

(19)



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM



(11) CH 685997 A5

(51) Int. Cl.⁶: C 07 D 235/24
C 07 D 413/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(21) Gesuchsnummer:	2346/93	(73) Inhaber:	Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt (DE)
(22) Anmeldungsdatum:	05.08.1993		
(30) Priorität(en):	08.08.1992 DE 4226320	(72) Erfinder:	Autze, Volker, Dr., Frankfurt a.M. (DE) Mees, Bernhard, Dr., Eppstein/Taunus (DE)
(24) Patent erteilt:	30.11.1995		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	30.11.1995	(74) Vertreter:	Schaad, Balass & Partner AG, Zürich

(54) **Verfahren zur Herstellung von 2-carboxylsubstituierten Benzimidazolen und 2-(2'-Benzoxazolyl)-benzimidazolen.**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-carboxylsubstituierten Benzimidazolen und 2-(2'-Benzoxazolyl)-benzimidazolen durch Umsetzung von gegebenenfalls substituierten 1,2-Diaminobenzolen mit Oxalsäurederivaten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass Oxalsäurediester eingesetzt werden und die Umsetzung in Gegenwart von primären Aminen erfolgt.



Beschreibung

Üblicherweise werden 2-carboxylsubstituierte Benzimidazole durch Umsetzung von 1,2-Diaminobenzolen mit Carbonsäuren bzw. Carbonsäurederivaten, gegebenenfalls unter Zusatz eines sauren Katalysators, hergestellt.

Im Falle von symmetrischen Oxalsäurederivaten, wie Oxalsäure und Oxalsäurediethylester, lässt sich das Standardverfahren nicht auf die Herstellung von 2-carboxylsubstituierten Benzimidazolen übertragen: Oxalsäure bildet bei der Umsetzung mit 1,2-Diaminobenzol, 2,2'-Bisbenzimidazol und Fluoflavin [Liebigs Ann. Chem. 616, 87 (1958)] während Oxalsäurediethylester zu 2,3-Dihydroxychinoxalin reagiert [Ber. 29, 2640 (1896)].

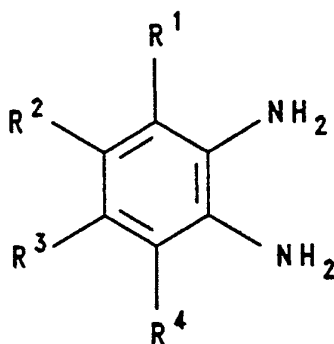
Aus US-A 3 661 925 und US-A 3 740 413 ist die Herstellung von 2-carboxylsubstituierten Benzimidazolen durch Umsetzung von 1,2-Diaminobenzolen mit 2,2-Diacetoxy-essigsäureamiden bekannt.

Die FR-PS 1 517 719 beschreibt die Umsetzung von 1,2-Diaminobenzolen mit 2-substituierten Oxalsäureamidestern zu 2-carboxamidsubstituierten Benzimidazolen.

Trotz der Verfahren des Standes der Technik besteht weiterhin der Wunsch nach einem Verfahren, das es gestattet, 2-carboxylsubstituierte Benzimidazole und 2-(2-Benzoxazolyl)-benzimidazole aus einfachen Ausgangsverbindungen auf einfache Art und Weise und in hohen Ausbeuten und Reinheiten herzustellen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-carboxylsubstituierten Benzimidazolen und 2-(2-Benzoxazolyl)-benzimidazolen durch Umsetzung von gegebenenfalls substituierten 1,2-Diaminobenzolen mit Oxalsäurederivaten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass Oxalsäurediester eingesetzt werden und die Umsetzung in Gegenwart von primären Aminen erfolgt.

Als Ausgangsstoffe werden die aus dem Stand der Technik bekannten 1,2-Diaminobenzole eingesetzt. Bevorzugt werden 1,2-Diaminobenzole der Formel I



eingesetzt, worin die Reste R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, eine Hydroxylgruppe, Sulfonsäuregruppe, Nitrogruppe, Carboxylgruppe oder Carbonsäureamidgruppe darstellen. Weitere geeignete Reste sind C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkenyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Phenoxy, Acylamino, C₁-C₁₂-Phenylalkyl, C₁-C₁₂-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, C₁-C₁₂-Carboxyalkyl, C₁-C₁₂-Carbonsäureamidalkyl und Sulfonsäureester, wobei die genannten Reste substituiert sein können.

