



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **51273** (13) **U**  
(51) МПК  
**C07D 233/54 (2006.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 1-ЗАМІЩЕНИХ 2,4-ДИХЛОРО-1Н-ІМІДАЗОЛ-5-КАРБАЛЬДЕГІДІВ

1

2

(21) u201000325

(22) 15.01.2010

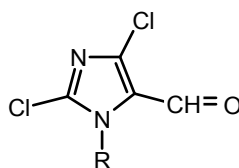
(24) 12.07.2010

(46) 12.07.2010, Бюл.№ 13, 2010 р.

(72) ВОВК МИХАЙЛО ВОЛОДИМИРОВИЧ, ЧОРНОУС ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ГРОЗАВ АЛІНА МИКОЛАЇВНА

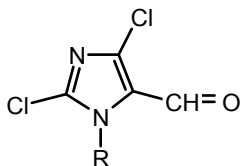
(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

(57) Спосіб одержання 1-заміщених 2,4-дихлоро-1Н-імідазол-5-карбальдегідів



де R=Me, Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, який **відрізняється** тим, що 1-заміщені імідазолідин-2,4-діони піддають взаємодії з сумішшю диметилформаміду та хлороксиду фосфору у мольному співвідношенні 1:2:5 при 90 °С з наступним виділенням цільових продуктів звичайними методами.

Корисна модель відноситься до органічної хімії, а саме до способу одержання нових похідних гетероциклічної системи імідазолу загальної формули:

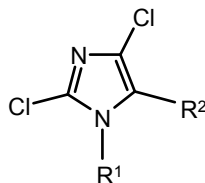


де R=Me, Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Речовини такого типу можуть знайти застосування як базові сполуки для отримання нових агрохімічних та фармацевтичних препаратів на основі раніше не описаних типів імідазольних систем.

Названі сполуки, їх властивості і застосування в науковій літературі та патентних виданнях не описані.

Найближчими структурними аналогами сполук, які заявляються, є 1,5-дизаміщені 2,4-дихлоро-1Н-імідазоли:



де, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=Ar, Het

Нещодавно в патентах [1, 2] було показано, що імідазоли, заміщені в положеннях 2 та 4 атомами хлору, виявляють ефективну дію проти широкого набору фітопатогенних грибів і можуть бути застосовані як селективні фунгіциди в дозах від 20г до 600г на гектар площі.

Для їх отримання автори наведених патентів використовували хлорування 1,5-діарил-, 1-арил(гетерил)-, 5-арил(гетерил)імідазолів хлором або N-хлоросукцинимідом. З врахуванням того, що 1,5-дизаміщені імідазоли є відносно важкодоступними реагентами і отримуються циклоконденсацією N-арил(гетарил)альдімінів з екологічно безпечним 4-толуолсульфонілметил-ізоціанідом [3], синтетична привабливість методу різко знижується. Варто також зазначити, що пряме хлорування, в тому числі і радикальне, імідазольного циклу часто супроводжується утворенням побічних продуктів, особливо при наявності інших реакційноздатних груп. Окрім цього, виділення цільових продуктів здійснюється хроматографічно із засто-

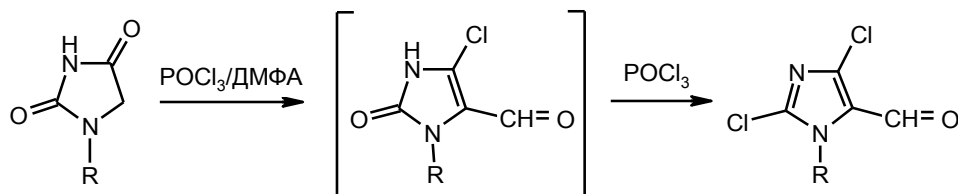
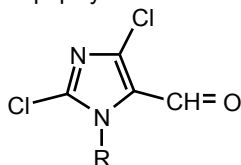
(13) **U**

(11) **51273**

(19) **UA**

суванням спеціального обладнання - колонок «Isolute HM-N», що в значній мірі обмежує технологічний масштаб процесу.

Задачею винаходу є спосіб отримання нових 2,4-дихлоро-5-форміл-похідних 1Н-імідазолу загальної формули:



де R=Me, Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Отриманий результат є новим та оригінальним, оскільки як в науковій, так і патентній літературі відсутні дані, які б стосувались синтезу 1-заміщених 2,4-дихлоро-1Н-імідазол-5-карбальдегідів при реакції 1-заміщених гідантоїнів з системою хлороксид фосфору-диметилформамід. Окрім цього, він є непередбачуваним, оскільки з врахуванням раніше опублікованих [7] результатів взаємодії 3-арилімідазолідин-2,4-діонів з реагентом Вільсмейера-Хаака можна було очікувати що реакція зупиниться на стадії 3-заміщених 5-хлоро-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-4-карбальдегідів. Насправді ж, на відміну від 3-арилімідазолідин-2,4-діонів у випадку ізомерних до них 1-алкіл(арил)-імідазолідин-2,4-діонів проміжні 5-хлоро-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-4-карбальдегіди при дії надлишку хлороксиду фосфору перетворюються у цільові 2,4-дихлоро-1Н-імідазол-5-карбальдегіди.

