų ir po to atšaldomas iki 4° C temperatūros. Išsikristalinęs produktas filtruojamas, plaunamas atšaldytu metanoliu, eteriu. Išdžiovinta 1H-1,2,4-triazolo natrio druska tirpinama sausame metanolyje. Tirpalas filtruojamas, o filtratas nugarinamas iki sausumo. Liekana išdžiovinama 120-150° C temperatūroje. Gaunama 0,9 g (67 %) 1H-1,2,4-triazolo natrio druskos. Lyd.t. 325-327° C .

Rasta, %: C 26,21; H 46,28; Na 25,75.

Apskaičiuota, %: C 26,38; H 2,21; N 46,15; Na 25,25.

1 H-BMR spektro duomenys (tirpiklis D-dimetilsulfoksidai), m.d.: 7,84 (2H, singletas).

13 C-BMR spektro duomenys (tirpiklis D-dimetilsulfoksidai), m.d.: 2C 149,298.

2. Palyginamasis pavyzdys. Žinomo fungicidinio preparato 'Flusilazolio' veiklios medžiagos - bis(4-fluorfenil)metil(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)silano gavimo būdas, naudojant išradime siūlomą būdą (1 pavyzdyje) gautą 1,2,4-triazolo Na druską.

Mišinys 4,2 g (0,0149 mol) bis(4-fluorfenil)metil(chlormetil)metilsilano ir 1,42 g (0,0156 mol) 1H-1,2,4-triazolo natrio druskos, gautos siūlomą būdą, 8 ml sauso dimetilformamido (DMF) šildoma iki 90° C ir prie šios temperatūros maišoma 3 val. Reakcijos mišinys atskiedžiamas 30 ml vandens ir ekstrahuojamas (3 x 30 ml). Eterinis ekstraktas praplaunamas prisotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu (2 x 20 ml) ir išdžiovinamas virš magnio sulfato. Nudistiliavus eterį, liekana sumaišoma su 100 ml heksano ir tirpiklis pilnai

nudistiliuojamas vakume, neviršijant vonios temperatūros daugiau kaip 40° C. Liekana paliekama kristalintis kambario temperatūroje 12 val. ir, susidariusi kristalinė masė išmaišoma su 100 ml heksano. Ji atskiriama, praplaunama ant filtro heksanu (20 x 2 ml) ir perkristalinama iš eterio-heksano mišinio (1:10). Gaunama 3,50 g. medžiagos 75 %, kurios lyd.t. 52-53° C. ¹H-BMR spektro duomenys (tirpiklis D-chloroformas) m.d. : 0,7(3H,s), 4,2(2H,s), 7,1(4H,trip.,J 9Hz), 7,5 (4H,dubl. J1 6Hz, J2 ,J3 9 Hz).

3. Palyginamasis pavyzdys. Bis(4-fluofenil)metil(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)silano gavimo būdas, naudojant būdu- prototipu gautą 1,2,4-triazolo Na druską (pagal JAV patentą Nr 4510136).

4,2 g (0,015 molio) bis-(4-fluorfenil)metil(chlormetil)silano ir 1,4 g (0,015mol.) 1H-1,2,4-triazolo natrio druskos 8 ml sauso DMF, maišoma 80°C temperatūroje 2 val. Įpilama į vandenį, ekstrahuojama eteriu. Nugarinus eterinį ekstraktą frakcionuojama aukštame vakuume (0,05 mm Hg st.) 120-125° C temperatūroje. Gauta 2,3 g (49 %) "Flusilazolio", kurio lyd.t. 52-53°C.

Iš pateiktų eksperimentinių duomenų matyti, kad išradime siūlomu būdu gaunant 1H-1,2,4-triazolo natrio druską naudojami pigūs, neagresyvūs reagentai - H₂O, NaOH, supaprastinamas sintezės procesas, iš karto išskiriant kristalinę medžiagą, kuri yra stabili, nehigroskopiška, o panaudota " Fluzilazolio" sintezei padidina šio produkto išeigą 26 % lyginant su būdu-prototipu.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 1,2,4-Triazolo natrio druskos gavimo būdas, veikiant 1,2,4-triazolą natrij turinčiais reagentais, esant solvataciniam tirpikliams, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1,2,4-triazolą veikia natrio šarmo pertekliumi, esant stipriam solvataciniam tirpikliui - vandeniui, susidarant kristalohidratui, kurį nufiltravus ir lengvai pakaitinus gauna analitiškai gryną 1,2,4-triazolo natrio druską.
2. Gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gauna analitiškai gryną 1,2,4-triazolo natrio druską, turinčią šias charakteristikas - lydimosi temperatūra: 325-327°C; ^1H -BMR spektro duomenys (D-dimetilformamidas) m.d.: 7,84 (2H,s); analizės duomenys: rasta, %: C 26,21; H 2,41; N 46,28 ; Na 25,75.