

419444

419444



F.C. 29-9-75

Int. Cl.: <u>C07D</u>

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT vormals Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt/Main (Republica Federal Alemana) por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENCIMIDAZOLES SUSTITUIDOS"

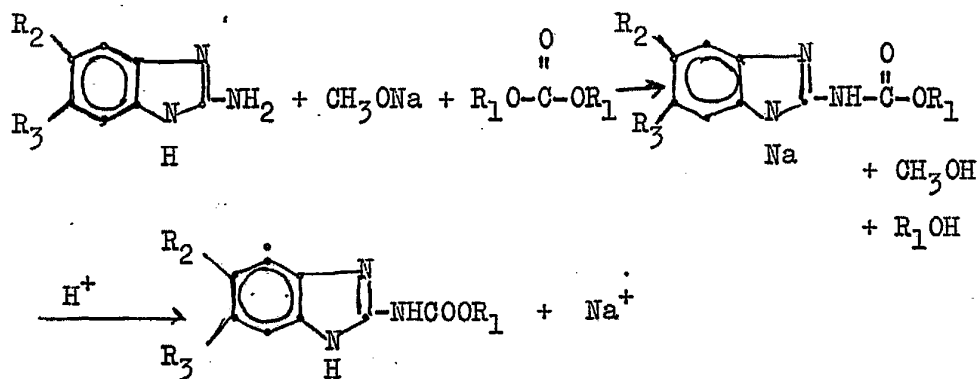
Memoria Descriptiva

5 Constituye el objeto de la invención un procedimiento para la obtención de ésteres alquílicos y bencílicos y respectivamente de sus sales, partiendo de ácido 2-bencimidazol carbámico caracterizado por el hecho de transformarse con bases 2-aminobencimidazoles en sus sales alcalinas o alcalino-terreas, hacerse reaccionar los mismos con ésteres de ácido carbónico, con exclusión de agua, y transformarse por acidificación, si así se desea, las sales de carbaminato obtenidas en los ésteres libres de ácido 2-bencimidazol-carbámico.



10 Aun cuando se conoce ya por la Patente USA 3.480.642
el procedimiento de obtener 1-alcoxicarbonil-2-aminobencimidazoles
partiendo de 2-aminobencimidazol por transformación con
ésteres de ácido clorofórmico, y se sabe que se puede transfor
15 mar luego éstos, por calentamiento en piridina anhidra, dime
tilformamida o acetonitrilo, en 2-alcoxicarbonilaminobencimi
dazoles, la transformación no es posible, sin embargo, sino
con rendimientos muy malos y conduce principalmente a la ob
tención de productos secundarios insolubles en álcalis y áci
20 dos, de modo que esta reacción no tiene importancia alguna
desde el punto de vista económico. La transformación con em
pleo de ésteres de ácido carbónico se desarrolla por el con
trario, sorprendentemente, con excelentes rendimientos y sin
formación del indeseado l-isómero.

25 La transformación se desarrolla según el siguiente
esquema general de reacción, empleándose como base metilato
de Na :





419444

35 Los 2-aminobencimidazoles empleados, y respectivamente sus sales, pueden contener sustituyentes cualesquiera siempre que éstos estén inertes en las condiciones de la reacción. Cítense los siguientes:

R_1 : ($C_1 - C_6$) alquilo; bencilo;

40 R_2, R_3 : hidrógeno, cloro, bromo, flúor, nitro, ($C_1 - C_5$) alquilo, alcoxi o alquiltio, feniltio, fenoxi o benzoilo.

45 Son restos preferidos para R_1 el metilo, etilo y n-butilo; para R_2 hidrógeno, n-butilo, cloro, bromo, metoxi, etoxi, benzoilo, fenoxi y fenilmercapto. R_3 es, con preferencia, hidrógeno.

Los 2-aminobencimidazoles que sirven como materias primas pueden ser obtenidos por procedimientos conocidos, por ejemplo según Am. chim. [8], 15, 189-193.

50 El procedimiento es ejecutado ventajosamente en un disolvente orgánico indiferente, como alcoholes con 1-4 átomos de C, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, acetona, metiletilcetona, éter dimetílico de glicol dietilénico o en el éster de ácido carbónico como componente de reacción. Primero, se puede transformar el 2-amino
55 bencimidazol o un derivado correspondientemente sustituido en su sal, y emplear ésta para la reacción. Para esta formación de sal son adecuados, ante todo, los alcoholatos e hidroxidos alcalinos y alcalinotérreos, y además las bases co-

419444



60 mo, por ejemplo, el NaNH_2 y NaH , así como los compuestos me-
talorgánicos, como por ejemplo el sodio-trifenilo. Sin embar-
go, se puede también formar la sal "in situ" y elaborarla
ulteriormente en solución o suspensión, en cuyo caso, sin-
embargo, hay que emplear bases anhidras.

