

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

133 484

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 80 10 17 /P.237 695/

Pierwszeństwo: 80 06 03 dla zastrz. 1-6;
80 09 17 dla zastrz., 7-12
Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 83 06 20

Opis patentowy opublikowano: 1986 07 31

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.³ C07D 235/32

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: ChinoIn Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára RT.,
Budapest /Węgry/

SPOSÓB WYTWARZANIA POCHODNYCH 5/6/-TIOCYJANIANO-BENZIMIDAZOLU

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 5/6/-tiocyaniano-benzimidazolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza wodór, chlorowiec, grupę C₁₋₄-alkilową, C₁₋₃-alkoksyłową lub trifluorometyłową, R¹ oznacza grupę aminową lub C₁₋₄-alkoksykarbonyloaminową, oraz ich soli.

Pochodne 5/6/-tiocyaniano-benzimidazolu o wzorze ogólnym 1 stanowią produkty pośrednie do wytwarzania znanych jako środki przeciwczerwieniowe pochodnych benzimidazolu o wzorze ogólnym 1a, w którym R i R¹ mają wyżej podane znaczenie i R² oznacza jonowo związany atom metalu, jonowo lub kowalencyjnie związany atom wodoru, grupę C₁₋₆-alkilową, alkenylową lub alkinyłową o 1-6 atomach węgla lub grupę cykloheksylową, benzyłową lub 2-fenyletyłową, przy czym pochodną 5/6/-tiocyaniano-benzimidazolu o wzorze ogólnym 1 przez traktowanie nukleofilową, organiczną lub nieorganiczną zasadą przeprowadza się w związek o wzorze ogólnym 1b, w którym R i R¹ mają wyżej podane znaczenia i R² oznacza jonowo związany atom metalu, jonowo lub kowalencyjnie związany atom wodoru, który ewentualnie wprowadza się w reakcję z środkiem alkilującym o wzorze ogólnym R² - Q, w którym R² oznacza grupę C₁₋₆-alkilową, alkenylową lub alkinyłową o 1-6 atomach węgla, grupę cykloheksylową, benzyłową lub 2-fenyletyłową i Q oznacza grupę hydroksylową, chlorowiec, 1/2 SO₄, 1/2 PO₃, 1/3 PO₄, SO₃C₆H₅ lub SO₃C₆H₄CH₃.

Wiadomo już z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 080 461, że dla wytworzenia pochodnych 5/6/-tiocyaniano-benzimidazolu o wzorze 1, w 1 stadium procesu 1-amino-2-nitro-4-tiocyaniano-benzen w stężonym kwasie solnym, w temperaturze -40°C redukuje się nadmiarem chlorku cynawego do 1,2-diamino-4-tiocyaniano-benzenu, po czym po ekstrakcji chloroformem i wyodrębnieniu, w 2 stadium sposobu przez reakcję z 1,3-bis(alkoksykarbonylo/-S-metylo-izotiomocznikiem w wodnym środowisku kwasu octowego przeprowadza w pochodną 5/6/-tiocyaniano-benzimidazolu z wydzielaniem się merkaptanu /patrz opis patentowy St. Zjedn. Am. 4 080 461, przykład I/.

Stosowanie niezwykle niskiej temperatury reakcji -40°C w 1 stadium redukcji jak i wybór środka cyklizującego pomimo związanego z tym skażenia środowiska przez wydzielanie się merkaptanu w stadium cyklizacji 2 i pomimo związanych z tym trudności technicznych, uważano za konieczne, ponieważ wiadomym było z literatury, że grupa tiocyjanianowa jest bardzo reaktywna, skłonna do różnych przekształceń i w zasadowym jak i kwasowym środowisku prowadzi do tworzenia się disiarczków i/lub związków tiolowych obok innych produktów /Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie, tom IX, str. 16/17, 866, Thieme Verl. Stuttgart /1955/, Chem. Rev. 49, 77 /1951/.

