



MD 4505 B1 2017.08.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4505** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *C07D 249/08* (2006.01)
C07C 49/04 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului

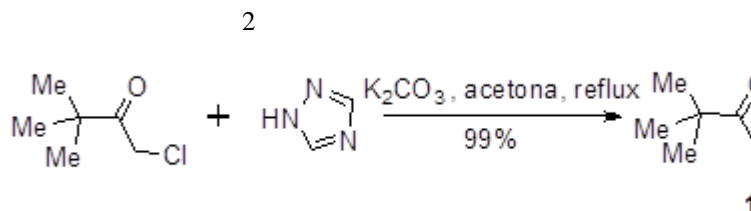
(21) Nr. depozit: a 2016 0146
(22) Data depozit: 2016.12.21
(67) Numărul cererii transformate și data transformării:
(31) Nr.:
(32) Data:
(33) Țara:
(41) Data publicării cererii:(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
2017.08.31, BOPI nr. 8/2017
(62) Divizată din cererea:
Nr.: Data:
(85)
(86)
(87)(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD
(72) Inventatori: MACAEV Fliur, MD; ZVEAGHINȚEVA Marina, MD; STÂNGACI Eugenia, MD; POGREBNOI Serghei, MD; DUCA Gheorghe, MD
(73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD
(74) Mandatar autorizat:

(54) Procedeu de sinteză a 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onei

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimia organică și anume la un procedeu de obținere a 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onei - un intermediat pentru sinteza substanțelor cu activitate biologică antituberculoasă sau fungicidă.

Esența invenției revendicate constă în aceea că se alchilează 1,2,4-triazolul cu 1-clor-3,3-dimetil-2-butan-2-onă în sistemul acetonă/K₂CO₃, conform schemei:



Amestecul reactant se fierbe timp de 5...7 ore, se separă soluția acetonică de precipitatul format, se distilează acetona, rezidul se extrage cu hexan la fierbere, din care la răcire se sedimentează produsul pur 1.

MD 4505 B1 2017.08.31

Reacția decurge într-o singură etapă, într-un timp mai scurt și cu un randament mare (99%)

față de procedeele analogice.

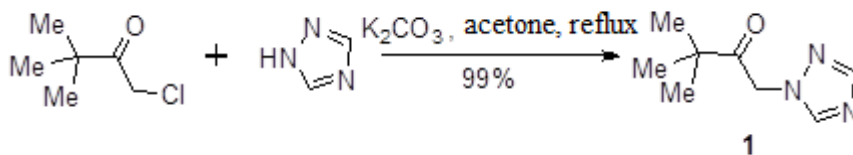
Revendicări: 1

(54) Process for the synthesis of 3,3-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-one

(57) Abstract:

The invention relates to organic chemistry, namely to a process for preparation of 3,3-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-one – an intermediate for the synthesis of biologically active substances with antituberculous or fungicidal activity.

Summary of the invention consists in that 1,2,4-triazole is alkylated with 1-chloro-3,3-dimethyl-2-butan-2-one in the acetone/K₂CO₃ system, according to the scheme:



formed precipitate, the acetone is distilled off, the residue is extracted with boiling hexane, from which pure product (1) is precipitated upon cooling.

The reaction runs in one step, in a shorter time and with a high yield (99%) compared to analogue processes.

Claims: 1

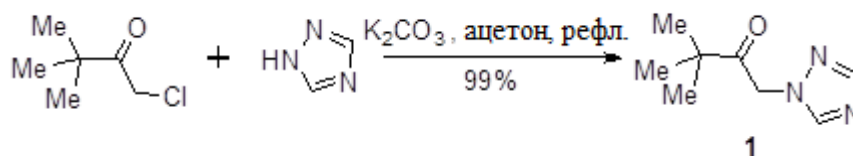
The reaction mixture is boiled for 5...7 hours, the acetone solution is separated from the

(54) Способ синтеза 3,3-диметил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-она

(57) Реферат:

Изобретение относится к органической химии, а именно к способу получения 3,3-диметил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-она – промежуточного соединения для синтеза биологически активных веществ с противотуберкулезной или фунгицидной активностью.

Сущность изобретение состоит в алкилировании 1,2,4-триазола 1-хлор-3,3-диметил-2-бутан-2-она в системе ацетон/K₂CO₃ согласно схеме:



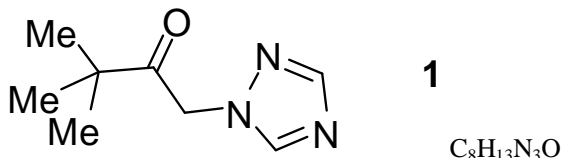
Реакционную смесь кипятят 5...7 часов, отделяют ацетоновый раствор от образовавшегося осадка, отгоняют ацетон, остаток экстрагируют гексаном при кипении, из которого при охлаждении выпадает чистый продукт 1.

