



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 19.02.71 (P. 146351)

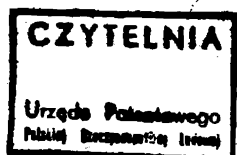
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 49/36

Int. Cl.²
C07D 233/54



Twórcy wynalazku: Andrzej Żmójdzin, Edmund Utecht, Krzysztof
Florczak, Ludwik Harwaziński, Władysław
Stelmachowski

Uprawniony z patentu: Zakłady Chemiczne „Asepta”, Spółdzielnia
Pracy, Pobiedziska (Polska)

Sposób wytwarzania 2-metylo-5-nitroimidazolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 2-metylo-5-nitroimidazolu przez nitrowanie za pomocą mieszaniny nitracyjnej składającej się z kwasu azotowego i kwasu siarkowego.

Stan techniki. 2-metylo-5-nitroimidazol jest półproduktem stosowanym do wytwarzania niektórych leków. Otrzymuje się go przez nitrowanie 2-metyloimidazolu. Reakcja ta jest trudna do przeprowadzenia, z uwagi na trwałość pierścienia imidazolowego. Trzeba więc stosować bardzo ostre warunki nitrowania, a przede wszystkim wysokie stężenie mieszaniny nitracyjnej.

Istnieje wiele opisanych w literaturze metod prowadzenia tego procesu. We wszystkich tych metodach stosuje się do nitrowania kwas azotowy i siarkowy lub ich mieszaninę. Najczęściej najpierw wytwarza się azotan lub siarczan 2-metyloimidazolu przez rozpuszczenie 2-metyloimidazolu w tych kwasach, a następnie dopiero poddaje się ten azotan lub siarczan nitrowaniu, stosując stechiometryczny nadmiar, zarówno kwasu azotowego, jak i siarkowego, co jest konieczne dla osiągnięcia zadawanej wydajności. W znanych metodach nitrowanie 2-metyloimidazolu prowadzi się przy użyciu stężonego kwasu azotowego o gęstości 1,38–1,40 i stężonego kwasu siarkowego o gęstości 1,84, użytych w nadmiarze stechiometrycznym w stosunku do 2-metyloimidazolu. Z mieszaniny ponitracyjnej wydziela się 2-metylo-5-nitroimidazol przez jej zobojętnienie do pH 5–9, najkorzystniej pH 6.

2

Wada tych znanych metod jest niska osiągana w nich wydajność produktu. Wydajność ta wynosi około 40–50% wydajności teoretycznej (Cosar i współpracownicy Chem. Abstr. Tom 66 2512 (1967). Nieco wyższe wydajności — około 60% — można uzyskać, jeżeli reakcji poddaje się bardzo małe ilości reagentów i reakcję nitrowania prowadzi się w warunkach przypominających mikrowybuchy. Tego rodzaju metody nie nadają się jednak zupełnie do celów przemysłowych. (Pyman, J. Chem. Soc. 97 115) Novikow i współpracownicy, Chem. Abstr. Tom 73 66491, (1970).

Stosowany do nitrowania 2-metyloimidazol wytwarza się obecnie najczęściej przez kondensację glioksalu z acetaldehydem i amoniakiem. Reakcję tę prowadzi się w środowisku wodnym. Sposób ten opisany jest między innymi w polskim opisie patentowym 58122, w myśl którego kondensacji z acetaldehydem i amoniakiem poddaje się surowy nieoczyszczony roztwór glioksalu. W wyniku kondensacji otrzymuje się mieszaninę poreakcyjną, zawierającą tylko około 8% wagowych 2-metyloimidazolu, a resztę stanowi wiele innych związków organicznych oraz woda. Chcąc otrzymać 2-metylo-5-nitroimidazol nie można tego rodzaju zanieczyszczzonego surowca poddawać nitrowaniu. Uprzednio należy wyodrębnić 2-metyloimidazol w formie oczyszczonej.