Ponieważ wiadomym było, że grupa tiocyjanianowa również na warunki redukcji i hydrolizy bardzo wrażliwie reaguje /R.G. Guy, The Chemistry of Cyanates and their Thioderivates, część 2, str. 871 /1974//, nie można było się spodziewać, że będzie można redukować grupę nitrową 1-amino-2-nitro-4-tiocyjaniano-benzenu stosując zwykłe warunki redukcyjne do grupy aminowej, bez wyetapienia również w reakcji grupy tiocyjanianowej z tworzeniem się niepożądanych tiolowych i/lub dwusiarczkowych produktów ubocznych. Katalityczne uwodornienie w obojętnym środowisku samo przez się było wykluczone, ponieważ grupa tiocyjanianowa jest silną trucizną dla katalizatora.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że można wytwarzać pochodne 5/6/, tiocyjaniano-benzimidazolu o wzorze ogólnym 1 w bardzo prosty nawet w skali przemysłowej sposób, z dobrą wydajnością. W tym celu związek o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, redukuje się selektywnie żelazem do związku o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie i który wprowadza się w reakcję albo z cyjanamidem o wzorze ogólnym 4, przy czym R^3 oznacza wodór lub grupę C_{1-4} -alkoksykarbonylową lub z chlorowocyanem o wzorze ogólnym 5, w którym Hlg oznacza chlor lub brom. Redukcję związków o wzorze ogólnym 2 żelazem prowadzi się skutecznie w wodno-organicznym heterogenicznym układzie rozpuszczalników, przy obojętnym lub słabo kwaśnej wartości pH.

Cyklizację z cyjanamidem o ogólnym wzorze 4 prowadzi się skutecznie w wodnym lub wodno-organicznym rozpuszczalniku w obecności nieorganicznego kwasu, a z chlorowocyanem o wzorze ogólnym 5 prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku. Okazało się nieoczekiwanie, że grupa tiocyjanianowa podczas redukcji grupy nitrowej według wynalazku nie ulega ani przekształceniom redukcyjnym ani hydrolitycznym, co pozwala ominąć stosowanie trudno dostępnych reagentów i bardzo niskiej temperatury. Stwierdzono dalej, że grupa tiocyjanianowa nie ulega rozkładowi w mocno kwaśnym środowisku nawet przy ogrzewaniu, tak że dla wytworzenia pierścienia benzimidazolowego można obejść się bez stosowania trudno dostępnego 1,3-bis-/alkoksykarbonylo/-S-metylo-izotiomocznika.

Według korzystnej postaci wykonania sposobu redukcję, w odniesieniu do grupy nitrowej, prowadzi się za pomocą 2,25-3,5 gramoatomu żelaza, stosowanego zwłaszcza w postaci subtelnie rozdrobnionej. Skutecznie postępuje się tak, że żelazo poddaje się wątpliwej aktywującej obróbce za pomocą 0,005 do 0,2 mola kwasu lub soli, zwłaszcza w temperaturze między temperaturą pokojową i 100°C , w szczególności w temperaturze $90-95^{\circ}\text{C}$. Jako kwasy stosuje się kwas siarkowy i kwas solny, a jako sole chlorek amonowy, siarczan żelazawy, chlorek żelazowy, siarczan amonowy i chlorek wapnia. Redukcję prowadzi się stosując jako środowisko reakcyjne odpowiednie w zależności od rozpuszczalności produktów wyjściowych mieszające się z wodą, organiczne rozpuszczalniki, jak aceton, dioksan, niższe alkohole lub samą wodę, zwłaszcza jednak alkohol metylowy lub etylowy. Redukcję prowadzi się w temperaturze $20-100^{\circ}\text{C}$, zwłaszcza w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika. Czas reakcji może wynosić w zależności od związków wyjściowych i warunków reakcji kilka minut, ale również 1-2 godzin. Celowo dobiera się ilość kwasu lub soli oraz warunki reakcyjne tak, żeby czas trwania redukcji wynosił 0,25 do 1 godziny.

Cyklizowanie tiocyjaniano-o-fenylendiaminy o wzorze ogólnym III z cyjanamidem o wzorze ogólnym 4 prowadzi się korzystnie w wodnym kwasowym środowisku, o wartości pH między 2 i 6, zwłaszcza 3 i 4. Podczas zamykania pierścienia dodaje się korzystnie do roztworu wodny roztwór kwasu, dla utrzymania wartości pH w roztworze w pożądanym kwaśnym zakresie.

Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 25-100°C, zwłaszcza skutecznie w temperaturze 70-100°C. Jako kwasy stosuje się organiczne lub nieorganiczne kwasy, zwłaszcza kwas solny lub siarkowy.

Reakcję prowadzi się skutecznie w ten sposób, że tiocyjaniano-o-fenylendiaminę o wzorze ogólnym 3 w wodnym roztworze kwasu, zwłaszcza w 5 n kwasie solnym rozpuszcza się ogrzewając i otrzymany roztwór zadaje się wodnym roztworem soli wapniowej związku o wzorze ogólnym 4. Można jednak tak postępować, że sól wapniową karbalkokocyjanamidu o wzorze ogólnym 4 nie uwodornia się przed tym, lecz w celu zamknięcia pierścienia w wodnym środowisku stosuje się sól wapniową karbalkokocyjanamidu utworzoną in situ przez reakcję technicznego cyjanamidu wapnia z estrem alkilowym kwasu chloromrówkowego. Według korzystnej postaci wykonania sposobu tiocyjano-o-fenylendiaminę o wzorze ogólnym 3 wprowadza się w reakcję w roztworze wodnym organicznego rozpuszczalnika z cyjanamidem o wzorze ogólnym 4.

Reakcję tiocyjaniano-o-fenylendiaminy o wzorze ogólnym 3 z chlorowcocyjanem prowadzi się skutecznie w odpowiednim organicznym rozpuszczalniku, korzystnie w niższym alkoholu, np. w metanolu, etanolu, propanolu lub izopropanolu, zwłaszcza w etanolu, w temperaturze 0-40°C. Mieszaninę reakcyjną traktuje się wodorotlenkiem metalu alkalicznego, korzystnie wodorotlenkiem sodu lub wodorotlenkiem potasu lub węglanem metalu alkalicznego, np. węglanem sodu lub potasu, przy czym otrzymuje się pochodną 5/6/-tiocyjaniano-benzimidazolu o wzorze ogólnym 1.

Sposób według wynalazku pozwala w prosty sposób ominąć wady techniczne sposobu z US-Ps 4 800 461. Potrzebne związki wyjściowe są łatwo dostępne również w dużych ilościach, przez redukcję otrzymuje się tiocyjano-o-fenylendiaminy z dobrą wydajnością /do około 80%/, a cyklizacja przebiega praktycznie bez tworzenia się produktów ubocznych z wydajnością do 90%. Ponieważ tiocyjaniano-o-fenylendiaminy łatwo oczyszcza się, przez cyklizację czystej tiocyjaniano-o-fenylendiaminy otrzymuje się pochodną 5/6/-tiocyjaniano-benzimidazolu o wzorze ogólnym 1 już w stanie tak czystym, że można ją dalej przerabiać na wyżej podany środek przeciwczerwiowy.

Dalsze szczegóły sposobu według wynalazku podane są w następujących przykładach.

P r z y k ł a d I. 63 g proszku żelaza aktywuje się przez ogrzewanie z mieszaniną 12 ml 5 N kwasu solnego i 30 ml wody, na łaźni wodnej w ciągu pół godziny, dodanie 270 ml wody i oziębienie zawiesiny do 45°C. Do wytworzonej zawiesiny dodaje się, przy mieszaniu, gorący roztwór 58,5 g 4-tiocyjaniano-2-nitro-aniliny i 180 ml 96% etanolu. Powoli podnosi się temperaturę mieszaniny reakcyjnej.

Po doprowadzeniu do 75°C mieszaninę reakcyjną oziębia się lodem, dla utrzymania temperatury wewnętrznej poniżej 85°C. Egzotermiczny etap reakcji trwa 3-4 minut. Z kolei mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia, do zaniku materiału wyjściowego stwierdzonego chromatografią cienkowarstwową/około 15 minut/. Ciepłą mieszaninę reakcyjną przesącza się, do przesącza dodaje 225 ml gorącej wody, roztwór klaruje aktywnym węglem, ciepły przesącza, a przesącza powoli doprowadza do krystalizacji, przy mieszaniu. Mieszaninę zawierającą kryształy miesza się w 0°C w ciągu 5-6 godzin, kryształy odsącza, przemywa zimnym 25% etanolem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymuje się 41,6 g 4-tiocyjaniano-1,2-diaminobenzenu o temperaturze topnienia 108-110°C. Wydajność: 79%.