Реакция проходит в одну стадию, за более короткое время и с высоким выходом (99%) по сравнению со способом-аналогом.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la chimia organică, și anume la prepararea 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-inei **1**, care poate fi aplicată ca un intermediar la sinteza unor compuși cunoscuți sau noi cu activitate fungicidă sau antituberculoasă.



În literatura de specialitate sunt cunoscute substanțe cu activitate antituberculoasă și fungicidă, care în molecula lor conțin inelul triazolic [1, 2]. Triazolilcetona **1** a fost utilizată ca precursor în sinteza unui șir de compuși cu activitate fungicidă și de reglare a creșterii a plantelor [3]. După mai multe studii de cercetare efectuate de solicitant au fost descoperite proprietăți noi, și anume antituberculoase, la unii compuși obținuți pornind de la triazolilcetona **1**.

Este cunoscut procedeul de obținere a cetonei **1**, care se folosește la producerea fungicidelor și include alchilarea 1,2,4-triazolului cu bromură de pinacolină în mediul etanolic în prezența etoxidului de sodiu [4].

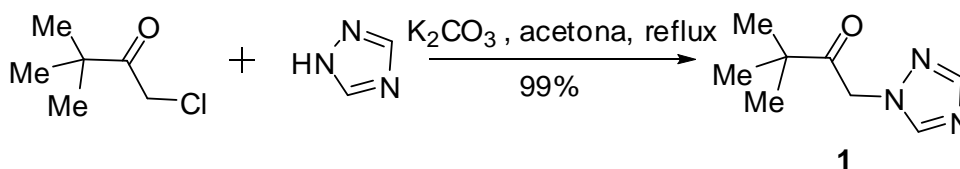
Alt procedeu de obținere a triazolilcetonei **1** constă în alchilarea triazolului cu clorură de pinacolină și necesită preventiv pregătirea soluției de metoxid de sodiu [5].

Ambele procedee necesită preventiv pregătirea soluției de metoxid ori etoxid de sodiu, totodată în ambele procedee se folosește sodiu metallic. Reacția decurge în mediu metanolic, care reprezintă un reagent foarte toxic.

Sunt cunoscute procedee de obținere a triazolilcetonei **1**, care constă în alchilarea 1,2,4-triazolului cu halogen-cetone la fierbere, într-un șir de diferiți solvenți, în prezența substanțelor neutralizatoare de acizi, inclusiv cu utilizarea sistemului acetonă/carbonat de potasiu [6,7]. Randamentul procedeelelor descrise, de exemplu, pornind de la bromcetone nu este mai mare de 80...88%, iar reacția de alchilare decurge 15 ore în sistemul acetonă/carbonat de potasiu. Totodată în aceste procedee pentru izolarea compusului **1** se folosește metoda de cromatografiere pe coloană sau cristalizarea, fapt ce contribuie la o complicare a procedeelelor propuse și la o reducere a randamentului final.

Problema pe care o rezolvă invenția dată constă în elaborarea unui procedeu de sinteză a triazolilcetonei **1** prin alchilare în sistemul acetonă/carbonat de potasiu cu un randament mărit și cu o durată mai mică de realizare a reacției.

Esența invenției revendicate constă în elaborarea unui procedeu de sinteză a 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-inei din 1-clor-3,3-dimetil-2-butan, conform schemei:



Procedul de obținere a 3,3-dimetil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onei include fierberea timp de 8...15 min a unei soluții de 1*H*-1,2,4-triazol (1 parte) în acetonă, care conține K₂CO₃ (1,09 părți), după care se adaugă treptat o soluție de 1-clor-3,3-dimetil-2-butan (1 parte) în acetonă, părțile fiind

5 luate în raportul molar respectiv, amestecul reactant se fierbe timp de 5...7 ore, precipitatul rezidual se separă de soluția acetonică a produsului final obținut, acetona se distilează, produsul final se extrage cu hexan, din care la răcire se sedimentează produsul pur (**1**), cu un randament de 99%.

Reacția decurge într-o singură etapă cu un randament foarte bun (99%), aproape cantitativ. Triazolilcetona **1** este o substanță care se dizolvă ușor în solvenți organici și în apă. S-a depistat că

10 izolarea ei efectivă din amestecul reactant se poate face cu hexan la fierbere, ce a contribuit și acest factor la obținerea compusului **1** cu un randament foarte înalt și cu o puritate suficientă. Ca rezultat compusul **1** nu necesită o purificare suplimentară.

Utilizarea anume a clorpinacolinei în calitate de halogenacetona inițială, efectuarea reacției de alchilare în sistemul acetonă/carbonat de potasiu și utilizarea hexanului la izolarea produsului final

15 sunt factori esențiali pentru a atinge randamentul de 99%, totodată durata reacției fiind de două ori mai scurtă, comparativ cu procedeul din stadiul tehnicii.

