

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(19) ES	(21) <b>477086</b>	(10) A1
(23) FECHA DE PRESENTACION		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(10) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
3.755/78	7 abril 1978	Suiza
3.755/78 BADA ESTA PRIORIDAD - NO REGISTRADA ESTA PRIORIDAD		
(37) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la preparación de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol"		
(71) SOLICITANTE (S)		
EPROVA Aktiengesellschaft		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
im Laternenacker 5, CH-8200 Schaffhausen (Suiza)		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr.sc.techn. Hans-Rudolf Müller, Werner Kündig, Alfred Hedinger		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
Carlos Fernández Candelas		

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de 4(5)-metil-5(4)-hidroximetil-imidazol por reacción de 4(5)-metil-imidazol con formaldehído. Ya Windaus [Ber. d. deutschen chem. Gesellschaft 42 759 (1909)] fue capaz de obtener en pequeñas cantidades 4-metil-5-hidroximetil-imidazol por calentamiento durante 8 horas de 4-metil-imidazol con solución de formaldehído en un tubo a 120°C. Erlenmeyer y otros [Helv. Chim. Acta 31. 38 (1948)] lograron según este procedimiento con un calentamiento durante 4-6 horas a 120°C un rendimiento de 11 % de la teoría. La hidroximetilación de otros imidazoles por reacción con formaldehído conduce, según R. Grindley y otros [J. Chem. Soc. 1927. 3128 - 36] habitualmente, con rendimientos de aproximadamente 40 %, a los correspondientes hidroximetil-imidazoles.

No se pudieron detectar en la bibliografía rendimientos más elevados.

Según Staab y otros [Liebigs Annalen der Chemie 715. 129 (1968)] los necesarios metil-5-hidroximetil-imidazoles se obtienen por reducción de ésteres de ácidos metil-imidazol-5-carboxílicos mejor que mediante hidroximetilación de los metil-imidazoles. Lo mismo lo han encontrado también Durant y otros [J. Med. Chem. 1976. 19 (7) 925 (1976)] en el caso de la preparación de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol. Véase para ello también la memoria de patente británica número 1.341.376. El 4-hidroximetil-imidazol se obtuvo también mediante reducción electroquímica de ácido imidazol-4-carboxílico - [memoria de publicación alemana número 2.538.621 (11.3.1976)].

Dado que la reducción de funciones ácido carboxílico o éster de ácido carboxílico para formar el grupo hidroximetilo es siempre muy costosa y por lo general exige reactivos costosos, hasta hoy día no se conoce ningún procedimiento que sea capaz de proporcionar de manera sencilla a precio barato y con elevado rendimiento, 4-metil-5-hidroximetil-imidazol.

El invento se basó en la misión de encontrar un nuevo procedimiento para la preparación de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol, que no tuviera las desventajas arriba expuestas de los procedimientos hasta hoy día conocidos. Esta misión fue resuelta mediante el desarrollo y la presentación del procedimiento seguidamente descrito. Se encontró que se puede obtener 4-metil-5-hidroximetil-imidazol con muy altos rendimientos y sobresaliente pureza, por reacción de 4-metil-imidazol con formaldehído, si la reacción

- (a) se lleva a cabo en un medio alcalino en un margen de pH de aproximadamente 11-13, preferiblemente de 12-13 y
- (b) a una temperatura relativamente baja de aproximadamente 20-60°C, preferiblemente de 30-40°C, y para ello
- (c) no se utiliza ningún exceso, o sólo un pequeño exceso de como máximo 0,5 moles, de formaldehído por cada mol de 4-metil-imidazol empleado.

La presencia de un gran exceso de formaldehído libre puede ser evitada también agregando constantemente formaldehído en el transcurso de la reacción de hidroximetilación aproximadamente en cantidad correspondiente al consumo de tal reactivo.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en solución acuosa concentrada y empleando solución acuosa de formalina como reactivo. En lugar de formaldehído monómero se puede utilizar también como manantial de  $\text{CH}_2\text{O}$  formaldehído polimerizado  $(\text{CH}_2\text{O})_x$  tal como por ejemplo paraformaldehído. Para el ajuste del margen de pH alcalino se utilizan hidróxidos de metales alcalinos o alcalino-térreos, carbonatos de metales alcalinos o sulfitos de metales alcalinos. Se prefieren los hidróxidos de metales alcalinos.

La mayor parte del 4-metil-5-hidroximetil-imidazol formado (60-80 % de la teoría) se puede obtener después de neutralización de la base utilizada, por adición de un ácido, preferiblemente un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico y por eliminación del agua mediante concentración por evaporación y mediante deshidratación azeótropa, por ejemplo con isopropanol, isobutanol o 2-butanol y adición de una cetona inferior directamente como base libre con una concentración de 98-99 %. En el cromatograma en capa delgada no puede descubrirse ninguna mancha secundaria intensa. Una proporción adicional de 5-30 % del producto se puede aislar a partir de las aguas madres como sal por adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo como clorhidrato o como 2-(4-clorobenzoil)-benzoato, etc. El rendimiento global es de 80-90 % de la teoría.

Alternativamente, también se puede aislar todo el producto como sal por adición de ácido, por ejemplo como clorhidrato.

