

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

223348

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 405/04

[22] Přihlášeno 21 05 82
[21] (PV 3740-82)

[40] Zveřejněno 31 12 82

[45] Vydáno 15 03 86

(75)

Autor vynálezu

FRGALA JIŘÍ RNDr. CSc., NIKODÉM JIŘÍ, BRNO

(54) Způsob přípravy 2-(2'-furyl)-benzimidazolu

1

2

Vynález se týká způsobu přípravy 2-(2'-furyl)-benzimidazolu reakcí alkoholového roztoku o-fenylendiaminu nebo reakční směsi po chemické nebo katalytické redukci o-nitroanilinu v alkoholu s reakční směsí obsahující furfuralbisulfit, která se získá reakcí furfuralu s roztokem alkalického di-siřičitanu nebo hydrogensířičitanu ve vodě.

Vynález se týká způsobu přípravy 2-(2'-furyl)-benzimidazolu, který je pro své fungicidní vlastnosti [G. Schumann: Nachr. DeutschPfl. Sch. Dienst, 1969, **20**, 1] používán v zemědělství k moření osiv proti houbovým chorobám.

2-(2'-furyl)-benzimidazol lze připravit reakcí o-fenylendiaminu s furfurem, izolací vzniklé Schiffovy báze a její oxidací například nitrobenzenem [D. Jerchel, H. Fischer a M. Kracht: Ann. 575, 162 (1952)], octanem olovičitým [F. F. Stephens a J. D. Bower: J. Chem. Soc., 1922 (1950)] nebo octanem měďnatým a rozložením vzniklého nerozpustného komplexu 2-(2'-furyl)-benzimidazolu s jednomocnou měďí sirovočím [R. Weidenhagen: Ber. 2263 (1936)]. Velkou nevýhodou uvedených metod, omezující případně zcela vylučující jejich průmyslové využití je v případě cyklizace octanem olovičitém nutnost čištění produktu na sloupci kysličníku hlinitého nebo v případě octanu měďnatého nutnost štěpení komplexu sirovočím. Údaje o výtěžcích těchto metod se značně liší a pohybují se od 25 do max. 60 procent teorie.

Další možnost přípravy 2-substituovaných derivátů benzimidazolu poskytuje reakce hydrochloridů odpovídajících imidoesterů s o-fenylendiaminem [R. C. DeSelms: J. Org. Chem., **27**, 2163 (1962); P. M. G. Bavin: J. Med. Chem. **9**, 788 (1966)]. Zjevná nevýhoda tohoto postupu spočívá především v obtížné dostupnosti výchozích imidoesterů.

Jiný způsob přípravy 2-(2'-furyl)-benzimidazolu a dalších 2-substituovaných derivátů spočívá v reakci o-nitroanilinu s příslušným aldehydem nebo kyselinou v plynné fázi za hydrogenačních podmínek na loži katalyzátoru ze skupiny platinových kovů na vhodném nosiči (brit. patent 1 083 201). Podobně podle brit. patentu 966 796 lze při přípravě 2-substituovaných derivátů benzimidazolu vyjít z o-nitroanilinu, který reaguje v inertním rozpouštědle s příslušnou karboxylovou kyselinou, alkylesterem nebo halogenidem této kyseliny. V dalším kroku se vzniklý nitroanilid redukuje. V závislosti na použitém postupu redukce (katalytidy, železem v kyselině chlorovodíkové nebo zinkem v kyselině octové) je nutno volit ve všech případech poměrně komplikovaný postup izolace a čištění konečného produktu.

Obecně, bez udání potřebných podrobností, je popsána příprava některých derivátů benzimidazolu reakcí aromatických orto-diaminů s aldehydbisulfitem v prostředí vroucího ethylalkoholu [H. F. Ridley, R. G. W. Spickett, G. M. Timmis: J. Heterocyclic Chem., **2**, 453 (1965)]. Při reprodukci tohoto postupu se však v žádném případě nepodařilo dosáhnout přijatelných výsledků při přípravě 2-(2'-furyl)-benzimidazolu. Nepříznivě se projevila nejen izolace velmi stabilního furfuralbisulfitu ale i konečný způsob izolace vlastního produktu.