P r z y k ł a d II. Do utrzymywanej we wrzeniu zawiesiny 2-nitro-4-tiocyjanianoaniliny, 22,3 g sproszkowanego żelaza, 50 ml 96% etanolu i 50 ml wody wkrapla się, przy mieszaniu, roztwór 2,2 g chlorku amonu i 15 ml wody. Mieszanie kontynuuje się w ciągu dalszych 15 minut, po czym ciepłą mieszaninę reakcyjną przesącza. Do przesącza dodaje się 250 ml. Po oziębieniu wytrącone kryształy odsącza się. Otrzymuje się 12,2 g 4-tiocyjaniano-1,2-diaminobenzenu o temperaturze topnienia 108-110°C. Wydajność: 74%.

P r z y k ł a d III. Do utrzymywanej we wrzeniu zawiesiny 19,5 g 2-nitro-4-tiocyanianoaniliny, 22,3 g sproszkowanego żelaza, 40 ml 96% etanolu i 50 ml wody wkrapla się, przy mieszaniu, roztwór 2,2 g chlorku żelazawego i 4 ml wody. Mieszanie kontynuuje się w ciągu dalszych 10 minut, po czym przesącza mieszaninę reakcyjną. Do przesącza dodaje się 200 ml wody. Przy oziębianiu wytrącają się kryształy, które odsącza się. Otrzymuje się 12,3 g 4-tiocyaniano-1,2-diaminobenzenu o temperaturze topnienia 108-110°C. Wydajność: 74,5%.

P r z y k ł a d IV. 16,5 g 1,2-diaminobenzenu rozpuszcza się w 20 ml 5 N kwasu solnego, w 80°C, po czym do ciepłego roztworu w ciągu 10 minut dodaje się podgrzany do 80°C roztwór 13,7 g soli wapniowej karbometoksykocyanamidu i 50 ml wody. Temperatura mieszaniny reakcyjnej podnosi się do 93-95°C. Po zakończeniu dodawania kontroluje się pH roztworu, dodawaniem 5 N kwasu solnego utrzymuje je w zakresie 3-4. Po kilku minutach rozpoczyna się wytrącanie kryształów. Dodawaniem 5 N kwasu solnego nadal utrzymuje się pH w zakresie 3-4. Po zakończeniu dodawania kwasu mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu dalszych 15 minut, a wytrącone kryształy odsącza i przemywa kolejno wodą i gorącym metanolem. Otrzymuje się 22,4 g 5/6/-tiocyaniano-2-/metoksykarbonyloamino/benzimidazolu. Wydajność: 90,5%. Według spektrografii masowej ciężar cząsteczkowy produktu wynosi 248.

P r z y k ł a d V. 32 g technicznego cyjanamidu wapnia /co odpowiada 0,22 g cyjanamidu wapnia/ energicznie miesza się w 114 ml wody w temperaturze 30°C, w ciągu godziny, po czym w ciągu pół godziny wkrapla w tej temperaturze 20,5 ml /25,4 g, 0,269 mola/ chloromrówczanu etylu. Całość miesza się w ciągu dalszej godziny i odsącza zanieczyszczenia. Czysty przesącz podgrzewa się do 80°C i dodaje podgrzany do 80°C roztwór 33 g /0,20 mola/ 1,2-diamino-4-tiocyanianobenzenu w 40 ml 5 N kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną przerabia się jak opisano w przykładzie IV. Otrzymuje się 41 g 5/6/-tiocyaniano-2-/metoksykarbonyloamino/benzimidazolu. Wydajność: 83%. Produkt jest identyczny z otrzymanym według przykładu IV.