Запропонований підхід, завдяки наявності в структурі синтезованих імідазолів трьох високоелектрофільних центрів - атомів хлору в положеннях 2, 4 та альдегідної групи в положенні 5 - відкриває ефективний шлях до сполук, які можуть бути використані як вихідні для отримання нових агрохімічних та фармацевтичних препаратів. При цьому на особливу увагу заслуговує альдегідна група, яка дозволяє здійснювати модифікацію положення 5 циклу низкою функціональних ациклічних та гетероциклічних фрагментів, що практично неможливо зробити послуговуючись методом хлорування відповідних 5-функціонально заміщених імідазолів.

Будова та склад отриманих 1-заміщених 2,4-дихлоро-1Н-імідазол-5-карбальдегідів доведені даними елементного аналізу та результатами вимірів ІЧ-спектрів, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектрів та хроматомас-спектрів.

Вихід ілюструється загальним способом одержання 1-заміщених 2,4-дихлоро-1Н-імідазол-5-

де R=Me, Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Спосіб одержання сполук, які заявляються, полягає в тому, що препаративно доступні [4-6] 1-алкіл(арил)імідазолідин-2,4-діони (гідантоїни) піддають взаємодії з сумішшю диметилформаміду та хлороксиду фосфору у мольному співвідношенні 1:2:5 при 90°C. Цільові продукти відділяють стандартними методами за допомогою операцій фільтрування, екстракції та кристалізації. Виходи сягають 47-52%.

карбальдегідів та фізико-хімічними характеристиками всіх синтезованих сполук.

Загальний спосіб одержання 1-заміщених 2,4-дихлоро-1Н-імідазол-5-карбальдегідів.

До суспензії 0.03моль імідазолін-2,4-діону в 4.38г (0.06моль) диметилформаміду при перемішуванні і охолодженні до 0-5°C додавали 23г (0.15моль) хлороксиду фосфору. Отриману суміш нагрівали на водяній бані при 90°C впродовж 8год. Надлишок хлор оксиду фосфору видаляли в вакуумі, до залишку додавали 50мл води і нейтралізували кристалічним бікарбонатом натрію до рН 8.0. Утворений осад відфільтровували, фільтрат екстрагували етилацетатом (3×20мл), екстракт випарювали, залишок об'єднували з осадом. Отриманий продукт розчиняли в суміші гексан-етилацетат, 1:1, фільтрували через оксид алюмінію, фільтрат випарювали, залишок кристалізували із 60%-ного водного етанолу.

Приклад 1

1-Метил-2,4-дихлоро-1Н-імідазол-5-карбальдегід.

Вихід 49%, т.топл. 52-54°C. ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1685 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3.86 с (3H, CH<sub>3</sub>), 9.69 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч.: 33.49 (CH<sub>3</sub>), 126.41 (C<sup>5</sup>), 134.61 (C<sup>2</sup>), 141.11 (C<sup>4</sup>), 177.39 (CH=O). Знайдено, %: C 33.31; H 2.30; N 15.51. [M+1]<sup>+</sup> 180. C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O. Вирахувано, %: C 33.55; H 2.25; N 15.65. M 179.0.

1-Феніл-2,4-дихлоро-1Н-імідазол-5-карбальдегід

Вихід 52%, т.топл. 110-112°C. ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1680 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 7.48-7.67м (5H, Наром.), 9.54 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч.: 127.19, 129.59, 130.36, 133.93 (C<sub>Ar</sub>), 127.56 (C<sup>5</sup>), 138.58 (C<sup>2</sup>), 140.65 (C<sup>4</sup>), 176.07 (CH=O). Знайдено, %: C 49.60; H 2.55; N 11.78. [M+1]<sup>+</sup> 242. C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O. Вирахувано, %: C 49.82; H 2.51; N 11.62. M 241.0.

1-(4-Хлорофеніл)-2,4-дихлоро-1Н-імідазол-5-карбальдегід.

Вихід 51%, т.топл. 135-137°C. ІЧ спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 1685 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7.53-7.63 м (4H, Наром.), 9.58 с (1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 127.45 ( $\text{C}^5$ ), 128.49, 129.87, 132.41, 136.58 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.79 ( $\text{C}^2$ ), 141.28 ( $\text{C}^4$ ), 175.99 ( $\text{CH}=\text{O}$ ). Знайдено, %: C 43.27; H 1.72; N 10.25.  $[\text{M}+1]^+$  276.  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вираховано, %: C 43.59; H 1.83; N 10.14. M 275.5.

1-(4-Фторофеніл)-2,4-дихлоро-1H-імідазол-5-карбальдегід.

