

204006



204006

MEMORIA DESCRIPTIVA
de un CERTIFICADO DE 3ª ADICION por mejo-
ras introducidas en el objeto de la Paten-
te Principal nº 196.753, por : "PROCEDIMI-
ENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL
IMIDAZOL", a favor de : SCHERING A.G.,
domiciliada en BERLIN N.65, Müllerstrasse
170/172 (Alemania).

=====

En la Patente Principal nº 196.753 se ha descrito un
procedimiento para la obtención de derivados del imidazol,
el cual, entre otras cosas, se caracteriza porque combinacio-
nes o-diamino monosustituidas o se condensan con combinaciones
5 básicamente sustituidas que todavía contienen sustituyentes
adecuados para el cierre del anillo en el anillo del imidazol,
o se hacen reaccionar con combinaciones que juntamente con los
sustituyentes adecuados para el cierre del anillo contienen
todavía un grupo permutable por amoniaco, aminos o diaminas
10 primarias o secundarias, en el que puede introducirse el
radical básico .-

Ahora bien se ha descubierto que para la obtención de
iguales combinaciones del imidazol puede partirse de o-diamino-
combinaciones, uno de cuyos grupos amino se hace reaccionar
15 con un aldéhido aromático sustituido o no sustituido, por
ejemplo benzaldéhido, en la base Schiff, mientras que queda

204006



libre el segundo grupo amino, luego se hidrogena la base Schiff y la combinación hidrogenada, por ejemplo la N-benzil-o-fenilendiamina, se convierte del modo conocido en benzimidazoles básicamente sustituidos, bien realizando directamente el cierre del anillo en el del imidazol e introduciendo después un radical básico en posición 2, bien introduciendo primero un radical básico en posición 2, radical que posee además un sustituyente que facilita el cierre del anillo, y realizando después este cierre .-

En la obtención de las bases Schiff antes mencionadas sirviéndose de aldéhdos aromáticos sustituidos o no sustituidos, por ejemplo benzaldéhdos, de los que preferentemente se emplearán los benzaldéhdos p-halogenados en especial los p-cloro-benzaldéhdos y p-alcoxibenzaldéhdos, por ejemplo el p-metoxi- o p-etoxibenzaldéhdido, se trabaja preferentemente en ausencia de álcali al comenzar la reacción y el álcali solo se agrega después de cierto tiempo de reacción o hacia el final de la misma. La condensación puede efectuarse por refrigeración mediante hielo y sal común, pero con mejor rendimiento puede practicarse a la temperatura del local y también a temperatura más alta, (por ejemplo 50°). Como disolventes se prestan especialmente los alcoholes inferiores, mientras que la subsiguiente hidrogenación se realiza preferentemente en disolución de éster acético o de dioxano y esto en medio débilmente alcalino, por ejemplo empleando níquel Raney de reacción alcalina a temperaturas bajas o elevadas, preferentemente a 0-50° .-

Ejemplos:

1.) A 10,8 g de o-fenilendiamina disueltos en 40 cm³ de metanol se agregan 14 g de p-clorobenzaldéhdido puro (F. 49°) agitando a la temperatura del local, luego se deja

204006

4 JUN



reaccionar todavia durante 6 horas. Al final de la reaccion se agrega 1 cm³ de lejia de potasa caustica al 50 % (acuosa), se separa por aspiracion la base Schiff precipitada, la
50 N-(p-clorobenzal)-o-fenilenodiamina, se lava con 15 cm³ de metanol (en frio) y se seca en el desecador al vacio. Rendimiento : 94-95 % del teorico. F. 115° .-

