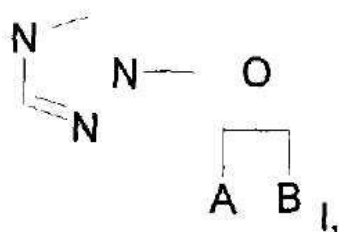
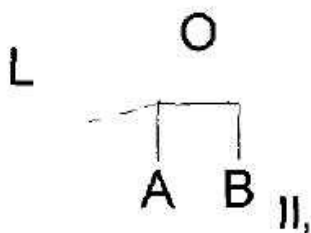


Даний винахід відноситься до способу регіоспецифічного одержання 1,2,4-триазол-1-ілметилоксиранів формули I,

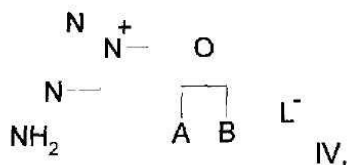
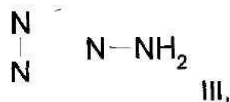


у якій A і B однакові або різні і незалежно один від одного означають C₁-C₄-алкіл, феніл-C₁-C₂-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкеніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, діоксаніл або феніл, причому фенільний залишок може мати від одного до трьох замісників, вибраних із групи, яка включає галоген, нітро, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкілокси, феноксі, аміно, C₁-C₂-галогеналкіл або фенілсульфоніл, причому

а) оксиран формули II,



у якій A і B мають вищенаведені значення і L означає нуклефільно заміщувану групу, що відходить, піддають взаємодії з 4-аміно-1,2,4-триазолом формули III



з одержанням 4-аміно-1,2,4-триазолієвих солей формули IV і

б) 4-аміно-1,2,4-триазолієві солі формули IV деамінують нітритами лужних металів і кислотою або органічними нітритами з одержанням 1,2,4-триазол-1-ілметилоксиранів загальної формули I.

4-Амінотриазолієві солі формули IV є проміжними продуктами для одержання азолілметилоксиранів. Азолілметилоксирани слугують для одержання фунгіцидних засобів, зокрема, засобів проти хвороб зернових культур.

З [EP-A 94 564, US 4,906,652, EP-A 330 132 і EP-A 334 035] відомі способи одержання триазолілметилоксиранів, виходячи з оксирану формули II і 1,2,4-триазоліну в присутності основи. Усі ці способи проводять при кімнатній температурі. Час реакції складає близько 8-18 годин.

[DE-A 39 36 823] описує реакцію взаємодії оксирану формули II з 1,2,4-триазолідом натрію протягом 5 годин при 75°C. Як розчинник застосовують диметилформамід і N-метилпіролідон.

Обробка одержаного продукту триазолування здійснюється осадженням у воді і/або екстракцією. Відомі з рівня техніки способи мають ряд недоліків.

При триазолуванні сполук формули II утворюються поряд з бажаними 1- також і 4-заміщені триазоли в кількостях 10-35%.

Далі при сольволизі і реакції розкриття циклу утворюється ряд побічних продуктів, що знижують вихід і значно ускладнюють виділення й очищення цільових триазолілметилоксиранів.

Для очищення одержаних сумішей ізомерів використовуються наступні методи:

Екстракція (відома, наприклад, з [DE-A 3218130, DE-A 3536529, DE-A 3805376, DE-A 3737888, EP-A 330132, US 4,906,652]), осадження (наприклад, з [DE-A 3936823]), хроматографія (наприклад, з [DE-A 3806089]), рекристалізація з простого діізопропілового ефіру [DE-A 3936823, US 4,906,652], метил-трет-бутилового ефіру/н-гексану [DE-A 3805376, EP-A 330132], метил-трет-бутилового ефіру [DE-A 3737888]. В усіх випадках повинні комбінуватися різні методи.

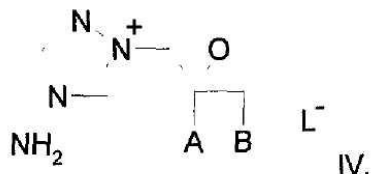
Чистота біологічно активних ізомерів складає в більшості випадків нижче ніж 92%, тільки після вищеписаних складних методів обробки можна одержати чистоту більш ніж 94%.