Dla wyodrębnienia 2-metyloimidazolu z roztworu pokondensacyjnego stosuje się destylację. Należy przy tym najpierw oddestylować wodę a następ-

nie stosować destylację próżniową w wysokiej temperaturze, która następcza bardzo wiele trudności technicznych z uwagi na pienienie oraz zesmalanie mieszaniny w naczyniu destylacyjnym. Aby ominąć trudności związane z destylacją próżniową 2-metyloimidazolu, zastosowano według polskiego opisu patentowego Nr 58122 destylację rozkładową, którą prowadzi się przy ciśnieniu atmosferycznym, lecz w czasie której część 2-metyloimidazolu ulega zniszczeniu.

W celu ominięcia wyżej opisanych trudności związanych z destylacją 2-metyloimidazolu z roztworów pokondensacyjnych zaproponowano metodę polegającą na wytrącaniu z roztworu pokondensacyjnego 2-metyloimidazolu w postaci związku kompleksowego z cynkiem. Związek ten ma przybliżony wzór $Zn/OH/2,3C_4H_6N_2$ i wytrąca się w postaci osadu, jeżeli wodny roztwór pokondensacyjny zawierający 2-metyloimidazol traktuje się wodorotlenkiem cynku. Osad ten oddziela się od roztworu, a 2-metyloimidazol można z niego wydzielć działając nań siarkowodorem. Powyższego związku kompleksowego 2-metyloimidazolu z cynkiem nie stosowano dotąd do nitrowania, w celu uzyskania 2-metylo-5-nitroimidazolu.

Istota wynalazku. Według wynalazku do wytwarzania 2-metylo-5-nitroimidazolu stosuje się bezpośrednio związek kompleksowy wodorotlenku cynku z 2-metyloimidazolem, bez uprzedniego wydzielania 2-metyloimidazolu z tego związku. Okazało się bowiem, że można związek ten rozpuścić w mieszaninie nitrującej lub kwasie siarkowym, przy czym uzyskuje się roztwór siarczanu i ewentualnie azotanu 2-metyloimidazolu, a cynk wytrąca się prawie całkowicie w postaci siarczanu cynkowego, który nieoczekiwanie okazał się bardzo trudno rozpuszczalny w roztworach zawierających stężony kwas siarkowy i ewentualnie azotowy. Osad ten nie przeszkadza w procesie nitrowania 2-metyloimidazolu, a więc może być oddzielony od roztworu bądź to przed, bądź też po nitracji tego związku. Fakt, że siarczan cynkowy jest trudnorozpuszczalny (rozpuszcza się tylko w śladowych ilościach) w roztworach wodnych, zawierających kwas siarkowy i azotowy jest zaskakujący, gdyż sól ta jest bardzo łatwo rozpuszczalna w wodzie. Mała rozpuszczalność siarczanu cynkowego w mieszaninie nitrującej, pozwala na oddzielenie go od roztworu poreakcyjnego przed zubożeniem tego roztworu, mającym na celu wydzielenie 2-metylo-5-nitroimidazolu.

Jeżeli zamierza się uzyskać czysty produkt, to oddzielenie siarczanu cynkowego winno być przeprowadzone przed zubożeniem roztworu ponitracyjnego. W przeciwnym przypadku bowiem, przy zubożeniu mieszaniny reakcyjnej wytrąca się przy pH około 6 wodorotlenek cynkowy. To wytrącanie następuje więc równocześnie ze strącaniem 2-metylo-5-nitroimidazolu, a więc uzyskuje się w takim przypadku produkt zanieczyszczony cynkiem.

Sposób według wynalazku wykazuje w stosunku do procesów dotychczas znanych jeszcze tę zaletę, że w czasie nitrowania nie występuje praktycznie zagrożenie powstania wybuchu. Egzotermiczna reakcja zubożniania wodorotlenku cynku kwasem, powoduje natychmiastowe wstępne nagrzania mie-

szaniny reakcyjnej, a w obecności kwasu azotowego następuje natychmiastowe zainicjowanie nitrowania, które przebiega w tym przypadku łagodnie, w odróżnieniu od znanych metod, w których zainicjowanie nitrowania trwało niekiedy długo, a następnie następował gwałtowny wzrost temperatury, połączony z wyrzuceniem roztworu reagującego z naczynia. Ponadto w przypadku nitrowania cynkowego kompleksu 2-metyloimidazolu, reagujący roztwór jest obciążony przez znaczną ilość obojętnych związków, co dodatkowo utrudnia wystąpienie gwałtownych zmian temperatury, a więc dodatkowo zabezpiecza przed wybuchem.