Als Ausgangsstoffe eignen sich ausserdem 1,2-Diaminobenzole der Formel I, in denen zwei benachbarte Reste R¹, R² oder R², R³ oder R³, R⁴ einen gegebenenfalls substituierten, ankondensierten cycloaliphatischen, insbesondere 5- bis 6-gliedrigen Kohlenwasserstoffring oder einen ein- oder mehrkernigen aromatischen Kohlenwasserstoffring, wie Benzol oder Naphthalin, bilden.

Als weitere Ausgangsstoffe dienen die aus dem Stand der Technik bekannten aliphatischen, cycloaliphatischen und aromatischen, monosubstituierten Amine.

Die Amine lassen sich durch die Formel II



darstellen, wobei die Bedeutung des Restes R⁵ weit gefasst ist und gegebenenfalls substituierte aliphatische und cycloaliphatische Kohlenwasserstoffreste, die auch teilweise ungesättigt sein können sowie ein- und mehrkernige aromatische Kohlenwasserstoffreste beinhaltet.

Besonders geeignete Amine der Formel II sind C₁-C₁₂-Alkylamine, bevorzugt Butylamin und hydroxy-substituierte C₁-C₁₂-Alkylamine, bevorzugt 2-Aminoethanol sowie gegebenenfalls substituierte aromatische Amine, wie Aminobenzol, 2-Aminophenol und 2-Amino-5-methoxyphenol.

Die Reste R⁵ können substituiert sein durch C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkenyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Phenoxy, Acylamino, C₁-C₁₂-Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, C₁-C₁₂-Carboxyalkyl, C₁-C₁₂-Carbonsäureamidalkyl, Sulfonsäureester, Halogen, bevorzugt Chlor und Brom, Nitrogruppe, Hydroxylgruppe, Carboxylgruppe und Sulfonsäuregruppe.

Als Oxalsäurediester finden bevorzugt C₁–C₆-Oxalsäuredialkylester, besonders bevorzugt Oxalsäurediethylester und Oxalsäurediarylester, besonders bevorzugt Oxalsäurediphenylester, Verwendung. Bevorzugt werden die symmetrisch substituierten Oxalsäurediester eingesetzt. Die Oxalsäurediester können als Einzelkomponente oder als Mischung eingesetzt werden.

Üblicherweise wird die Umsetzung in einem geeigneten inerten Lösungsmittel oder Suspensionsmittel durchgeführt. Zu den geeigneten inerten Lösungs- oder Suspensionsmitteln zählen polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Nitrobenzol; weitere geeignete Lösungsmittel sind hydrierte, alkylierte oder chlorierte aromatische Lösungsmittel, wie Tetralin, Xylol, Toluol, Chlorbenzol, Trichlorbenzol oder Mischungen dieser Lösungsmittel. Ebenfalls geeignet sind ein- oder mehrwertige Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Ethylenglykol, Propylenglykol oder Diethylenglykol sowie deren Mischungen. Die Menge an Lösungs- bzw. Suspensionsmittel ist nicht kritisch und entspricht üblicherweise den Gewichtsanteilen an eingesetztem 1,2-Diaminobenzol und primärem Amin.

Bei dem erfindungsgemässen Verfahren werden 1,2-Diaminobenzole mit Oxalsäurediester und einem primären Amin, gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, bei erhöhter Temperatur umgesetzt und der erhaltene Reaktionsansatz, falls erforderlich, anschliessend aufgearbeitet. Dabei wird bevorzugt folgendermassen verfahren:

Der Oxalsäurediester, gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel gelöst, wird vorgelegt und bei einer Temperatur zwischen 0 und 185°C, bevorzugt 10 bis 150°C, besonders bevorzugt 20 bis 130°C, werden die Ausgangsstoffe 1,2-Diaminobenzol und primäres Amin zugegeben. Als Lösungsmittel für den Oxalsäurediester eignen sich die vorstehend genannten Lösungsmittel als Einzelkomponente oder in Mischung, sofern sie mit den Ausgangsstoffen sowie den Produkten nicht reagieren.

