



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C07 D 233/92



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENTSCHRIFT A5

(11)

630 367

(21) Gesuchsnummer: 12136/77

(22) Anmeldungsdatum: 04.10.1977

(30) Priorität(en): 07.10.1976 DE 2645172

(24) Patent erteilt: 15.06.1982

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.06.1982

(73) Inhaber:
BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen a.Rh.
(DE)

(72) Erfinder:
Matthias Wetzler, Ludwigshafen a.Rh. (DE)
Dr. Toni Dockner, Meckenheim (DE)

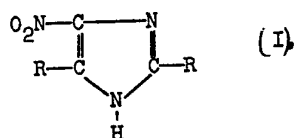
(74) Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung von 4-Nitroimidazolen.

(57) 4-Nitroimidazole der Formel I werden durch Nitrierung von Imidazolen mit Salpetersäure in Gegenwart von Schwefelsäure und Harnstoff bei erhöhter Temperatur hergestellt. Während der Umsetzung wird Wasser durch Destillation aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Der Substituent R in Formel I hat die im Patentanspruch angegebene Bedeutung.

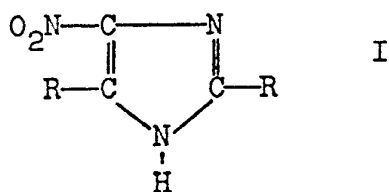
Das Verfahren liefert 4-Nitroimidazole in guter Ausbeute und Reinheit.

Die nach dem Verfahren der Erfindung hergestellten Verbindungen sind Katalysatoren für Polymerisations- und Kondensationsreaktionen.

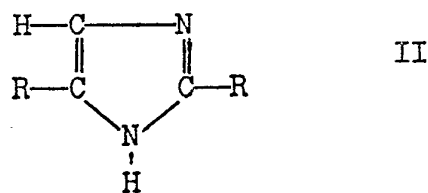


PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von 4-Nitroimidazolen der Formel I



in der die einzelnen Reste R gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen aliphatischen Rest bedeuten, durch Nitrierung von Imidazolen mit Salpetersäure in Gegenwart von Schwefelsäure und Harnstoff bei höherer Temperatur, dadurch gekennzeichnet, dass man Imidazole der Formel II



in der R die vorgenannte Bedeutung hat, umgesetzt und während der Umsetzung Wasser durch Destillation aus dem Reaktionsgemisch abtrennt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Nitroimidazolen durch Nitrierung von Imidazolen mit Salpetersäure in Gegenwart von Harnstoff unter gleichzeitiger destillativer Entfernung von Wasser aus dem Reaktionsgemisch.

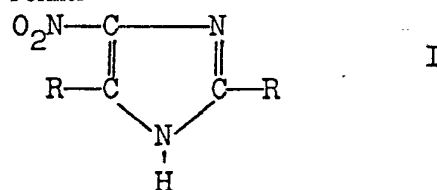
Die Nitrierung von 2-Methylimidazol mit konzentrierter Schwefelsäure und konzentrierter Salpetersäure wird in «Arzneimittelforschung» 1966, Seite 23 bis 29, geschildert. Durch Eindampfen der schwefelsauren Lösung von 2-Methylimidazol wird das Sulfat in Substanz hergestellt; dieses wird dann unter vorsichtiger Kühlung in Salpetersäure (Dichte 1,38) eingetragen, und schliesslich werden Salpetersäure (Dichte 1,49) und anschliessend Schwefelsäure (Dichte 1,83) zugesetzt. Die Nitrierung findet bei 140°C statt. Die Ausbeuten an Endstoff sind unbefriedigend, das Verfahren ist für eine industrielle Produktion nicht genügend wirtschaftlich und betriebssicher.

In der deutschen Offenlegungsschrift 1 808 104 ist beschrieben, dass man 2-Alkyl-4-nitroimidazole durch Nitrierung von 2-Alkylimidazolen mit Salpetersäure in Gegenwart von Schwefelsäure bei höherer Temperatur vorteilhaft herstellt, wenn die Umsetzung in Gegenwart von Harnstoff durchgeführt wird. Bezüglich der Reaktionstemperatur wird ausdrücklich angegeben, dass die Umsetzung im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen 40 und 200°C, vorzugsweise zwischen 120 und 150°C, durchgeführt wird. In den Beispielen sind Temperaturen von 135 bis 140°C genannt. Es wird Salpetersäure von der Dichte zwischen 1,37