Sposób według wynalazku korzystnie jest prowadzić w ten sposób, że najpierw zadaje się związek kompleksowy 2-metyloimidazolu kwasem siarkowym, po czym dodając stopniowo, kwas azotowy podnosi się temperaturę co najmniej do 80°C, a korzystnie do 100—120°C. Uzyskuje się wtedy większą wydajność produktu w porównaniu z traktowaniem związku kompleksowego mieszaniną kwasu azotowego i siarkowego.

Podobne wyższe wydajności można też osiągnąć, jeżeli związek kompleksowy 2-metyloimidazolu z cynkiem najpierw traktuje się kwasem azotowym, a następnie zadaje się uzyskaną mieszaninę stopniowo kwasem siarkowym, podnosząc temperaturę do ponad 80°C, a zwłaszcza 100—120°C. W obu wyżej wymienionych przypadkach końcowe doreagowanie mieszaniny prowadzi się w temperaturze do 130°C.

W trakcie procesu nitrowania wydzielają się z mieszaniny reakcyjnej duże ilości tlenków azotu. Okazało się, że korzystnie jest jeżeli nitrowanie prowadzi się pod chłodnicą zwrotną, dzięki czemu wydzielające się składniki lotne zawracane są do środowiska reakcyjnego, co przyczynia się do wzrostu wydajności 2-metylo-5-nitroimidazolu.

Końcowe doreagowanie mieszaniny w temperaturze do 130°C prowadzi się bez chłodnicy zwrotnej, dzięki czemu uzyskuje się jej zateżnienie ułatwiające następnie wydzielenie produktu.

W sposobie według wynalazku można stosować do nitrowania kwas azotowy o gęstości wyższej od 1,42 g/cm³. W tym przypadku można przy nitrowaniu stosować mniejsze ilości kwasu siarkowego. Jeżeli zastosuje się najbardziej stężony kwas azotowy (gęstość około 1,50—1,52 g/cm³) to ilość kwasu siarkowego stosowanego w mieszaninie nitrującej można zmniejszyć o połowę w porównaniu z mieszaniną, w której stosuje się kwas azotowy o gęstości 1,40 g/cm³.

W przypadku stosowania wysokostężonego kwasu azotowego do nitrowania 2-metyloimidazolu, szczególnie ważne jest stosowanie chłodnicy zwrotnej, podczas intensywnie przebiegającej reakcji, gdyż ten wysokostężony kwas ma niską temperaturę wrzenia. Doreagowanie roztworu prowadzi się po odłączeniu chłodnicy zwrotnej, w celu zateżenia mieszaniny poreakcyjnej.

Sposób według wynalazku objaśniają bliżej, niżej podane przykłady realizacji.

Przykład I: Do 300 g kwasu siarkowego 1,84 wsypano stopniowo, przy chłodzeniu i mieszaniu, tak żeby nie przekroczyć temperatury 40°C, 100 g

związku kompleksowego wodorotlenku cynku z 2-metyloimidazolem o przybliżonym wzorze $\text{Zn}/\text{OH}/\frac{1}{2} \cdot 3\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2$, i następnie mieszano jeszcze przez 10 minut (mieszanina A).

Do 290 g kwasu azotowego 1,40 dodano 100 g kwasu siarkowego 1,84 (mieszanina B). Mieszaninę B podgrzano do 110°C i w tej temperaturze wkropiono stopniowo mieszaninę A, w ciągu około 4 godzin. Po dodaniu całości mieszano i ogrzewano jeszcze przez 2 godziny w 120°C, następnie ostudzono do 25°C. Mieszaninę poreakcyjną wlało do 500 ml zimnej wody i następnie, przy chłodzeniu i mieszaniu zneutralizowano amoniakiem do pH 6,5. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 59 g produktu, stanowiącego 2-metylo-5-nitroimidazol, zanieczyszczony około 11% ZnO.