З літератури також відомо, що при алкілуванні 4-амінотриазолів утворюються четвертинні триазолієві солі IV, ациклічні аміногрупи яких можуть бути деаміновані аналогічно хімії 1,1-заміщених відповідним чином похідних гідразину нітритом натрію і HCl. Утворюються регіоселективно заміщені похідні триазолу [див. публікацію Houben-Weyl, E 14,479 і далі].

Цю реакцію можна також переносити на алкілювання галометилкетонами [див. публікацію Astleford і ін. J. Org. Chem. 54,731 (1989)] і вона описана для одержання фунгіцидних діючих речовин, наприклад, у [Can. Pat 2.051.281].

Оксирани реагують відповідно до європейської [заявки EP 618.198] при розкритті оксиранового циклу з одержанням 2-гідроксialкіл-4-аміотриазолієвих солей, які, щоправда, можуть бути деаміновані, однак потім приводять до утворення 2-гідроксialкілтриазолів.

При врахуванні згаданого рівня техніки не можна було очікувати, що сполуки формули II можуть взаємодіяти з 4-аміотриазолами з одержанням 4-аміотриазолієвих солей, у яких зберігається оксирановий цикл.



Несподівано був розроблений такий спосіб одержання 1-заміщених триазолметилоксиранів, у якому використовують стерично утруднені оксирани II, що піддають взаємодії з 4-аміотриазолами без, відповідно, присутності каталізаторів або допоміжних речовин з одержанням четвертинної амонієвої солі IV і після цього неалкіловані 4-аміногрупи піддають деамінуванню нітритами лужних металів і кислотою або органічними нітритами. При цьому утворюються бажані 1-заміщені триазоліметилоксирани без домішок або 4-заміщених триазоліметилоксиранів. Бездоганне утворення продуктів відповідно до винаходу є несподіваним, тому що, по-перше потрібно було очікувати реакцію аміотриазолу з оксирановим циклом з одержанням гідроксialкілтриазолів і, по-друге, потрібно було побоюватися розкриття оксиранового циклу в присутності сильної кислоти.

Нижче більш докладно пояснюється спосіб відповідно до винаходу.

Для способу відповідно до винаходу придатні азолметилоксирани, що одержані з наступних вихідних продуктів:

а) оксирани формули II, у якій A і B однакові або різні і незалежно один від одного означають C₁-C₄-алкіл, феніл-C₁-C₂-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкеніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, діоксаніл або феніл, причому фенільний залишок може мати від одного до трьох замісників, вибраних із групи, яка включає галоген, нітро, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкілокси, фенокси, аміно, C₁-C₂-галогеналкіл або фенілсульфоніл і L означає нуклеофільно заміщувану групу, що відходить. Оксирани можуть бути одержані способами, описаними в [EP-A 94564, US 4,906,652, EP-A 330132, EP-A 334035 і DE 3936823].

Кращі вихідні сполуки мають наступні замісники, причому перевага має силу як для окремих сполук, так і для їх комбінації:

A і B переважно означають заміщений галогеном, C₁-C₄-алкілом або C₁-C₄-алкілокси фенільний залишок.

Особливо краще A означає 4-фторфеніл і B означає 2-хлорфеніл.

L означає нуклеофільно заміщувану групу, що відходить, як наприклад, галогенід, алкілсульфонат, арилсульфонат або алкілсульфат. Краще L означає хлорид, бромід, тозилат і мезилат. Особливо краще L означає мезилат.

б) 4-аміно-1,2,4-триазолі формули III або аналогічні похідні.

Застосовуваний відповідно до винаходу 4-аміотриазол можна легко одержати з гідразину і формаміду [див. публікацію Houben-Weyl E 14,525].

Одержання 4-аміотриазолієвих солей формули IV відповідно до винаходу здійснюють звичайно в присутності органічного розчинника і, у випадку необхідності, при використанні каталізатора або допоміжної речовини при температурі від 0 до 150°C, краще від 50 до 150°C.