10 g de N-(p-clorobenzal)-o-fenilenodiamina en 60 cm³ de ester acetico se hidrogenan en el agitador y a la temperatura del local empleando 2 cm³ de niquel Raney ligeramente
55 alcalino. Despues de 6 horas se termina la fijacion de hidrogeno. Despues de separar el catalizador y concentrar al baño maria, se obtienen 9,3 g de producto bruto que se solidifica cristalino en el desecador. Para purificarlo se pulveriza dicho producto bruto y durante media hora se agita con 60 cm³
60 de eter de petroleo. Se obtienen 8,4 g de N-(p-clorobenzil)-o-fenilenodiamina con F. 82-85° ; recristalizado en metanol presenta un F. de 89-90°. Se hierven con reflujo durante algunas horas, por ejemplo durante 3 horas, 44,2 g de N-(p-
65 clorobenzil)-o-fenilenodiamina con 190 cm³ de acido clorhidrico 5-n-y 27 g de acido monocloracetico. Despues de reposar varias horas se separa la fase acuosa existente sobre el aceite, se revuelve el aceite con acetona, la sustancia se torna solida, se separa por aspiracion y se vuelve a lavar con acetona.
70 El clorhidrato impuro de 1-(p-clorobenzil)-2-clorometilbenzimidazol se seca en el desecador al vacio y se sigue elaborando directamente. 5,7 g del producto impuro asi obtenido se suspenden en 15 cm³ de toluol y despues de agregar 4,1 g de pirrolidina (kp.87-90°) se hierve durante 3 horas con
75 reflujo. De la mezcla de reaccion enfriada, despues de separar el hidrocioruro de pirrolidina y el exceso de pirrolidina mediante lavado con agua, se obtiene el 1-(p-clorobenzil)-2-(pirrolidil-metil)-benzimidazol al concentrar la disolucion

204006



de toluol, como producto impuro y para purificarlo se con-
80 vierte en el hidrocioruro, que recristalizado en butanol
tiene el F. 239-241° .-

Indicaremos todavia a continuaci3n dos ejemplos de
ejecuci3n de la hidrogenaci3n :

a) 10 g de N-(p-clorobenzal)-o-fenilenodiamina en 60
85 cm³ de 6ster ac6tico se hidrogenan a 20° y 60 at sobre la
exterior empleando 2 cm³ de catalizador de niquel Raney
ligeramente alcalino .-

Despu6s de 5 horas se termina la fijaci3n de hidr3geno
y despu6s de la elaboraci3n se obtienen 9,7 g de producto
90 impuro cristalino que por agitaci3n con 6ter de petr3leo
se purifica. Rendimiento : 8,7 g = 86,8 % del te3rico, F.
87-89° .-

b) 10 g de N-(p-clorobenzal)-o-fenilenodiamina en 60
cm³ de dioxano se hidrogenan a 15° empleando 2 cm³ de niquel
95 Raney ligeramente alcalino en el agitador. Despu6s de 3
horas se termina la fijaci3n de hidr3geno. Concentrando el
filtrado al vac3o se obtienen 9,3 g de un producto impuro
cristalino, que despu6s de purificaci3n con 6ter de petr3leo,
proporciona 8,5 g = 84,8 % del rendimiento te3rico de
100 N-(p-clorobenzil)-o-fenilenodiamina con F. 87-89° .-

c) 500 g de N-(p-clorobenzal)-o-fenilenodiamina en
250,0 cm³ de benzol exento de tiofeno se hidrogenan utili-
zando un catalizador de niquel Raney ligeramente alcalino
(preparado con 10,0 g de aleaci3n Raney al 50 : 50)/ a 20°C
105 y entre 10 y 20 at sobre la exterior. La fijaci3n de hidr3-
geno se termina despu6s de 3 horas. Concentrando la disolu-
ci3n benz3lica filtrada se obtienen 48,2 g de N-p-cloroben-
zil-o-fenilenodiamina impura con F. 79-85°C. Despu6s de
purificar la sustancia (por ejemplo recristalizandola en
110 metanol 3 ligroína), el punto de fusi3n es de 90°C .-



204006

2.) A 10,8 g de o-fenilenodiamina disueltos en 40 cm³ de metanol se incorporan agitando y a la temperatura del local 13,6 g de anisaldérido. Se dejan reaccionar durante algunas horas y al final se introduce agitando 1 cm³ de
115 lejía acuosa de potasa cáustica al 50 %. Durante la reacción precipita como papilla amarilla la N-(p-metoxi-benzal)-o-fenilenodiamina, que se separa por aspiración y se lava nuevamente con metanol frío. La base Schiff funde a 101-102°C.