Nevýhody dosavadních postupů podstatně

snižuje způsob přípravy 2-(2'-furyl)-benzimidazolu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se na roztok o-fenylendiaminu v alifatickém nasyceném C₁ až C₃ alkoholu působí při teplotě 20 až 100 °C reakční směsí získanou smíšením vodného roztoku alkalického disiřičitanu nebo hydrogensířičitanu s furfurem a látka se izoluje. Je výhodné, činí-li celkové množství rozpouštědel v reakční směsi čtyř- až šestnásobek hmotnosti použitého o-fenylendiaminu, s výhodou 5,2 násobek, přičemž výsledná koncentrace použitého alkoholu činí 25 až 75 % objemových, s výhodou 50 %. Místo izolovaného o-fenylendiaminu lze k reakci použít reakční směs obsahující tuto látku získanou chemickou nebo katalytickou redukcí o-nitroanilinu. Přidávání reakční směsi získané smíšením vodného roztoku alkalického disiřičitanu nebo hydrogensířičitanu s furfurem se provádí za varu. K smísení přidávané reakční směsi se s výhodou použije alkalický disiřičitan v množství 50 až 300 % molárních nebo alkalický hydrogensířičitan v množství 100 až 600 % molárních vztaheno na furfural, přičemž množství použitého furfuralu činí 100 až 120 % molárních, vztaheno na o-fenylendiamin, s výhodou 105 %.

Reakce probíhá zpočátku v roztoku a později v dobře míchatelné směsi, současně se však nesnižuje výtěžek vyloučeného reakčního produktu. Kromě toho v 50% vodném alkoholu prakticky nedochází k nežádoucímu vyloučení ve vodě nerozpustných barevných vedlejších reakčních zplodin. Reakce se vede tak, že roztoky reakčních komponent se v libovolném pořadí postupně mísí za míchání při teplotě 20 až 100 °C, nejlépe však postupným přidáváním vodného roztoku furfuralbisulfitu do alkoholického roztoku o-fenylendiaminu zahřátého k varu. Rychlost přidávání se řídí tak, aby reakční teplo mírně exotermní reakce udržovalo reakční směs ve varu. Po smísení reakčních komponent se reakční směs vaří ještě 30 minut a míchá bez dalšího zahřívání po dobu minimálně čtyř hodin a po ochlazení reakční směsi na teplotu 5 až 25 °C se produkt izoluje.

Postup podle vynálezu je ilustrován následujícími příklady provedení:

Příklad 1

Roztok 108,1 g (1 mol) o-fenylendiaminu se 325 ml ethanolu se zahřeje k varu a za mírného refluxu a za míchání se přidává roztok furfuralbisulfitu, který se předem připraví rozpouštěním 195 g (1,025 mol) disiřičitanu sodného a 98,5 g (1,025 molu) furfuralu ve 325 ml vody. Rychlost přidávání roztoku furfuralbisulfitu se řídí tak, aby byl udržován mírný reflux rozpouštědla. Z reakčního prostředí se přitom postupně vylučuje 2-(2'-furyl)-benzimidazol. Po 30 mi-

nutách varu se reakční směs míchá minimálně 4 hodiny bez dalšího zahřívání a po ochlazení na cca 15 °C se vyloučený produkt odsaje, promyje postupně 250 ml 50% ethanolu a 500 ml vody a usuší. Výtěžek 2-(2'-furyl)-benzimidazolu činí 140 g (tj. 76 % teorie vztažen na výchozí o-fenylendiamin), teplota tání 281 až 283 °C.

Příklad 2

Reakce se provádí stejně jako v příkladě 1 s tím rozdílem, že jako alifatický alkohol se použije methanol a místo disiřičitanu sodného se použije ekvivalentní množství hydrogensířičitanu sodného. Výtěžek činí 135 g (tj. 73,3 % vztaženo na výchozí o-fenylendiamin), teplota tání 280 až 283 °C.