Вихід 49%, т.топл. 123-125°C. ІЧ спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7.38-7.58 м (4H, Наром.), 9.57 с (1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 116.73д ( $\text{J}^2_{\text{C-F}}$  22.6 Гц), 127.54, 129.12, 163.31д ( $\text{J}^1_{\text{C-F}}$  251.5 Гц) ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.92 ( $\text{C}^5$ ), 138.93 ( $\text{C}^2$ ), 141.12 ( $\text{C}^4$ ), 176.03 ( $\text{CH}=\text{O}$ ). Знайдено, %: C 46.50; H 1.87; N 10.64.  $[\text{M}+1]^+$  260.  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}$ . Вираховано, %: C 46.36; H 1.95; N 10.81. M 259.0.

1-(2-Метилфеніл)-2,4-дихлоро-1H-імідазол-5-карбальдегід.

Вихід 50%, т.топл. 85-88°C. ІЧ спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 1685 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.03 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.36-7.52 м (4H, Наром.), 9.56 с (1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 17.24 ( $\text{CH}_3$ ), 127.25, 127.39, 130.67, 131.31, 133.41, 135.47 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.45 ( $\text{C}^5$ ), 138.61 ( $\text{C}^2$ ), 140.59 ( $\text{C}^4$ ), 176.07 ( $\text{CH}=\text{O}$ ). Знайдено, %: C 51.70; H 3.24; N 10.81.  $[\text{M}+1]^+$  256.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ . Вираховано, %: C 51.79; H 3.16; N 10.98. M 255.1.

1-(4-Метилфеніл)-2,4-дихлоро-1H-імідазол-5-карбальдегід.

Вихід 48%, т.топл. 99-100°C. ІЧ спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 1685 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.34-7.39 м (4H, Наром.), 9.52 с (1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 21.37 ( $\text{CH}_3$ ), 126.87, 130.22, 131.31, 140.68 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.57 ( $\text{C}^5$ ), 138.67 ( $\text{C}^2$ ), 140.55 ( $\text{C}^4$ ), 176.16 ( $\text{CH}=\text{O}$ ). Знайдено, %: C 51.72; H 3.10; N 10.89.  $[\text{M}+1]^+$  256.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ . Вираховано, %: C 51.79; H 3.16; N 10.98. M 255.1.

1-(4-Метоксифеніл)-2,4-дихлоро-1H-імідазол-5-карбальдегід.

Вихід 51%, т.пл. 64-66°C. ІЧ спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 1685 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.87 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ),

7.08-7.41 м (4H, Наром.), 9.52 с (1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 55.61 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 114.74, 126.39, 128.32, 160.79 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.66 ( $\text{C}^5$ ), 138.94 ( $\text{C}^2$ ), 140.53 ( $\text{C}^4$ ), 176.23 ( $\text{CH}=\text{O}$ ). Знайдено, %: C 48.96; H 2.91; N 10.19.  $[\text{M}+1]^+$  272.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ . Вираховано, %: C 48.73; H 2.97; N 10.33. M 271.1.

Література:

1. Pat. WO 2009/053102A1. 30 April 2009. Dumeunier R., Lambert C, Trah S., Wenborn S. Novel imidazole derivatives / Syngenta Participations AG.

2. Pat. WO 2009/127615A1. 22 October 2009. Dumeunier R., Lambert C, Trah S., Novel imidazole derivatives having microbiological activity / Syngenta Participations AG.

3. Almansa G., Alfon J., de Arriba A.F., Cavalcanti F.L., Escamilla I., Gomes L.A., Miralles A., Soliva R., Bartroli J., Carceller E., Merlos M., Garcia-Rafanell J. Synthesis and Structure-Activity Relationship of a New Series of COX-2 Inhibitors: 1,5-Diarylimidazoles // J. Med. Chem. 2003. - Vol.46, №16. - P. 3463-3475.

4. Albuquerque J.F.C., Rolea Filho J.A., Brandao S.S.T., Lima M.C.A., Ximenes E.A., Galdino S.L., Pitta I.R., Chantegrel J., Perrisin M., Luu-Duc C. Synthesis and antimicrobial activity of substituted imidazolidinediones and thiaoxoimidazolidinones // Farmaco. - 1999. - Vol.54, N 12. - P. 77-82.

5. Кочканян В.О., Израелян Ю.А., Заритовский А.И. Новый метод синтеза азолитонов // Химия гетероцикл. соед. - 1978. - №1. - С. 87-89.

6. Beckurts H., Frerich G., Beckurts H. Beitrage zur Kenntnis der Ureide und der acidylierten Carbaminsaureester. Ueber die Einwirkung von aromatischen Aminen auf Chloroacetylurethane und Chloroacetylharnstoffe // Archiv Pharm. - 1899. - Vol.237, N5. - P. 331-346.

7. Баранов С.И., Кочканян Р.О., Заритовский А.И., Белова Г.И., Раднова С.С. Синтез хлоральдегидов гетероциклического ряда / Хим. гетероцикл. соед. 1975. - №1. - С. 85.