



MD 4505 C1 2018.03.31

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4505** (13) **C1**  
(51) Int.Cl: *C07D 249/08* (2006.01)  
*C07C 49/04* (2006.01)  
*A61K 31/4196* (2006.01)  
*A61P 31/06* (2006.01)

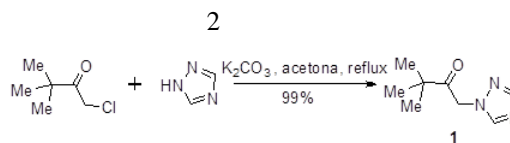
**(12) BREVET DE INVENȚIE**

<p>(21) Nr. depozit: a 2016 0146 (22) Data depozit: 2016.12.21</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.08.31, BOPI nr. 8/2017</p>
<p>(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</p>	

**(54) Procedeu de sinteză a 3,3-dimetil-1-(1*H*-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-(1*H*-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/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, conform schemei:



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

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

Revendicări: 1

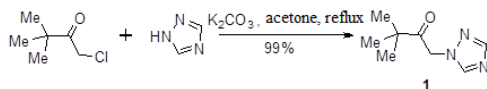
MD 4505 C1 2018.03.31

**(54) Process for the synthesis of 3,3-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-one****(57) Abstract:**

1

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/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> system, according to the scheme:



2

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

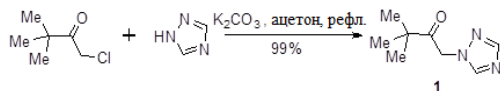
Claims: 1

**(54) Способ синтеза 3,3-диметил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-она****(57) Реферат:**

1

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 противотуберкулёзной или фунгицидной активностью.

Сущность изобретения состоит в алкилировании 1,2,4-триазола 1-хлор-3,3-диметил-2-бутан-2-она в системе ацетон/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> согласно схеме:



2

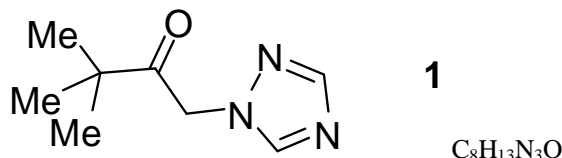
Реакционную смесь кипятят 5...7 часов, отделяют ацетоновый раствор от образовавшегося осадка, отгоняют ацетон, остаток экстрагируют гексаном при кипении, из которого при охлаждении выпадает чистый продукт 1.

Реакция проходит в одну стадию, за более короткое время и с более 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-unei **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 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 mediu etanolic în prezența etoxidului de sodiu [4].

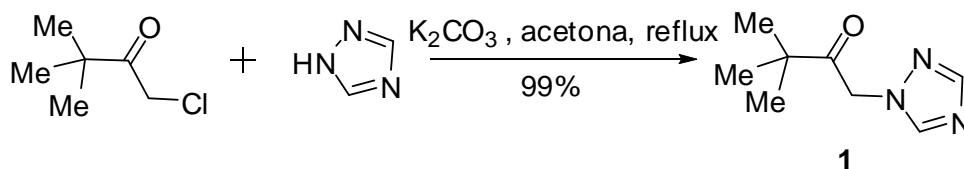
Alt procedeu de obținere a triazolilcetonei **1** constă în alchilarea triazolului cu clorură de pinacolină și necesită preventiv pregătirea soluției de metoxid de sodiu [5].

Ambele procedee necesită preventiv pregătirea soluției de metoxid ori etoxid de sodiu, totodată în ambele procedee se folosește sodiu metalic. 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 procedeelor 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 procedeelor 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-unei din 1-clor-3,3-dimetil-2-butan, conform schemei:



Procedeul de obținere a 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-unei include fierberea timp de 8...15 min a unei soluții de 1H-1,2,4-triazol (1 parte) în acetonă, care conține K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,09 părți), după care se adaugă treptat o soluție de 1-clor-3,3-dimetil-2-butan (1 parte) în acetonă, părțile fiind 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 izolarea ei efectivă din amestecul reactant se poate face cu hexan la fierbere, acest factor a contribuit la obținerea compusului **1** cu un randament foarte înalt și cu o puritate suficientă. Ca rezultat compusul **1** nu necesită o purificare suplimentară.

5 Utilizarea anume a clorpinacolinei în calitate de halogenetonă inițială, efectuarea reacției de alchilare în sistemul acetonă/carbonat de potasiu și utilizarea hexanului la izolarea produsului final sunt factori esențiali pentru a atinge randamentul de 99%, totodată durata reacției fiind de două ori mai scurtă, comparativ cu procedeul din stadiul tehnicii.

10 **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) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, amestecul se fierbe timp de 10 min, ulterior se adaugă cu picătura soluția alcătuită din 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).  
15 Precipitatul format se filtrează, spălându-se minuțios, pe filtru, cu acetonă. Soluția acetonică se distilează, reziduul 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**.

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

20 **Structura compusului** a fost confirmată pe baza analizei elementelor și datelor spectrale: C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O, 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<sup>-1</sup>): 680,3; 742,2; 883,4; 1020,3; 1034,7; 1135,9; 1210,2; 1275,3; 1363,8; 1470,7; 1508,4; 1595,2; 1719,9; 2948,7;  
25 2977,5; 3114,9.

**Spectrul RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, J/Hz): 1,24 (s, 9H, Bu), 5,16 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7,91 (s, 1H, triazol), 8,1 (s, 1H, triazol).

**Spectrul RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 206,25, 151,69, 144,74, 53,17, 43,49, 26,05.

30

**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 fungică.

35 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 (0,01 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 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Solventul se distilează, iar reziduul  
45 se recristalizează din etanol.

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

**Structura compusului** este confirmată pe baza analizei elementelor și datelor spectrale: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, M=300,31.

50 Compusul posedă activitate antituberculoasă la nivelul remediei cunoscut Rifampicina.

**(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 min a unei soluții de 1*H*-1,2,4-triazol (1 parte) în acetonă, care conține K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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, reziduul obținut se extrage cu hexan la fierbere, din care la răcire se sedimentează produsul pur **1**.