Przykład II. Roztwór poreakcyjny otrzymany jak w przykładzie 1, po ostudzeniu przesączono na sączku ze szkła porowatego, przemywając biały, bardzo drobny mulisty osad siarczanu cynku kilkunastu mililitrami około 70% kwasu siarkowego. Z przesączu wytrącono 47,2 g 2-metylo-5-nitroimidazolu, w zasadzie nie zawierającego zanieczyszczeń.

Przykład III: 50 g związku kompleksowego wodorotlenku cynku z 2-metyloimidazolem, o przybliżonym wzorze $\text{Zn}/\text{OH}/\frac{1}{2} \cdot 3\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2$ rozpuszczono w 125 ml kwasu azotowego 1,40, przy chłodzeniu i mieszaniu, tak żeby nie przekroczyć temperatury 50°C. Następnie dodano 50 ml kwasu siarkowego 1,84 i zawartość naczynia podgrzano do ok. 100°C, po czym dodano jeszcze stopniowo kwas siarkowy w takiej ilości, żeby roztwór otrzymać w stałej temperaturze. Po dodaniu ok. 20 ml rozpoczęła się reakcja, przebiegająca z wydzielaniem dużych ilości azotu i ciepła.

Temperaturę utrzymywano nadal na stałym poziomie, chłodząc w miarę potrzeby mieszaninę i regulując szybkość dodawania kwasu siarkowego. Po około 0,5 godziny podniesiono temperaturę powoli do 110°C i dalej prowadzono proces, skraplając ogółem do całkowitej ilości 160 ml kwasu siarkowego w ciągu około 4 godzin. Przy końcu procesu roztwór przestano chłodzić, temperatura podniosła się do około 120–130°C. Roztwór mieszano jeszcze przez półtorej godziny i następnie ostudzono, nierozpuszczalny osad siarczanu cynku odsączono na płycie ze szkła porowatego. Po wytrąceniu, przesączeniu, przemyciu i wysuszeniu otrzymano 30 g 2-metylo-5-nitroimidazolu.

Przykład IV: Do zlewki szklanej o pojemności 400 ml wsypano 100 g kompleksu i rozpuszczono przez dodanie najpierw 50 ml 50% kwasu siarkowego i następnie, przy intensywnym mieszaniu i chłodzeniu jeszcze 70 ml kwasu siarkowego około 98%. Przy końcu temperatura mieszaniny podniosła się do 77°C — bez dalszego chłodzenia mieszano jeszcze przez 10 minut i następnie przesączono przez sączek ze szkła porowatego, przemywając osad siarczanu cynku niewielką ilością 66% kwasu siarkowego. Przesącz przelano do kolby szklanej 1-no litrowej i dodano 250 ml kwasu azotowego 1,40, przy czym temperatura wzrosła do ok. 70°C — podgrzano jeszcze do 100°C i rozpoczęło powoli

skraplać kwas siarkowy aż do rozpoczęcia się samorzutnej reakcji. Następnie przy chłodzeniu kontynuowano proces nitrowania, doprowadzając powoli temperaturę do ok. 108°C i utrzymując ją przy mieszaniu i chłodzeniu. Ogółem w ciągu 4 godzin dodano jeszcze 220 ml kwasu siarkowego, po czym roztwór bez chłodzenia mieszano jeszcze przez 2 godziny. W ten sposób wydzielono 62,1 g 2-metylo-5-nitroimidazolu.