До кращих органічних розчинників відносяться спирти, такі, як метанол, етанол, бутанол, ізопропанол, пентанол, гексанол, октанол, деканол, метилгліколь, етилгліколь, н-бутилгліколь, кетони, такі, як ацетон, метилетилкетон або циклогексанон, нітрили, такі, як ацетонітрил або пропіонітрил, складні ефіри, такі, як етилацетат, бутилацетат, органічні карбонати, такі, як диметилкарбонат або диетилкарбонат, неароматичні або ароматичні вуглеводні, такі, як циклогексан, толуол, хлорбензол або 1,2-дихлорбензол, прості ефіри, такі, як тетрагідрофуран, диметоксіетан, діоксан, аміді, такі, як диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон, тетраметилсечовина, далі диметилсульфоксид, сульфолан і відповідні суміші.

Як кращі розчинники придатні спирти, такі, як метанол, етанол, ізомерні бутаноли і пентаноли, 2-етилгексанол, метилгліколь, етилгліколь, н-бутилгліколь, а також їх суміші з толуолом.

Особливо кращі н-бутилгліколь, 2-етилгексанол, а також їх суміші з толуолом.

Як каталізатори придатні четвертинні амонієві і фосфонієві солі, такі, як тетрабутиламонійхлорид, бетаїни, такі, як 4-диметилсульфонійфеналат. Як допоміжні речовини придатні спеціальні нуклеофільні аніони, наприклад, ціанід, йодид, фторид, аміни, такі, як діазобіциклооктан, диметиламінопіридин, диметилциклогексиламін, трибутиламін, триетиламін або діазобіциклоундекан (ундецен).

Каталізатори використовують у кількості 0,01-5мол.% у перерахунку на оксиран II, допоміжні речовини в кількості 5-300мол.%.

4-аміотриазолієві солі формули IV можуть бути одержані в чистій формі з реакційних сумішей кристалізацією і/або осадженням, у випадку необхідності, при низьких температурах - нижче 10°C.

4-аміотриазолієві солі формули IV розчиняють у воді й обробляють нітритами лужних металів, такими, як нітрит калію або нітрит натрію і сильними кислотами, такими, як соляна або сірчана кислота при температурі від -10 до 60°C. Можуть також використовуватися органічні нітрити, такі, як наприклад, н-бутилнітрит або трет-бутилнітрит.

Поряд з водними розчинами деамінування можна здійснювати також і в сумішах водних/органічних

розчинників, таких, як вода/тетрагідрофуран, вода/спирти або вода/N-метилпіролідон.

Далі можливо видаляти використаний розчинник випаровуванням і залишок піддавати деамінуванню після відділення водонерозчинних компонентів.

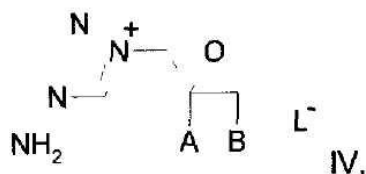
Особливим варіантом є проведення амінотриазолування, в розчиннику, що змішується в малому ступені з водою, такому, як н-бутанол, і-пентанол, 2-етилгексанол або тетрабутилсечовина при одночасній або наступній екстракції четвертинної солі водою.

Триазолілметилоксирани, що утворюються, як правило, осаджуються з водного розчину вже при деамінуванні. Осадження може комплетуватися нейтралізацією.

У способі відповідно до винаходу співвідношення 1-заміщених до 4-заміщених триазолів (регіоселективність) підвищується до значення 50. Часто 4-заміщені похідні триазолу більше не виявляються.

Одержаний продукт більше не потрібно піддавати складному очищенню. Вміст 1-заміщеного триазолу, як правило, складає більш ніж 98%. Частка неактивних ізомерів і побічних продуктів значно знижена і разом з цим значно підвищена екологічна ефективність агрохімічної діючої речовини.

Ще одним об'єктом даного винаходу є 4-аміно-1,2,4-триазолієві солі формули IV,



у якій А і В однакові або різні і незалежно один від одного означають С₁-С₄-алкіл, феніл-С₁-С₂-алкіл, С₃-С₆-циклоалкіл, С₃-С₆-циклоалкеніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, діоксаніл або феніл, причому фенільний залишок може мати від одного до трьох замісників, вибраних із групи, яка включає галоген, нітро, С₁-С₄-алкіл, С₁-С₄-алкілокси, фенокси, аміно, С₁-С₂-галогеналкіл або фенілсульфоніл, і L⁻ означає аніон нуклефільно заміщуваної групи, що відходить такий, як, наприклад, галогенід, алкілсульфонат, арилсульфонат або алкілсульфат.