P r z y k ł a d VI. Postępuje się jak w przykładzie V, z tym, że roztwór 1,2-diamino-4-tiocyaniano-benzenu w mieszaninie 50 ml 5 N kwasu solnego i 40 ml 96% etanolu dodaje się do roztworu karbometoksykocyanamidu. Mieszaninę reakcyjną przerabia się jak opisano w przykładzie V. 5/6/-tiocyaniano-2-/metoksykarbonyloamino/benzimidazol otrzymuje się w postaci dobrze wykształconych kryształów.

P r z y k ł a d VII. 8,25 g 2-amino-4-tiocyaniano-aniliny rozpuszcza się w 60 ml acetonu, a do roztworu wkrapla roztwór 6,1 g bromocyjanu w 20 ml etanolu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na noc, po czym odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie i za pomocą 2 N roztworu wodorotlenku sodu doprowadza do pH 8. Wytrącone kryształy odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 8,3 g 2-amino-5-tiocyaniano-1H-benzimidazolu o temperaturze topnienia 204-205°C /z rozkładem/.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania pochodnych 5/6/-tiocyaniano-benzimidazolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza wodór, chlorowec, grupę C₁₋₄-alkilową, C₁₋₃-alkoksyłową, R¹ oznacza grupę aminową lub C₁₋₄-alkoksykarbonyloaminową, oraz ich soli, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, redukuje się selektywnie żelazem do związku o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, który wprowadza się w reakcję z cyjanamidem o wzorze ogólnym 4, przy czym R³ oznacza grupę C₁₋₄-alkoksykarbonyłową, po czym otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że redukcję związku o wzorze ogólnym 2 prowadzi się za pomocą żelaza, w wodnoorganicznym, obojętnym lub słabo kwaśnym środowisku.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że do redukcji stosuje się żelazo w postaci subtelnie rozdrobnionej, uprzednio poddane traktowaniu aktywującemu za pomocą mocnego nieorganicznego kwasu lub jego soli.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się w temperaturze 20-100°C.

5. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się w temperaturze 70-100°C.

6. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję związku o wzorze ogólnym 3 z cyjanamidem o wzorze ogólnym 4 prowadzi się w wodnym lub organicznym rozpuszczalniku, w obecności kwasu.

7. Sposób wytwarzania pochodnych 5/6/-tlocyjaniano-benzimidazolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza wodór, chlorowiec, grupę C₁₋₄-alkilową, C₁₋₃alkoksyłową lub trifluorometylową, R¹ oznacza grupę aminową lub C₁₋₄alkoksykarbonyloaminową, oraz ich soli, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, redukuje się selektywnie żelazem do związku o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, który wprowadza się w reakcję z chlorowcocyjanem o wzorze ogólnym 5, w którym Hlg oznacza chlor lub brom i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól.

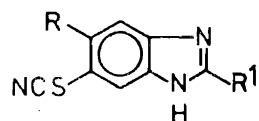
8. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że redukcję związku o wzorze ogólnym 2 prowadzi się za pomocą żelaza, w wodnoorganicznym obojętnym lub słabo kwaśnym środowisku.

9. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że do redukcji stosuje się żelazo w postaci subtelnie rozdrobnionej, uprzednio poddane traktowaniu aktywującemu za pomocą mocnego nieorganicznego kwasu lub jego soli.

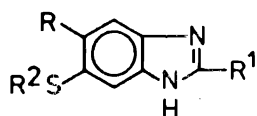
10. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się w temperaturze 20-100°C.

11. Sposób według zastrz. 10, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się w temperaturze 70-100°C.

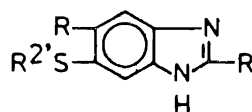
12. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że reakcję związku o wzorze ogólnym 3 z cyjanamidem o wzorze ogólnym 4 prowadzi się w wodnym lub organicznym rozpuszczalniku, w obecności kwasu.



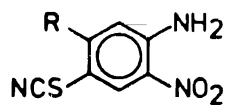
WZÓR 1



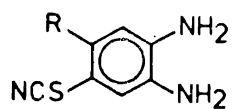
WZÓR 1a



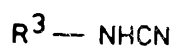
WZÓR 1b



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5