Die Reihenfolge der Zugabe ist nicht wesentlich. Die Zugabe kann gleichzeitig oder getrennt erfolgen, portionsweise oder kontinuierlich. Das molare Verhältnis von Oxalsäurediester zu primärem Amin zu 1,2-Diaminobenzol beträgt 1–5:0,8–10:1, bevorzugt 1,1–3:1,0–4,0:1, besonders bevorzugt 1,2–1,4:1,2–2,0:1.

Nach einer Reaktionszeit von 0,1 bis 24 h, bevorzugt 1 bis 18, besonders 2 bis 12 h, und einer Reaktionstemperatur von 100 bis 300°C, bevorzugt 120 bis 260°C, besonders bevorzugt 160 bis 200°C, ist die Umsetzung beendet und der Reaktionsansatz wird, falls erforderlich, wie nachfolgend beschrieben aufgearbeitet.

Bei der Herstellung von Benzimidazol-2-carbonsäureamiden wird bei der Aufarbeitung der Reaktionsansatz wahlweise mit Wasser, verdünnter wässriger Natronlauge, bevorzugt 5–15gew.-%ig, oder einem organischen Lösungsmittel, wie vorstehend genannt, versetzt. Dabei fällt das gewünschte Produkt in ziemlich reiner Form an und kann ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

Bei der Herstellung von Benzimidazol-2-carbonsäuren wird der erhaltene Reaktionsansatz mit einer Lösung von 1 bis 10 Mol, bevorzugt 2 bis 6 Mol, besonders bevorzugt 3 bis 5 Mol NaOH in Wasser, bezogen auf die Menge an primärem Amin, zugegeben und in einem Autoklaven bei erhöhtem Druck, bevorzugt 5 bis 15 bar, auf eine Temperatur von 120 bis 250°C, bevorzugt 140 bis 220°C, besonders bevorzugt 160 bis 200°C, erhitzt. Nach dem Erhitzen wird der Reaktionsansatz bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 60°C, bevorzugt 5 bis 40°C, besonders bevorzugt 10 bis 30°C, mit einer organischen oder anorganischen Säure, wie Essigsäure, Ameisensäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, auf einen pH-Wert von 4 bis 6 eingestellt und das ausfallende Produkt durch Filtration isoliert.

Bei der Herstellung von 2-(2-Benzoxazolyl)-benzimidazolen wird im Anschluss an die Umsetzung der Ausgangsverbindungen 1,2-Diaminobenzol und primärem Amin mit dem Oxalsäurediester, gegebenenfalls eine Lewisäure, wie p-Toluolsulfonsäure, Borsäure oder Zinkchlorid, als Cyclisierungsmittel zugegeben. Üblicherweise fällt das Produkt als Niederschlag an und kann durch einfache Filtration erhalten werden.

Die hergestellten 2-substituierten Benzimidazole finden als Zwischenprodukte für Arzneistoffe, Fungizide, Farbstoffe und optische Aufheller für natürliche, synthetische und halbsynthetische Fasern Verwendung. Anhand der nachfolgenden Beispiele wird die Erfindung näher erläutert:

Beispiel 1

N-Butyl-1H-benzimidazol-2-carboxamid

Zu einer Suspension von 55 g (0,376 Mol) Oxalsäurediethylester und 32,5 g (0,300 Mol) 1,2-Diaminobenzol in 30 ml Methanol werden innerhalb 40 Minuten 30 g (0,410 Mol) n-Butylamin zugetropft, wobei die Innentemperatur auf 40°C ansteigt. Anschliessend wird 4 Stunden mit aufgesetzter Destillationsbrücke auf 160°C erhitzt, bis mittels Dünnschichtchromatographie kein 1,2-Diaminobenzol mehr nachzuweisen ist. Nach Abkühlen auf 140°C lässt man rasch 215 g Wasser zulaufen, erhitzt noch 15 Minuten unter Rückfluss, lässt den Reaktionsansatz abkühlen und saugt das Produkt bei Raumtemperatur ab. Man erhält 65 g (100%) eines schwach gelben Pulvers, das laut ¹H-NMR-Analyse 68 Gew.-% N-Butyl-1H-benzimidazol-2-carboxamid enthält.

Beispiel 2

N-(2'-Hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid

5 Zu 55 g (0,376 Mol) Oxalsäurediethylester werden 25 g (0,409 Mol) Ethanolamin zugegeben, wobei die Innentemperatur auf 60°C ansteigt. Nach Zugabe von 32,5 g (0,300 Mol) 1,2-Diamino-benzol erhitzt man 2,5 Stunden mit aufgesetzter Destillationsbrücke auf 175°C, bis mittels Dünnschichtchromatographie kein 1,2-Diaminobenzol mehr nachzuweisen ist.