А і В переважно означають заміщений галогеном, С₁-С₄-алкілом або С₁-С₄-алкілокси фенільний залишок.

Краще А означає 4-фторфеніл і В означає 2-хлорфеніл.

Краще L⁻ означає хлорид, бромід, тозилат і мезилат.

Особливо краще L⁻ означає мезилат.

Наведені для замісників А, В і L органічні частини молекули являють собою збірні поняття для індивідуального перерахунку окремих членів груп. Всі вуглеводневі ланцюги, тобто такі, як алкіл, алкокси, галогеналкіл, фенілалкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими.

Якщо не зазначено по-іншому, галогеновані замісники мають переважно від одного до п'яти однакових або різних атомів галогену. Значення галоген включає хлор, фтор, бром або йод.

Далі наведені наступні значення:

- С₁-С₄-алкіл означає, наприклад, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл або 1,1-диметилетил;

- С₁-С₂-галогеналкіл означає С₁-С₂-алкільний залишок, наведений вище, що частково або повністю заміщений фтором, хлором, бромом і/або йодом, тобто, наприклад, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 2-фторетил, 2-хлоретил, 2-брометил, 2-йодетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 2-хлор-2-фторетил, 2-хлор-2,2-дифторетил, 2,2-дихлор-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил, пентафторетил.

- С₁-С₄-алкокси означає, наприклад, метокси, етокси, пропокси, 1-метилетокси, бутокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси або 1,1-диметилетокси;

феніл-С₁-С₂-алкіл означає заміщений фенільним залишком С₁-С₂-алкіл, такий, як бензил, 1-фенілетил і 2-фенілетил;

- С₃-С₆-циклоалкіл означає, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил;

С₃-С₆-циклоалкеніл означає С₃-С₆-циклоалкіл з подвійним зв'язком, такий, як циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл або циклогексеніл.

Спосіб відповідно до винаходу пояснюється наступними прикладами виконання.

Як оксиран II використовують у всіх випадках сполуку формули II з наступними замісниками: L=CH₃SO₂O⁻, В=4-фторфеніл і А=2-хлорфеніл.

Приклад 1:

142,8г сполуки формули II (L=MeSO₂O⁻, цис/транс 5:95) нагрівають разом з 33,6г 4-аміно-1,2,4-триазолу і 400мл н-бутанолу протягом 8 годин до 100°C. Амінотриазолієва сіль, що утворилася, випадає з реакційної суміші у твердій формі. Конверсія мезилату складає більш ніж 90% (визначеного за методом ВЕРХ). Після охолодження суміші можна було відділити 110г 4-амінотриазолієвої солі формули IV (62% вихід). Маточний розчин може використовуватися із амінотриазолієвою сіллю, що залишилася в розчині (біля 45г) для наступної реакції.

4-Амінотриазолієва сіль має Тпл.=192°C.

Приклад 2:

142,8г сполуки формули II (L=MeSO₂O⁻, цис/транс 5:95) розчиняють в 500мл ізопропанолу і потім нагрівають протягом 8 годин при 80°C разом з 33,6г 4-амінотриазолу. Досягають конверсії сполуки II в 51% і можуть відокремлювати з охолодженого розчину прибіл. 72г 4-амінотриазолієвої солі формули IV (80% непрореагованої сполуки II). Тпл. становить 193°C.

Аналогічний тест у присутності 0,2г йодиду калію досягає через 8 годин конверсії в 67%.

Приклад 3:

454мл розчину мезилату в диметилформаміді, що містить 143г мезилату II (цис/транс 5:95) нагрівають разом з 33,6г 4-аміно-1,2,4-триазолу й 400мл N-метилпіролідону протягом 2 годин до 130°C. Амінотриазолієву сіль формули IV, що утворилася після видалення розчинника вакуумом можна очищати обережним промиванням залишку ацетоном/MeOH. Конверсія мезилату становить більш ніж 97% (за методом ВЕРХ). Виділяють 140г 4-амінотриазолієвої солі формули IV (81% вихід). 4-Амінотриазолієва сіль формули IV має Тпл.=190°C.