Příklad 3

Suspenze 138,12 g (1 mol) o-nitroanilinu a 200 g zinkového prachu ve 300 ml ethanolu se za míchání zahřeje k varu, zahřívání se přeruší a do suspenze se postupně za pokračujícího míchání přidává 20% hydroxid sodný (celkem 50 ml) tak, aby reakce probíhala za mírného refluxu rozpouštědla. Doba dávkování činí asi 2 až 2,5 hodiny. Po ukončení redukce, které je indikováno odbarvením reakční směsi, se přidá 1 g dithioničitanu sodného, reakční směs se za horka zfiltruje a kyslíčník zinečnatý se na filtru promyje 100 ml horkého ethanolu. Ke spojeným filtrátům se přidá 45 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a roztok se zahřeje k varu. Za současného oddestilování 200 ml ethanolu se do takto připravené reakční směsi s obsahem o-fenylendiaminu přikape za mírného refluxu a za míchání roztok furfuralbisulfitu, který se předem připraví rozpouštěním 195 g (1,025 molu) disiřičitanu sodného a 98,5 g (1,025 molu) furfuralu ve 325 ml vody. Rychlost přidávání roztoku furfuralbisulfitu se řídí tak, aby byl udržován mírný reflux rozpouštědla. Z reakčního pro-

středí se přitom postupně vylučuje 2-(2'-furyl)-benzimidazol. Reakční směs se ještě 30 minut zahřívá k varu a poté míchá další 4 hodiny při teplotě místnosti. Po ochlazení na cca 15 °C se vyloučený produkt odsaje, postupně promyje 250 ml 50% ethanolu a 500 ml vody a usuší. Výtěžek 2-(2'-furyl)-benzimidazolu činí 133 g (tj. 72 % teorie vztaženo na výchozí o-nitroanilin), teplota tání 282 až 284 °C.

Příklad 4

Suspenze 172,5 g (1,25 molu) o-nitroanilinu a 15 g vlhkého Raneyova niklu v 500 ml ethanolu se hydrogenuje v autoklávu za míchání při teplotě 50 °C a tlaku 2,5 až 3,0 MPa až do ukončení spotřeby vodíku. Vzniklý roztok o-fenylendiaminu se za horka oddělí dekantací nebo filtrací od katalyzátoru, katalyzátor se promyje dvakrát 25 ml horkého ethanolu a spojené roztoky se zahřejí pod zpětným chladičem k varu. Za míchání se do roztoku dává roztok furfuralbisulfitu, který se předem připraví rozpouštěním 225 g (1,18 molu) disiřičitanu sodného a 123 g (1,28 molu) furfuralu v 500 ml vody. Rychlost přidávání roztoku furfuralbisulfitu se řídí tak, aby byl udržován mírný reflux rozpouštědla. Z roztoku se přitom postupně vylučuje reakční produkt. Reakční směs se ještě 30 minut zahřívá k varu a poté míchá další 4 hodiny při teplotě místnosti. Po ochlazení na cca 15 °C se vyloučený produkt odsaje, postupně promyje 250 ml 50% ethanolu a 500 ml vody a usuší. Získá se 150 g 2-(2'-furyl)-benzimidazolu (tj. 65 % teorie vztaženo na výchozí o-nitroanilin), teplota tání 283 až 284 °C.

Způsobem podle vynálezu se dosahují vyšší výtěžky než při dosud známých postupech a z reakce se získá produkt dostatečné kvality bez nutnosti dalšího čištění. Způsob umožňuje snadnou průmyslovou realizaci.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 2-(2'-furyl)-benzimidazolu vyznačený tím, že se na roztok o-fenylendiaminu v alifatickém nasyceném C₁ až C₃ alkoholu působí při teplotě 20 až 100 °C reakční směsí získanou smísením vodného roztoku alkalického disiřičitanu nebo hydrogensířičitanu s furfurem a látka se izoluje.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že celkové množství rozpouštědel v reakční směsi činí 4- až 6násobek hmotnosti použitého o-fenylendiaminu, s výhodou 5,2násobek, přičemž výsledná koncentrace použitého alkoholu činí 25 až 75 % objemových, s výhodou 50 %.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že místo izolovaného o-fenylendiaminu se k reakci použije reakční směs obsahující tuto

látku, získaná chemickou nebo katalytickou redukcí o-nitroanilinu.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že přidávání reakční směsi získané smísením vodného roztoku alkalického disiřičitanu nebo hydrogensířičitanu s furfurem se provádí za varu.

5. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že k smísení přidávané reakční směsi se použije alkalický disiřičitan v množství 50 až 300 % molárních nebo alkalický hydrogensířičitan v množství 100 až 600 % vztaženo na furfural.

6. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že množství použitého furfuralu činí 100 až 120 % molárních vztaženo na o-fenylendiamin, s výhodou 105 %.