10 Bei 120°C lässt man rasch 200 g Wasser, in dem 9 g NaOH gelöst sind, zulaufen, lässt noch 15 Minuten unter Rückfluss kochen und saugt nach dem Abkühlen das ausgefallene Produkt bei 5°C ab. Man erhält 37 g (60%) N-(2'-Hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-2-carboxamid vom Smp. 200–203°C, das für präparative Zwecke hinreichend rein ist.

Beispiel 3

15 N-Phenyl-1H-benzimidazol-2-carboxamid

55 g (0,376 Mol) Oxalsäurediethylester und 39 g (0,419 Mol) Aminobenzol werden 3 Stunden mit aufgesetzter Destillationsbrücke zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 32,5 g (0,300 Mol) 1,2-Diaminobenzol und 300 ml Tetrahydronaphthalin erhitzt man 5 Stunden auf 200°C, bis mittels Dünnschichtchromatographie kein 1,2-Diaminobenzol mehr nachzuweisen ist. Nach Absaugen bei Raumtemperatur und Trocknen im Vakuum erhält man 62 g (87%) N-Phenyl-1H-benzimidazol-2-carboxamid.

Beispiel 4

25 N-Butyl-5-carboxymethyl-1H-benzimidazol-2-carboxamid

30 Zu einer Lösung von 55 g (0,376 Mol) Oxalsäurediethylester in 30 ml Methanol werden innerhalb 2 Stunden 30 g (0,410 Mol) n-Butylamin zugetropft. Anschliessend setzt man 50 g (0,301 Mol) 3,4-Diaminobenzoessäuremethylester zu und erhitzt mit aufgesetzter Destillationsbrücke 9 Stunden auf 170°C, bis mittels Dünnschichtchromatographie kein 3,4-Diaminobenzoessäuremethylester mehr nachzuweisen ist.

35 Bei 140°C lässt man rasch 200 g Wasser zulaufen, erhitzt noch 15 Minuten unter Rückfluss, saugt das Produkt bei Raumtemperatur ab und trocknet im Vakuum. Man erhält 78 g (94%) eines gelblichen Pulvers, das laut ¹H-NMR-Analyse 76 Gew.-% N-Butyl-5-carboxymethyl-1H-benzimidazol-2-carboxamid enthält.

Beispiel 5

40 N-Butyl-5-nitro-1H-benzimidazol-2-carboxamid

45 Eine Suspension von 55 g (0,376 Mol) Oxalsäurediethylester, 30 g (0,410 Mol) n-Butylamin und 46,5 g (0,304 Mol) 1,2-Diamino-4-nitro-benzol in 60 ml Toluol werden innerhalb 2 Stunden mit aufgesetzter Destillationsbrücke auf 160°C erhitzt und 6 Stunden bei dieser Temperatur belassen, bis mittels Dünnschichtchromatographie kein 1,2-Diamino-4-nitrobenzol mehr nachzuweisen ist.

Bei 150°C lässt man rasch 200 g Wasser zulaufen, erhitzt noch 15 Minuten unter Rückfluss, saugt das Produkt bei Raumtemperatur ab und trocknet im Vakuum. Man erhält 79 g (99%) rotbraunen Produktes, das laut ¹H-NMR-Analyse 73 Gew.-% N-Butyl-5-nitro-1H-benzimidazol-2-carboxamid enthält.

50 Beispiel 6

Benzimidazol-2-carbonsäure

55 Zu einer Lösung von 257 g (1,76 Mol) Oxalsäurediethylester in 100 g Methanol werden 141 g (1,93 Mol) n-Butylamin und 151 g (1,40 Mol) 1,2-Diaminobenzol gegeben. Anschliessend erhitzt man mit aufgesetzter Destillationsbrücke auf 160°C und hält noch 3,5 Stunden bei dieser Temperatur. Nach Abkühlen auf 140°C werden rasch 220 g (5,5 Mol) Natriumhydroxyd, gelöst in 1,1 Liter Wasser, zugegeben und das Reaktionsgemisch in einen Autoklaven überführt. Bei einer Temperatur von 180°C und einem Druck von 7–13 bar wird 12 Stunden hydrolisiert, bei Raumtemperatur mit Eisessig auf pH 4,5 gestellt, abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Man erhält 201 g (88%) Benzimidazol-2-carbonsäure vom Smp. 157°C.