10 g de N-(p-metoxibenzal)-o-fenilenodiamina se hidrogenan en 60 cm³ de éster acético con 2 cm³ de níquel Raney ligeramente alcalino como catalizador, a 150 at sobre la exterior y 50°C. Después de 5 horas se termina la fijación de hidrógeno. En la ulterior elaboración se obtiene N-(p-metoxibenzil)-o-fenilenodiamina, que se recristaliza en
125 bencina. F. 97-98,5°C.-

7,9 g de N-(p-metoxibenzil)-o-fenilenodiamina se disuelven en 100 cm³ de éter (seco) y se tratan con 2,8 g de piridina (seca). Enfriando y agitando se incorpora poco a poco a gotas 3,9 g de cloruro de cloracetilo, diluido con
130 10 cm³ de éter (seco). La mezcla de reacción se deja reposar varias horas a la temperatura del local y por aspiración se separa el precipitado formado. Después de lavar con éter frío, se agita el precipitado con agua y luego se filtra bien en el embudo de Büchner e inmediatamente se seca en
135 el desecador al vacío. La N-(p-metoxibenzil)-o-fenilenodiamina así obtenida puede seguir trabajándose como producto impuro .-

En 150 cm³ de éter (seco) se suspenden 11 g de N-(p-metoxibenzil)-N'-(cloracetil)-o-fenilenodiamina impura.
140 Enfriando y agitando se hacen llegar gota a gota 5,6 g de pirrolidina diluidos con 20 cm³ de éter, y la mezcla de reacción se sigue agitando algunas horas a la temperatura

204006



del local. Luego la mezcla se pone en un embudo separador y se extrae después con agua hasta que ésta no indique ya
 145 reacción alcalina al papel de tornasol. La disolución etérea se seca sobre sulfato sódico calcinado. El aceite que queda después de evaporar el éter se disuelve en 40 cm³ de ácido acético cristalizante, se trata con 5 g de acetato sódico anhidro y la mezcla de reacción se hierve algún tiempo con
 150 reflujo. Después de enfriar se alcaliniza el precipitado con lejía de sosa cáustica diluida y se extrae con benzol la base que entonces precipita. La base impura así obtenida se convierte en el monohidrocloreto, que puede recristalizarse en butanol. El hidrocloreto de 1-p-metoxibenzil-2-pirrolidilmetil-
 155 benzimidazol funde a 204-205° .-

===== N O T A =====

1.) Mejoras en el procedimiento de la Patente Principal nº 196.753 para la obtención de derivados del imidazol, caracterizada porque combinaciones o-diamino se hacen reaccionar
 160 con una molécula de un aldehído aromático sustituido o no sustituido, por ejemplo benzaldehído, para obtener una base Schiff y se hidrogena su doble enlace, después de lo cual se efectúa del modo conocido directamente el cierre del anillo en el anillo del imidazol y luego en posición 2 se introduce
 165 un radical básico, o primero se introduce en posición 2 un radical básico que todavía contiene un sustituyente que permite el cierre del anillo, y luego se efectúa este cierre .-

2.) Mejoras según lo reivindicado en el punto 1, caracterizadas porque la hidrogenación se realiza en éster acético
 170 o disolución de dioxano en medio débilmente alcalino, por ejemplo empleando a temperaturas de 0-50° níquel Raney de reacción alcalina .-

= 7 =

204006



3.) Procedimiento para la obtención de derivados del imidazol .-

Este Certificado de 3ª Adición recae sobre mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal nº 196.753 por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL IMIDAZOL" que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara .-

Madrid, 14 de Junio de 1.952

ANTONIO FERNANDEZ PASQUA