Przykład V: 100 g kompleksu rozpuszczono przy chłodzeniu i mieszaniu w 250 ml kwasu azotowego 1,40, dodano ostrożnie przy intensywnym chłodzeniu jeszcze 100 ml kwasu siarkowego 1,84 i ostudzono do 20°C roztwór przesączono. Przesącz przelano do kolby szklanej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, podgrzaną do 110°C i po rozpoczęciu się wyraźnej reakcji dodano w ciągu 30 minut jeszcze 200 ml kwasu siarkowego. W taki sposób, żeby proces nitrowania przebiegał mniej więcej równomiernie. Przy końcu chłodnicę zwrotną zamieniono na normalną i podniesiono temperaturę do 130°C, oddestylowując ok. 70 ml kwasu azotowego o gęstości 1,32 i znacznej zawartości tlenków azotu. Po ostudzeniu roztworu, przy czym uległ on zmętnieniu i wydzieliła się niewielka ilość białego osadu siarczanu cynku, przesączono go i w znany sposób wydzielono 61,5 g 2-metylo-5-nitroimidazolu.

Przykład VI: W reaktorze żeliwnym, zaopatrzonym w płaszcz chłodzący i mieszadło, umieszczono 50 litr 70% kwasu siarkowego i dosypano stopniowo, przy chłodzeniu i mieszaniu 120 kg kompleksu, po czym dodano jeszcze 60 litr kwasu siarkowego 1,84. Gorący roztwór przesączono i osad siarczanu cynku przemyto 15 litr 70% kwasu siarkowego. Przesącz przepompowano do nitratora o poj. 800 litr, zaopatrzonego w mieszadło, płaszcz chłodzący i chłodnicę zwrotną, po czym dodano 150 litrów kwasu azotowego 1,50. Temperatura podniosła się z 30 do 80°C, następnie podgrzano jeszcze do 100°C i dodano 20 litrów stężonego kwasu siarkowego. W ciągu około 15 minut temperatura podniosła się samorzutnie do 110°C i rozpoczęła się intensywna reakcja. Zawartość nitratora chłodzono i mieszano, przy czym w miarę zmniejszania się intensywności reakcji i związanego z nią procesu egzotermicznego, dodano jeszcze 70 l kwasu siarkowego 1,84 w ciągu około 90 minut. Przy końcu procesu chłodnicę zwrotną wyłączono, a temperaturę roztworu podniesiono do ok. 125°C. Po upływie 30 minut zawartość nitratora ostudzono, przesączono i w znany sposób wydzielono 70 kg 2-metylo-5-nitroimidazolu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2-metylo-5-nitroimidazolu przez wprowadzenie do pierścienia 2-metyloimidazolu grupy nitrowej za pomocą kwasu azotowego w obecności kwasu siarkowego i wydzielanie produktu przez zobojętnienie mieszaniny ponitracyjnej, **znamienny tym**, że nitrowaniu poddaje się bezpośrednio związek kompleksowy 2-metyloimidazolu z wodorotlenkiem cynku o przybliżonym wzorze $\text{Zn}/\text{OH}/\frac{1}{2} \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2$, a wydzielony w kwaśnym

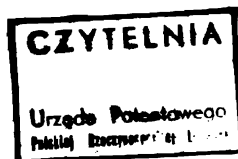
roztworze reakcyjnym osad siarczanu cynku oddziela się od tego roztworu przed jego zobojętnieniem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek kompleksowy 2-metyloimidazolu z wodorotlenkiem cynku zadaje się najpierw kwasem siarkowym, a następnie dodaje stopniowo kwas azotowy i podnosi temperaturę mieszaniny reakcyjnej co najmniej do 80°C, a korzystnie 100—120°, a końcowe doreagowanie mieszaniny prowadzi się w temperaturze do 130°C.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

związek kompleksowy 2-metyloimidazolu z wodorotlenkiem cynku zadaje się kwasem azotowym, po czym dodając stopniowo kwas siarkowy podnosi się temperaturę mieszaniny reakcyjnej co najmniej do 80°C, a korzystnie 100—120°C, a końcowe doreagowanie mieszaniny prowadzi się w temperaturze do 130°C.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do nitrowania związku kompleksowego 2-metyloimidazolu z wodorotlenkiem cynku stosuje się kwas azotowy o stężeniu powyżej 1,42 g/cm³ oraz stężony kwas siarkowy.



Cena 10 zł