65 En general, se procede añadiendo la base y el éster
de ácido carbónico a la solución o a la suspensión del 2-ami-
nobencimidazol en un disolvente orgánico, no siendo críticas
la sucesión de la adición de los participantes en la reacción
ni la cantidad del disolvente. Por razones económicas, es ven-
tajoso mantener pequeño el volumen de la reacción. No es nece-
70 sario emplear en relaciones cuantitativas equivalentes, los
participantes en la reacción del 2-aminobencimidazol sino que,
más bien, puede perfectamente emplearse el éster de ácido car-
bónico en exceso y respectivamente como disolvente, y trabajar
con un exceso de base.

75 La duración de la reacción es de algunos minutos
hasta algunas horas, mientras que la temperatura de la reac-
ción puede estar comprendida entre 10° y 250° C., y preferi-
blemente entre 25° y 100° C. La reacción conduce a la obtención
de una sal de carbamato de bencimidazol, que es generalmente
80 insoluble en el medio de reacción. Se puede aislar esta sal
por filtración u obtener también, por acidificación, los és-
teres libres de ácido 2-bencimidazolcarbámico. Para ello, se
regula sobre un valor pH comprendido entre 5 y 3 el produc-
to de reacción obtenido durante la reacción, mediante un aci-
do orgánico o inorgánico, como por ejemplo ácido acético,



419444

85 ácido fórmico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Es ventajoso diluir previamente con agua el producto de la reacción. Por otra parte, se puede también suspender o disolver en agua la sal aislada, y regularla a continuación sobre el valor pH deseado.

90 Por filtración se separa, se lava y se seca el producto insoluble de reacción.

Los productos del procedimiento son, en su máxima parte, compuestos conocidos que poseen un amplio efecto fungicida y antihelmíntico y, en la forma de sus sales alcalinas y alcalinotérreas, son productos iniciales para la síntesis de productos protectores de las plantas y farmacéuticos.

El procedimiento tienen que ser explicado por los Ejemplos siguientes.

Ejemplos

100 Ejemplo 1

2-metoxicarbonilaminobencimidazol

Se adiciona la suspensión de 24,4 g de 2-aminobencimidazol en 150 ml de tetrahidrofurano con 16,2 g de metilato sódico y 22,5 g de éster dimetílico de ácido carbónico y se calienta 2 horas a temperatura de ebullición. A continuación, se vierte la suspensión obtenida en 300 ml de agua y se neutraliza con ácido clorhídrico. Se separa por filtración el producto blanco de la reacción, se lava con agua y se seca.

Se obtienen 37,8 g (99% del rendimiento teórico)



110 de 2-metoxicarbonilaminobencimidazol, de punto de descomposición 310g-315g C.

Cuando, en lugar de dimetiléster de ácido carbónico, se emplea di-n-hexiléster de ácido carbónico y hexanol como disolvente, se obtiene 2-hexiloxicarbonilaminobencimidazol (punto de descomposición a partir de 205g).

Ejemplo 2

2-etoxicarbonilaminobencimidazol

120 Para disolver 11,5 g de sodio en 500 ml de etanol, se añaden, agitando, 61,5 g de 2-aminobencimidazol así como 59 g de dietiléster de ácido carbónico y se calienta 1 hora con reflujo. Luego, se regula la suspensión obtenida sobre un pH 7,5 con ácido acético diluido, se separa por filtración y se seca.

125 El 2-etoxicarbonilaminobencimidazol obtenido se descompone a 328g C.

Ejemplo 3

Sal sódica de 2-etoxicarbonilaminobencimidazol

130 A la solución de 13,3 g de 2-aminobencimidazol y 5,5 g de metilato sódico en 100 ml de dioxano, se añaden 11,8 g de carbonato de dietilo y se agita durante 3 horas a 60g C., se deja enfriar y se separa por filtración del depósito formado. Se lava con etanol la sal sódica obtenida del 2-etoxicarbonilaminobencimidazol y se seca. Se descompone por encima de los 360g.



135

Si, en lugar de dietilcarbonato, se emplea dibencilester de ácido carbónico, se obtiene 2-benciloxycarbonilaminobencimidazol, de punto de descomposición a partir de 250º C.