Приклад 4:

Суміш із 5г (14ммоль) мезилату й 1,4г (17ммоль) 4-аміно-1,2,4-триазолу в 20г (153ммоль) 2-етилгексанолу перемішують протягом 16 годин при 80°C. Після цього до реакційної суміші додають 50г повністю знесоленої води й через 5 хвилин при 65°C розділяють фази. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 85%.

Приклад 5:

Суміш із 5г (14ммоль) мезилату й 1,1г (13ммоль) 4-аміно-1,2,4-триазолу в 20г (148ммоль) дигліму перемішують протягом 7 годин при 80°C. Після цього до реакційної суміші додають 50г повністю знесоленої води й через 5 хвилин при 65°C розділяють фази. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 25%.

Приклад 6:

Суміш із 5г (14ммоль) мезилату й 1,4г (17ммоль) 4-аміно-1,2,4-триазолу в 20г (202ммоль) N-метилпіролідону перемішують протягом 7 годин при 100°C. Після цього до реакційної суміші додають 50г повністю знесоленої води й через 5 хвилин при 65°C розділяють фази. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 72%.

Приклад 7:

Суміш із 5г (14ммоль) мезилату й 1,4г (17ммоль) 4-аміно-1,2,4-триазолу в 20г (149ммоль) простого діетиленглікольдиметилового ефіру перемішують протягом 7 годин при 100°C. Після цього до реакційної суміші додають 50г повністю знесоленої води й через 5 хвилин при 65°C розділяють фази. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 51%.

Приклад 8:

Суміш із 5г (14ммоль) мезилату й 1,4г (17ммоль) 4-аміно-1,2,4-триазолу в 20г (203ммоль) циклогексанолу перемішують протягом 6 годин при 90°C. Після цього до реакційної суміші додають 50г повністю знесоленої води й через 5 хвилин при 65°C розділяють фази. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 2%.

Приклад 9:

Суміш із 5г (14ммоль) мезилату й 1,4г (17ммоль) 4-аміно-1,2,4-триазолу в 20г (153ммоль) 1-октанолу перемішують протягом 6 годин при 80°C. Після цього до реакційної суміші додають 50г повністю знесоленої води й через 5 хвилин при 65°C розділяють фази. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 65%.

Приклад 10:

Суміш із 5г (14ммоль) мезилату й 1,4г (17ммоль) 4-аміно-1,2,4-триазолу в 20г (227ммоль) етиленкарбонату перемішують протягом 6 годин при 80°C. Після цього до реакційної суміші додають 50г повністю знесоленої води й через 5 хвилин при 65°C розділяють фази. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 27%.

Приклад 11:

Суміш із 5г (14ммоль) мезилату й 1,4г (17ммоль) 4-аміно-1,2,4-триазолу в 20 г (194ммоль) бензонітрилу перемішують протягом 6 годин при 80°C. Після цього до реакційної суміші додають 50г повністю знесоленої води й через 5 хвилин при 65°C розділяють фази. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 49%.

Приклад 12:

Суміш із 5г (14ммоль) мезилату й 1,4г (17ммоль) 4-аміно-1,2,4-триазолу в 20г (200ммоль) циклогексанолу перемішують протягом 17 годин при 80°C. Після цього до реакційної суміші додають 50г повністю знесоленої води й через 5 хвилин при 65°C розділяють фази. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 29%.

Приклад 13:

Суміш із 5г (14ммоль) мезилату й 1,4г (17ммоль) 4-аміно-1,2,4-триазолу в 20г (136ммоль) 1,2-дихлорбензолу перемішують протягом 16 годин при 80°C. Після цього до реакційної суміші додають 50г повністю знесоленої води й через 5 хвилин при 65°C розділяють фази. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 21%.

Приклад 14:

До розчину із 252,2г (3,0моль) 4-аміно-1,2,4-триазолу в 1070,4г (8,4моль) н-бутил-гліколю додають при 90°C і 130мбар 356,8г (1,0моль) мезилату в 2020г толуолу. Подачу й дистиляцію закінчують мінімально через 6 годин і потім реакційну суміш охолоджують до 85°C. Після цього роблять рівномірну зміну температури на 3 К/годину до 65°C. Після охолодження одержаної реакційної суміші до 25°C суспензію фільтрують над всмоктувальною фритою. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 98%.