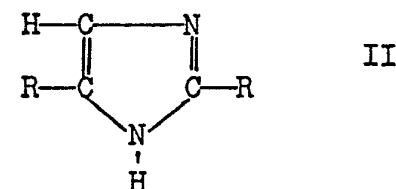
und 1,52, vorzugsweise der Dichte 1,52, verwendet. Die angegebenen Salpetersäuredichten entsprechen einer Salpetersäurekonzentration (15°C) von 60 bis 100 Gewichtsprozent. In allen Beispielen wird eine Salpetersäure der Dichte 1,52 illustriert. So hochkonzentrierte Säure ergibt, insbesondere im grosstechnischen Masstab, bei der Lagerung und Dosierungen von 100-gewichtsprozentiger Salpetersäure hinsichtlich des Apparatematerials erhebliche Schwierigkeiten. Während bei Verwendung von z.B. 65-gewichtsprozentiger Salpetersäure bestimmte Chrom-Nickel-Eisenlegierungen als Material verwendet werden können, muss man im Falle von 100-gewichtsprozentiger Salpetersäure wegen der Korrosion auf andere, wesentlich teurere Werkstoffe, z.B. Tantal-, Email-, Titanlegierungen, ausweichen. Führt man andererseits das Verfahren mit wasserhaltiger, z.B. 65-gewichtsprozentiger Salpetersäure, bei 130 bis 140°C durch, so erhält man unbefriedigende Ausbeuten an Endstoff.

In der deutschen Offenlegungsschrift 2 208 924 wird das in der deutschen Offenlegungsschrift 1 808 104 beschriebene Verfahren verbessert, wobei man Reaktionstemperaturen oberhalb von 200°C verwendet. Alle Beispiele werden mit 65-gewichtsprozentiger Salpetersäure der Dichte 1,40 durchgeführt. Nachteilig ist bei diesem Verfahren, dass die verwendeten Reaktoren im allgemeinen nicht mehr als 0,030 Tonnen Reaktionsgemisch enthalten können. Die sehr hohe Reaktionswärme bei der Nitrierung, bedingt durch hohe Reaktionsgeschwindigkeit bei Temperaturen über 200°C, würde ein so hohes Verhältnis von Wärmeaustauschfläche zum Volumen erfordern, dass eine Konstruktion solcher Reaktoren unwirtschaftlich und technisch schwer zu realisieren ist. Bei nicht rechtzeitiger Wärmeabfuhr entsteht im Reaktor Wärmestau und dadurch Explosionsgefahr.

Es wurde nun gefunden, dass man 4-Nitroimidazole der Formel

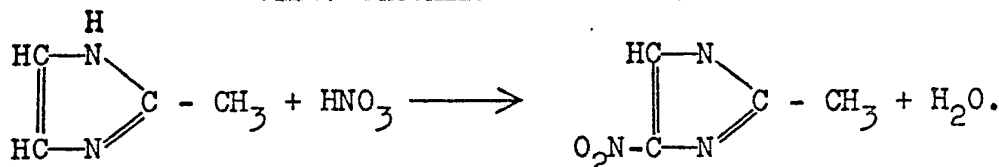


in der die einzelnen Reste R gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen aliphatischen Rest bedeuten, durch Nitrierung von Imidazolen mit Salpetersäure in Gegenwart von Schwefelsäure und Harnstoff bei höherer Temperatur, vorteilhaft erhält, wenn man Imidazole der Formel



in der R die vorgenannte Bedeutung hat, umgesetzt und während der Umsetzung Wasser durch Destillation aus dem Reaktionsgemisch abtrennt.

Die Umsetzung lässt sich für den Fall der Verwendung von 2-Methylimidazol durch folgende Formeln wiedergeben:



Im Vergleich zu den bekannten Verfahren liefert das Verfahren nach der Erfindung überraschend 4-Nitroimidazole in besserer Ausbeute und Reinheit und auf einfachem, in industriellem Masstab wirtschaftlicherem oder betriebssicherem Wege. Wässrige Salpetersäure kann im grosstechnischen Masstab verwendet werden. Die Umsetzung kann bei vergleichsweise tiefer Temperatur und auch in grösseren Reaktoren mit über 2 Tonnen Reaktionsgemisch durchgeführt werden. Vorteilhaft im Vergleich mit den bekannten Verfahren braucht der bei der destillativen Entfernung des Wassers mitgeschleppte Anteil an Salpetersäure nicht neutralisiert zu werden und kann der Reaktion wieder zugeführt werden. Alle diese vorteilhaften Ergebnisse sind im Hinblick auf den Stand der Technik überraschend. Denn es ist bekannt (Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 15, Seiten 35 bis 37), dass Gemische von Wasser und Salpetersäure einen azeotropen Punkt (Normaldruck) bei 68 Gewichtsprozent Salpetersäuregehalt besitzen und bei der Destillation von Salpetersäure mit mehr als 68 Gewichtsprozent die Anfangskonzentration der Säure im Destillationsgefäss entsprechend abfällt. Bei der Destillation von Gemischen von Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure gehen hohe Anteile an Salpetersäure in das Destillat, ein solches Verfahren wird ja gerade zur Herstellung hochkonzentrierter Salpetersäure durchgeführt. So erhält man durch Destillation von Mischungen aus 60-gewichtsprozentiger Salpetersäure und 96-gewichtsprozentiger Schwefelsäure im Destillat 99-gewichtsprozentige Salpetersäure. Ein Gemisch von 40 Gewichtsprozent Salpetersäure, 40 Gewichtsprozent Schwefelsäure und 20 Gewichtsprozent Wasser liefert als Destillat eine 95-gewichtsprozentige Salpetersäure (loc. cit., Seite 36, Abb. 2). Bei den nach dem Verfahren der Erfindung bevorzugten Anfangskonzentrationen von 35 bis 40 Gewichtsprozent Schwefelsäure und von 27 bis 35 Gewichtsprozent Salpetersäure und von 16 bis 20 Gewichtsprozent Wasser hätte man somit im Destillat eine 95- bis 99-gewichtsprozentige Salpetersäure und somit im Hinblick auf den Stand der Technik geringere Ausbeuten, höhere Säureverluste, einen unwirtschaftlichen und umständlichen Betrieb, längere Reaktionszeiten und damit verbunden erhöhte Bildung von Nebenprodukten sowie Belästigung des Betriebspersonals durch die hohen Anteile an abdestillierender Salpetersäure und Stickoxiden erwarten müssen. Überraschend wird nur ein geringer Teil an Salpetersäure entfernt, und man erhält als Destillat im allgemeinen eine 0 bis 40-gewichtsprozentige Salpetersäure, wobei mit zunehmender Höhe der Destillationskolonne die Salpetersäurekonzentration im Destillat abnimmt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe II und dementsprechend bevorzugte Endstoffe I sind solche, bei denen die einzelnen Reste gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten. Wegen der Tautomerie des Imidazols kann der Substituent in 5-Stellung am Molekül sich auch in 4-Stellung befinden. Die genannten Reste können noch durch unter den Reaktionsbedingungen inerte, organische Gruppen, z.B. Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppen, substituiert sein.

Geeignete Ausgangsstoffe sind z.B. Imidazol; in 2-Stellung, 4-Stellung oder 5-Stellung durch die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl-, Isobutylgruppe monosubstituierte oder in 2,4-Stellung oder 2,5-Stellung substituierte Dimethyl-, Diäthyl-, Di-n-propyl-, Di-iso-propyl-, Di-n-butyl-, Di-iso-butyl-, Di-sek.-butyl-, Di-tert.-butylimidazole; entsprechende Imidazole mit 2 vorgeannten, aber unterschiedlichen Resten, z.B. 2-Methyl-5-äthyl-, 2-Neopentyl-4-äthyl-imidazol und entsprechende in

2,5-Stellung disubstituierte Imidazole.

Die Nitrierung der 2-Alkylimidazole wird mit Salpetersäure in Gegenwart von Schwefelsäure, in der Regel hochkonzentrierter oder rauchender Schwefelsäure, durchgeführt.