65

Beispiel 7

2-(6'-Methoxy-benzoxazol-2'-yl)-benzimidazol

- 5 108 g (0,739 Mol) Oxalsäurediethylester und 42 g (0,302 Mol) 2-Amino-5-methoxyphenol werden 3 Stunden mit aufgesetzter Destillationsbrücke auf 130°C erhitzt. Man gibt 150 ml Tetrahydronaphthalin zu, destilliert den überschüssigen Oxalsäurediethylester ab, versetzt mit 33 g (0,305 Mol) 1,2-Diaminobenzol sowie 0,5 g p-Toluolsulfonsäure und erhitzt 8 Stunden auf 200°C. Nach Erkalten des Reaktionsgemisches wird abgesaugt, mit Toluol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 72 g (90%)
 10 eines dunkelgrünen Produktes, das nach ¹H-NMR-Spektroskopie ca. 68%ig an 2-(6'-Methoxy-benzoxazol-2'-yl)-benzimidazol ist.

Patentansprüche

- 15 1. Verfahren zur Herstellung von 2-carboxylsubstituierten Benzimidazolen und 2-(2'-Benzoxazolyl)-benzimidazolen durch Umsetzung von gegebenenfalls substituierten 1,2-Diaminobenzolen mit Oxalsäurerivaten, dadurch gekennzeichnet, dass Oxalsäurediester eingesetzt werden und die Umsetzung in Gegenwart von primären Aminen erfolgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Oxalsäuredialkylester, bevorzugt Oxalsäure-C₁-C₆-dialkylester, besonders bevorzugt Oxalsäurediethylester oder Oxalsäurediarylester, besonders bevorzugt Oxalsäurediphenylester eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass C₁-C₁₂-Alkylamine und/oder gegebenenfalls substituierte aromatische Amine eingesetzt werden.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in
 25 Gegenwart eines inerten Lösungs- oder Suspensionsmittels erfolgt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Oxalsäurediester, gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel gelöst, vorgelegt wird und bei einer Temperatur zwischen 0 und 185°C, bevorzugt 10 bis 150°C, besonders bevorzugt 20 bis 130°C, 1,2-Diaminobenzol und primäres Amin zugegeben werden.
- 30 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei einer Reaktionstemperatur zwischen 100 und 300°C, bevorzugt 120 bis 260°C, besonders bevorzugt 140 bis 200°C erfolgt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis von Oxalsäurediester zu primärem Amin zu 1,2-Diaminobenzol 1-5:0,8-10:1, bevorzugt 1,1-3:1,0-4,0:1, besonders bevorzugt 1,2-1,4:1,2-2,0:1 beträgt.
- 35 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass nach der Umsetzung der Reaktionsansatz aufgearbeitet wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Reaktionsansatz wahlweise mit Wasser, verdünnter wässriger Natronlauge, bevorzugt 5-15gew.-%ig, oder einem organischen Lösungsmittel versetzt wird, so dass Benzimidazol-2-carbonsäureamide erhalten werden.
- 40 10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Reaktionsansatz mit einer Lösung von 1 bis 10 Mol, bevorzugt 2 bis 6 Mol, besonders bevorzugt 3 bis 5 Mol NaOH in Wasser, bezogen auf die Menge an primärem Amin, versetzt wird und in einem Autoklaven bei erhöhtem Druck, bevorzugt 5 bis 15 bar, auf eine Temperatur von 120 bis 250°C, bevorzugt 140 bis 220°C, besonders bevorzugt 160 bis 200°C, erhitzt wird und nach dem Erhitzen bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 60°C, bevorzugt 5 bis 40°C, besonders bevorzugt 10 bis 30°C, mit einer organischen oder anorganischen Säure auf einen pH-Wert von 4 bis 6 eingestellt wird, so dass Benzimidazol-2-carbonsäuren erhalten werden.
- 45 11. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Reaktionsansatz mit einer Lewis-säure versetzt wird, so dass 2-(2'-Benzoxazolyl)-benzimidazole erhalten werden.
- 50

55

60

65