Приклад 15:

До розчину з 86,4г (1,03моль) 4-аміно-1,2,4-триазолу й 128,3г три-н-бутиламіну (0,69моль) в 600г (4,7моль) н-бутилгліколю дозують при 90°C і 130мбар 121г (0,34моль) мезилату в 679г толуолу. Дозування й дистиляцію 556г закінчують мінімально через 6 годин і після цього реакційній суміші дають остигнутися до 85°C. Після цього роблять рівномірну зміну температури на 3 К/годину до 65°C. Після охолодження одержаної реакційної суміші до 25°C суспензію фільтрують над всмоктувальною фритою. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 77%.

Приклад 16:

До розчину із 86,4г (1,03моль) 4-аміно-1,2,4-триазолу й 43,2г три-н-бутиламіну (0,34моль) в 600г (4,7моль) н-бутилгліколю дозують при 90°C і 130мбар 121г (0,34моль) мезилату в 679г толуолу. Дозування й дистиляцію 556г толуолу закінчують мінімально через 6 годин і після цього реакційній суміші дають остигнутися до 85°C. Після цього роблять рівномірну зміну температури на 3 К/годину до 65°C. Після охолодження одержаної реакційної суміші до 25°C суспензію фільтрують над всмоктувальною фритою. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 52%.

Приклад 17:

До розчину з 84,8г (1,01моль) 4-аміно-1,2,4-триазолу в 600г (4,7моль) н-бутилгліколю дозують при 90°C і 130мбар 128,2г (0,36моль) мезилату в 725г толуолу. Дозування й дистиляцію 631г толуолу закінчують мінімально через 6 годин і після цього дають реакційній суміші остудитися до 85°C. Після цього роблять рівномірну зміну температури на 3 К/годину до 65°C. Після охолодження одержаної реакційної суміші до 25°C суспензію фільтрують над всмоктувальною фритою. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 99%.

Деамінування:

Приклад 18:

Проведення

50ммоль твердої 4-амінотриазолієвої солі формули IV (22г, причому А=4-фторфеніл і В=2-хлорфеніл) завантажують в 150мл води й змішують з 110ммоль концентрованої соляної кислоти (11мл). Потім реакційну суміш охолоджують до 0°C. При цій температурі повільно прикраплюють розчин 3,6г (52ммоль) нітриту натрію в 50мл води, при цьому починає виділятися газ. Після закінчення подачі реакційної суміші дають нагрітися до кімнатної температури й потім нейтралізують розведеним розчином карбонату калію (~ 50мл 15%-го водного розчину). Продукт, що випав, відсмоктують, промивають водою й сушать.

Вихід становить 95%, Тпл. 136°C, вміст: 98,5% транс-епоксиконазолу (транс, відн. А і В).

Приклад 19:

Під азотом подають 1162,5г (0,5моль) 18,9%-вого водного розчину триазолієвої солі і за допомогою 18%-вої соляної кислоти встановлюють рН на <1,0. Реакційну суміш нагрівають до 60°C. Після цього паралельно дозують протягом 1 години 250мл (0,8моль) 20%-вого розчину нітриту натрію (1,6екв.) і 80г (0,39моль) 18%-вої соляної кислоти (0,8екв.) при значенні рН1. Суспензію перемішують ще протягом 1,5 години при 60°C, охолоджують до 20°C і нейтралізують за допомогою 15% NaOH. Після цього суспензію відокремлюють над всмоктувальною фритою і тверду речовину сушать у вакуумній сушильній шафі при 20мбар і внутрішній температурі 50°C. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 87,8%.

Приклад 20:

Під азотом подають 214г (0,05моль) 10,8%-го водного розчину триазолієвої солі. Реакційну суміш нагрівають до 50°C. Потім до реакційної суміші дозують 7,0г (0,065моль) н-бутилнітриту протягом 1 години, суспензію перемішують ще протягом 1 години при 50°C, охолоджують до 20°C, розділяють над всмоктувальною фритою і тверду речовину сушать у вакуумній сушильній шафі при 20мбар і внутрішній температурі 50°C. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 49,0%.