- 5 Im allgemeinen verwendet man eine Salpetersäure von der Dichte zwischen 1,38 und 1,52, vorzugsweise der Dichte zwischen 1,38 und 1,42, und eine Schwefelsäure von der Dichte zwischen 1,82 und 1,87, vorzugsweise der Dichte 1,84. Zweckmässig wählt man in dem Gemisch von Salpetersäure und Schwefelsäure, der Nitriersäure, ein Verhältnis von 0,2 bis 2 Mol Salpetersäure je Mol Schwefelsäure. In der Regel verwendet man von 1 bis 5 Mol, vorzugsweise von 3 bis 4 Mol Salpetersäure je Mol Ausgangsstoff II. Zweckmässig kommen als Nitriergemische Gemische von 20 bis 40, vorzugsweise von 27 bis 35 Gewichtsprozent Salpetersäure (berechnet 100%), von 20 bis 40, vorzugsweise von 35 bis 40 Gewichtsprozent Schwefelsäure (berechnet 10%) und von 15 bis 45, vorzugsweise von 16 bis 20 Gewichtsprozent Wasser in Frage. Bei der Herstellung des Ausgangsgemischs kann man die Gesamtmenge Wasser oder einen Teil des Wassers getrennt von den übrigen Gemischskomponenten zusetzen, in der Regel wird man aber zweckmässiger das Wasser in Gestalt entsprechend wasserhaltiger Schwefelsäure und/oder insbesondere wasserhaltiger Salpetersäure zugeben. Anstelle von Salpetersäure können auch diese im Reaktionsgemisch bildende Stoffe, z.B. anorganische Nitrate wie Natrium- oder Kaliumnitrat, in entsprechenden Mengen zur Anwendung gelangen. Man verwendet den Harnstoff im allgemeinen in einer Menge von 10 bis 100, vorzugsweise von 45 bis 55 Gewichtsprozent, bezogen auf das Imidazol II. Die Umsetzung wird in der Regel bei einer Temperatur unterhalb von 200°C, vorzugsweise zwischen 110 und 160°C, vorteilhaft zwischen 120 und 140°C, insbesondere von 122 bis 138°C, drucklos, diskontinuierlich oder kontinuierlich durchgeführt.
- 35 Man kann das Reaktionsgemisch während eines Teils der Umsetzungszeit, zweckmässig zwischen 30 bis 100% der Umsetzungszeit im 1. oder 2. Teil der Umsetzungszeit, oder vorteilhafter während der gesamten Umsetzungszeit destillieren. Als Reaktionsgefässe können in einem weiten Bereich beliebige Destillationsapparate verwendet werden, z.B. Siebboden-, Oldershaw-, Glasboden-, Glockenboden-, Ventilbodenkolonnen, Fallstromdestillationsapparate, oder für den kontinuierlichen Betrieb auch Reaktoren mit mehreren Stufen, z.B. einen Kaskadenreaktor, zweckmässig von 3 Stufen, eine Serie hintereinandergeschalteter Rührkessel, Bodenkolonnen wie Siebboden-, Oldershaw-, Glasboden-, Glockenboden- und Ventilbodenkolonnen verwendet werden.

Neben dem vorgenannten, im Ausgangsgemisch anwesenden Wasser bildet sich während der Umsetzung noch Reaktionswasser. Man kann durch Destillation während der Umsetzung die Gesamtmenge oder einen Teil des Wassers im Gemisch abtrennen, zweckmässig 5 bis 90, vorzugsweise 60 bis 90 Gewichtsprozent, bezogen auf die Gesamtmenge an

- 55 anfangs zugesetztem und während der Reaktion gebildetem Wasser. Im allgemeinen werden 0 bis 40, vorzugsweise 0 bis 30 Gewichtsprozent Salpetersäure, bezogen auf die im Ausgangsgemisch vorhandene Salpetersäuremenge, ebenfalls durch die Destillation entfernt.
- 60 Die Reaktion kann wie folgt durchgeführt werden: Ein Gemisch von Imidazol II, Harnstoff, Schwefelsäure und Salpetersäure wird auf die Reaktionstemperatur erhitzt und dann bei der Reaktionstemperatur während 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6,5 Stunden unter gleichzeitiger Destillation eines Gemisches von Wasser und Salpetersäure gehalten. Nun wird das Reaktionsgemisch auf Eis oder Wasser gegeben. Man stumpft dann im Gemisch die Säure mit Alkali, vorzugsweise Ammoniak, auf pH 3 bis 4 ab, filtriert dabei den sich aus-

scheidenden Endstoff ab und kristallisiert ihn aus Wasser, Dimethylformamid oder Ameisensäure um bzw. reinigt den Endstoff durch Lösen in verdünnter Salzsäure und Ausfällen mit verdünnter Ammoniaklösung. Das Destillat an wässriger Salpetersäure wird einer weiteren Umsetzung zugeführt.