Ejemplo 4

140

Sal potásica de 2-metoxycarbonilaminobencimidazol

Para disolver 7,82 g de potasio en 200 ml de metanol, se añaden 18 g de éster dimetílico de ácido carbónico y 26,4 g de 2-aminobencimidazol, se calienta 2 horas con reflujo y se separa por filtración del precipitado que se ha formado.

145

La sal secada se descompone por encima de los 360º C.

Ejemplo 5

2-metoxycarbonilamino-5(6)-clorobencimidazol

150

Para disolver 16 g de 2-amino-5(6)-clorobencimidazol y 5,4 g de metilato sódico en 100 ml de dimetilformamida, se añaden 9 g de éster dimetílico de ácido carbónico y se calienta, agitando, 30 minutos a 60º C. A continuación, se adiciona la mezcla de reacción con 300 ml de agua y se neutraliza con ácido clorhídrico diluido.

155

Se separa por filtración, el 2-metoxycarbonilamino-5(6)-clorobencimidazol formado, se lava y se seca. Se descompone a 295º C.

Ejemplo 6

Por transformación de 2-aminobencimidazoles corres-



160 pondientemente sustituidos con éster dimetilico de ácido carbónico, se obtienen, análogamente a los Ejemplos 1 y respectivamente 5, los compuestos siguientes:

	Compuesto inicial	Producto final	Punto de descomposicion
165	a) 2-amino-5,6-dimetil-bencimidazol	2-metoxicarbonilamino-5,6-dimetil-bencimidazol	300g C.
	b) 2-amino-5(6)-n-butyl-bencimidazol	2-metoxicarbonilamino-5(6)-n-butylbencimidazol	221g C.
170	c) 2-amino-5(6)-metil-bencimidazol	2-metoxicarbonilamino-5(6)-metilbencimidazol	298g C.
	d) 2-amino-5(6)-feniltiobencimidazol	2-metoxicarbonilamino-5(6)-feniltio-bencimidazol	233g C.
175	e) 2-amino-5(6)-benzoyl-bencimidazol	2-metoxicarbonilamino-5(6)-benzoyl-bencimidazol	285g C.
	f) 2-amino-5(6)-fenoxi-bencimidazol	2-metoxicarbonilamino-5(6)-fenoxi-bencimidazol	248g C.
	g) 2-amino-5(6)-metoxi-bencimidazol	2-metoxicarbonilamino-5(6)-metoxi-bencimidazol	
180	h) 2-amino-5(6)-etoxi-bencimidazol	2-metoxicarbonilamino-5(6)-etoxi-bencimidazol	226g C.

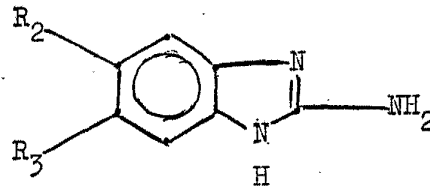


REIVINDICACIONES
=====

185 1).- Procedimiento para la obtención de bencimidazoles sustituidos que consisten en ésteres alquílicos y bencílicos de ácido 2-bencimidazolcarbámico, y respectivamente de sus sales, caracterizado por transformarse, con bases, 2-aminobencimidazoles en sus sales alcalinas o alcalinotérreas, transformarse éstas con correspondientes ésteres de ácido carbónico con exclusión de agua y transformarse eventualmente
190 las sales obtenidas, por acidificación, en los ésteres libres de ácido 2-bencimidazolcarbámico.

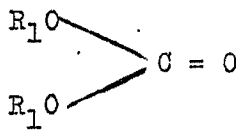
2).- Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse 2-aminobencimidazoles de la fórmula

195



- donde R₂ y R₃ son iguales o distintos y representan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro (C₁ - C₅) alquilo, (C₁ - C₅) alcoxi, (C₁ - C₅) alquiltio, feniltio, fenoxi o benzoilo - en
200 presencia de una base, con ésteres de ácido carbónico de la fórmula

205



419444

= 8



donde R_1 representa ($C_1 - C_6$) alquilo o bencilo, y transformarse eventualmente por acidificación las sales obtenidas en los ésteres libres de ácido 2-bencimidazolcarbámico.

210

3).- Esteres de ácido 2-bencimidazol-carbámico, obtenidos según la reivindicación 1) ó 2),

4).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BENCIMIDAZOLES SUSTITUIDOS"

Esta memoria consta de 10 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 8 de octubre de 1.973