Приклад 21:

Під азотом подають 940г (0,13моль) 6,1%-го водного розчину триазолієвої солі та установлюють за допомогою 18%-ої соляної кислоти значення рН на <1,0. Реакційну суміш нагрівають до 60°C. Після цього до реакційної суміші паралельно дозують протягом 1 години 61,3мл (0,2моль) 20%-го розчину нітриту натрію (1,5екв.) і 29г (0,39моль) 18%-ої соляної кислоти (1,1екв.) при значенні рН1. Суспензію перемішують ще протягом 1,5 години при 60°C, охолоджують до 20°C, розділяють над всмоктувальною фритою і тверду речовину сушать у вакуумній сушильній шафі при 20мбар і внутрішній температурі 50°C. Вихід (визначений за методом ВЕРХ) становить 92,7%.

Приклад 22:

Екстракція

142,8г сполуки формули II розчиняють в 500мл н-бутанолу й потім протягом 7 годин нагрівають із 33,6г 4-амінотриазолу. Досягають конверсії сполуки II в 83%. Після добавки 100мл толуолу органічну фазу екстрагують три рази щораз за допомогою 500мл води. Водний розчин охолоджують до 0-5°C, підкислюють за допомогою 160мл 18%-ої HCl і після цього порціями змішують із розчином 27,6г нітриту натрію в 100мл води (виділення N₂O). При цьому випадає білий осад, що після промивання за допомогою MeOH/води й сушіння при 80°C дає 65г транс-епоксиконазолу, що не містить ізомерів. З маточного розчину після нейтралізації за допомогою 2н NaOH можна одержати ще близько 18г нечистого епоксиконазолу.

Вихід чистого продукту сполуки II становить 59,3%, вміст транс-епоксиконазолу 97,9%, Тпл. 136°C. Органічну фазу можна використовувати далі, причому доданий толуол регенерують відгоном і знову подають тільки при екстракції.

Приклад 23:

142,8г сполуки II розчиняють в 500мл н-бутанолу й потім нагрівають протягом 12 годин з 33,6г 4-амінотриазолу. Досягають конверсії сполуки II в 97%. Після обережного видалення розчинника при 8мбар і 60°C залишок розчиняють в 100л води й сполуку II, що не прореагувала, екстрагують два рази за допомогою 100мл толуолу.

Водний розчин охолоджують до 0-5°C, підкислюють за допомогою 160мл 18%-ої HCl і потім порціями змішують із розчином 27,6г нітриту натрію в 100мл води (виділення N₂O). При цьому випадає білий осад. Через 4 години нейтралізують розчином карбонату калію й відсмоктують. Після промивання за допомогою MeOH/води й сушіння при 80°C одержують 143г транс-епоксиконазолу, що не містить ізомерів.

Вихід: 83%

Тпл. 136°C

Вміст: 98,7%

Приклад 24:

Екстрактивна реакція без виділення проміжного продукту

Проведення:

35,6г сполуки II (L=MeSO₂O-, цис/транс 5:95, 100ммоль) завантажують в 200мл тетрабутилсечовини й змішують із 8,8г (105ммоль) 4-аміно-1,2,4-триазолу, а також 200мл води при добавці тетрабутиламонійхлориду. Після цього реакційну суміш нагрівають протягом 4 годин зі зворотним холодильником (конверсія сполуки II становить прибіл. 30%). Продукт реакції при цьому переходить у водній фазі в розчин, у той час як алкільна сполука, що не прореагувала, а також надлишковий амінотриазол

залишається в органічній фазі, що не змішується. Реакційній суміші дають остудитися й відокремлюють водну фазу. Органічна фаза може бути регенерована.

Водну фазу змішують із 2,2-кратною молярною кількістю концентрованої соляної кислоти й охолоджують до 0°C. При цій температурі повільно прикраплюють відповідну молярну кількість нітриту натрію, розчиненого в 50мл води, причому починається обережне (легке) виділення газу. Після закінчення подачі реакційній суміші дають остудитися до кімнатної температури й потім її нейтралізують розведеним розчином карбонату калію. Продукт, що випав, відсмоктують, промивають водою й сушать.

Вихід (у перерахунку на використані алкільні сполуки) становить 8,2г транс-епоксиконазолу (80% у перерахунку на сполуку, що не прореагувала).