In entsprechender Weise kann die Reaktion auch kontinuierlich durchgeführt werden, indem man z.B. einer beheizten Reaktionskaskade mit Destillationsvorlage getrennt das vorgenannte schwefelsaure Gemisch und die Salpetersäure zuführt und beide Komponenten dort in dünnem Strahl miteinander gut vermischt. Zweckmässig belässt man das Reaktionsgemisch 10 bis 20 Stunden in der Kaskade bei der Reaktionstemperatur und führt dann die Aufarbeitung in der geschilderten Weise durch. Gegebenenfalls kann man inerte Gase, z.B. Stickstoff, durch den Reaktionsraum leiten, um gebildete nitrose Gase zu entfernen.

Die nach dem Verfahren der Erfindung herstellbaren Verbindungen sind Katalysatoren für Polymerisations- und Kondensationsreaktionen, insbesondere für Reaktionen mit Epoxiden, die Aldolkondensation, Herstellung von Polyurethanen, Kondensationsreaktionen mit Malonester oder Acetessigester und Zwischenprodukte für die Herstellung von Farbstoffen, Textilhilfsmitteln und Insectiziden. Bezüglich der Verwendung wird auf die vorgenannten Veröffentlichungen verwiesen.

Die in den folgenden Beispielen angeführten Teile bedeuten Gewichtsteile.

Beispiel 1

Ein Gemisch von 330 Teilen Schwefelsäure (36 Gewichtsprozent), 100 Teilen 2-Methylimidazol, 50 Teilen Harnstoff, 283 Teilen Salpetersäure (31 Gewichtsprozent) und 153 Teilen Wasser wird in einem Destilliergefäß mit Rührer während 6,5 Stunden bei einer Temperatur von 123 bis 130°C gehalten. Während der Umsetzung destillieren 20 Teile einer 30-gewichtsprozentigen Salpetersäure ab. Das Reaktionsgemisch wird nun unter Kühlung mit dem 3,5-fachen Volumen Wasser verdünnt und mit Ammoniaklösung auf pH 3 bis 4

abgestumpft. Das sich ausscheidende 2-Methyl-4-nitroimidazol wird abgeschleudert, gewaschen, getrocknet und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 138 Teile 2-Methylimidazol (89,0% der Theorie) vom Fp 145 bis 146°C.

Beispiel 2

Ein Gemisch von 2730 Teilen Schwefelsäure (35 Gewichtsprozent), 835 Teilen 2-Methylimidazol, 410 Teilen Harnstoff, 2465 Teilen Salpetersäure (32 Gewichtsprozent) und 1350 Teilen Wasser wird in einer Dreistufenkaskade (bestehend aus 3 Reaktoren mit jeweils einer Destillationskolonne und Rückflusskühler) kontinuierlich während 6 Stunden bei einer Temperatur von 125 bis 133°C umgesetzt. Während der Umsetzung destillieren 1130 Teile einer 14,4-gewichtsprozentigen Salpetersäure ab. Das Reaktionsgemisch wird nun unter Kühlung mit dem 3,5-fachen Volumen Wasser verdünnt und mit Ammoniaklösung auf pH 3 bis 4 abgestumpft. Das sich ausscheidende 2-Methyl-4-nitroimidazol wird abgeschleudert, gewaschen, getrocknet und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 1060 Teile 2-Methylimidazol (81,5% der Theorie) vom Fp 145 bis 146°C.

Beispiel 3

Ein Gemisch von 3735 Teilen Schwefelsäure (35,5 Gewichtsprozent), 1135 Teilen 2-Methylimidazol, 565 Teilen Harnstoff, 3495 Teilen Salpetersäure (33 Gewichtsprozent) und 1625 Teilen Wasser wird in einer Dreistufenkaskade (bestehend aus 3 Reaktoren mit jeweils einer Destillationskolonne und Rückflusskühler) kontinuierlich während 6 Stunden bei einer Temperatur von 125 bis 130°C umgesetzt. Während der Umsetzung destillieren 2088 Teile einer 33-gewichtsprozentigen Salpetersäure ab. Das Reaktionsgemisch wird nun unter Kühlung mit dem 3,5-fachen Volumen Wasser verdünnt und mit Ammoniaklösung auf pH 3 bis 4 abgestumpft. Das sich ausscheidende 2-Methyl-4-nitroimidazol wird abgeschleudert, gewaschen, getrocknet und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 1475 Teile 2-Methylimidazol (83,5% der Theorie) vom Fp 145 bis 146°C.