Exemplu de realizare a invenției

La soluția constituită din 6,9 g (0,1 mol) 1*H*-1,2,4-triazol și 50 mL acetonă se adaugă 15,1 g (0,109 mol) K₂CO₃, amestecul se fierbe timp de 10 min, ulterior se adaugă cu picătura soluția alcătuită din

20 13,4 g (0,1 mol) 1-clor-3,3-dimetil-2-butan în 20 mL acetonă. Amestecul reactant se fierbe timp de 5...7 ore (control CSS). Precipitatul format se filtrează, spălându-se minuțios, pe filtru, cu acetonă. Soluția acetonică se distilează, rezidul obținut se extrage cu hexan la fierbere, după răcirea hexanului se izolează un precipitat alb 16,5 g (99%) de 3,3-dimetil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onă **1**.

25 **Randamentul reacției** este de 99% (16,5 g), p.t.=65...67°C.

Structura compusului a fost confirmată pe baza analizei elementelor și datelor spectrale: C₈H₁₃N₃O, M=167,21.

Calculat,(%): C, 57,46; H, 7,84; N, 25,13.

Găsit,(%): C, 57,49; H, 7,68; N, 24,99. IR (ν, cm⁻¹): 680,3; 742,2; 883,4; 1020,3; 1034,7; 1135,9;

30 1210,2; 1275,3; 1363,8; 1470,7; 1508,4; 1595,2; 1719,9; 2948,7; 2977,5; 3114,9.

Spectrul RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm, J/Hz): 1,24 (s, 9H, Bu), 5,16 (s, 2H, N-CH₂), 7,91 (s, 1H, triazol), 8,1(s, 1H, triazol).

Spectrul RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 206,25, 151,69, 144,74, 53,17, 43,49, 26,05.

Exemplu de aplicare a compusului sintetizat

Cetona **1** - 3,3-dimetil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onă poate fi aplicată în calitate de compus inițial la obținerea compușilor cu activitate biologică – antituberculoasă sau fungicidă.

- 5 Drept exemplu servește procedeul de sinteză stereospecifică a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei – compus cu acțiune antituberculoasă.

La soluția alcătuită din 1,67 g (0,01 mol) de triazolil-cetona - 3,3-dimetil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onă (**1**) și 1,66 g (0,011 mol) *para*-nitro-benzaldehidă în 300 mL benzen se adaugă piperidină/acid acetic în cantități catalitice. Amestecul se fierbe timp de 5...7 ore (controlat periodic
10 cu ajutorul CSS) cu distilarea azeotropă a apei formate, folosind aparatul Dean-Stark, apoi soluția de benzen se răcește până la temperatura camerei, rămășițele de catalizator se extrag cu apă, apoi soluția benzenică a produsului final se usucă cu Na₂SO₄. Solventul se distilează, iar reziduul se recristalizează din etanol.

Randamentul reacției este de 70% (2,1 g), p.t.= 114...116°C.

- 15 **Structura compusului** este confirmată pe baza analizei elementelor și datelor spectrale : C₁₅H₁₆N₄O₃, M=300,31.

Compusul posedă activitate antituberculoasă la nivelul remediului cunoscut Rimfampicina.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Rangappa S. Keri, Siddappa A. Patil, Srinivasa, Budagumpi, Bhari Mallanna Nagaraja. Triazole: A Promising Antitubercular Agent. *Chem Biol Drug Des* 2015, 86, 410-423
2. Pawan Kumar Mishra, Jaya Dwivedi, Rajani Chauhan. Triazoles as potential antitubercular agent: a review. *Journal of Advanced Scientific Research*, 2016, 7(1), 9-13.
3. Funaki Y. et al. Structure-activity relationships of vinyl triazole fungicides. *J. Pesticide Sci.*, 1984, 9, 229-236
4. US 4243405 A 1981.01.06
Description: column 6
5. CN 102351803 A 2012.02.15 (SUZHOU CHENGHE PHARMACEUTICAL & CHEMICAL CO LTD)
Description (Espacenet translation in english)
6. CA 1168248 A1984-05-29 (Bayer AG)
Description: pag. 14-15; pag. 30 lines 14-22; pag. 33 lines 23-26; pag. 34 lines 1-7; pag. 36 lines 1-10;
7. GB 1464224 A 1977-02-09 (BAYER AG)
Description: pag. 2, lines 18-26; pag. 4, lines 60-65 and pag. 5, lines 1-15; pag. 13, example 2; pag. 16, Example No.19; Claims 6

(57) Revendicări:

Procedeu de obținere a 3,3-dimetil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onei (**1**), care include fierberea timp de 8...15 minute a unei soluții de 1*H*-1,2,4-triazol (1 parte) în acetona, care conține K₂CO₃ (1,09 părți), după care se adaugă treptat o soluție de 1-clor-3,3-dimetil-2-butan-2-onă (1 parte) în

acetonă, părțile fiind molare, amestecul reactant se fierbe timp de 5...7 ore, se separă soluția acetonică de precipitatul format, se distilează acetona, reziduiul obținut se extrage cu hexan la fierbere, din care la răcire se sedimentează produsul pur **1**.

Șef Direcție Brevete:

IUSTIN Viorel

Șef adjunct Direcție Brevete :

GUȘAN Ala

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

LOZOVANU Maria