Si la reacción con formaldehído se lleva a cabo en medio

alcalino bajo un gas protector tal como nitrógeno o argón, las soluciones no se colorean y los productos obtenidos son incoloros.

Con este procedimiento, en comparación con el estado conocido de la técnica, se logró un considerable progreso. El 4-metil-5-hidroximetil-imidazol se ha convertido por consiguiente en un producto barato. Va ganando importancia creciente como producto intermedio para la preparación de medicamentos, por ejemplo para la preparación de N-ciano-N'-metil-N''-[2-(4-metil-5-imidazol)-metil-tioetil]-guanidina, que ha sido conocida con el nombre libre CIMETIDINA.

Las condiciones de reacción óptimas reivindicadas son bastante estrechas. Si uno se separa de ellas, disminuye considerablemente el rendimiento.

Se ha puesto de manifiesto que el mantenimiento de un determinado valor de pH alto, el de una temperatura no demasiado elevada, y la utilización de un exceso sólo pequeño de formaldehído son esenciales para la consecución de buenos rendimientos.

Influencia de la temperatura y del pH :

En el margen ácido o alcalino relativamente débil - hasta aproximadamente pH 11 - la reacción de 4-metil-imidazol con el formaldehído se efectúa solo a temperatura algo elevada. A la temperatura ambiente, por debajo de pH 11,0 no se forma ninguna cantidad digna de mención de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol. A pH 10,4-10,5 a 30°C todavía después de 65 horas está inalterado el 100 % del 4-metil-imidazol empleado.

Al aumentar el valor de pH aumenta rápidamente también -  
la velocidad de reacción.

A temperatura ambiente y a pH 11,5, después de 75-100 ho  
ras se ha consumido aproximadamente 50 % del 4-metil-imidazol emplea  
do. A pH 11,6 se obtuvo después de 72 horas a la temperatura ambien  
te 59 % de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol.

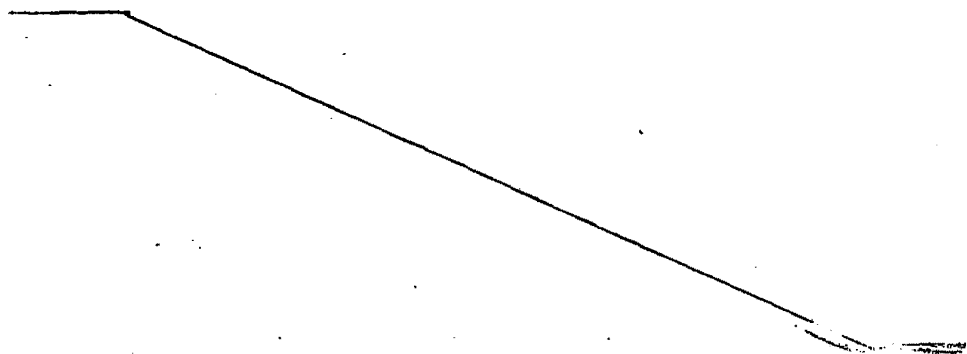
A pH 11,5 y 30°C ya después de 45 horas ha reaccionado -  
la mitad del 4-metil-imidazol empleado. A pH 12,7-12,8, se ha hidro  
ximetilado a 30°C ya después de 10 horas un 70 % del 4-metil-imida  
zol y después de 26 horas aproximadamente un 97 % de dicho 4-metil-  
imidazol empleado.

Se obtuvieron buenos rendimientos de 80->90 % de 4-metil-  
5-hidroximetil-imidazol a pH 12,3-12,8 y a temperatura ambiente des  
pués de 65-75 horas. En el transcurso de la reacción el valor del -  
pH sube espontáneamente a 13,0-13,4.

Por calentamiento se aumenta intensamente la velocidad -  
de reacción y se disminuye de modo correspondientemente intenso el  
tiempo de reacción.

Tabla

Reacción de 4-metil-imidazol con  $\text{CH}_2\text{O}$  a pH 12,7 a diferentes tempe  
raturas.



Temperatura °C	Tiempo en horas	4-metil-imidazol reaccionado en % del empleado	Rendimiento máximo de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol.
5 30	3	36	79 - 84 %
	6	53	
	11	67	
	21	90	
10 40	2	43	93 %
	4	75	
	8	85	
	12	90	
	23	95	
15 50	1	59	80 %
	2	75	
	3	83	
	5	95	

A 50°C se produce ya un producto coloreado, y ya no es óptimo el --  
 rendimiento que puede alcanzarse. A temperaturas todavía mayores -  
 (90-120°C) aparecen y se manifiestan reacciones secundarias intensa  
 20 mente coloreadoras. El producto está todavía más intensamente colo-  
 reado y el rendimiento es reducido de nuevo intensamente.

Exceso de formaldehído:

Erlenmeyer y otros [Helv. Chim. Acta 31.38 (1948)] emplearon 2,75 moles de  $\text{CH}_2\text{O}$  por cada mol de 4-metil-imidazol. Incluso en condiciones por lo demás óptimas (pH, temperatura) se logran con este exceso de  $\text{CH}_2\text{O}$  rendimientos de solamente 53-59 % de la teoría.

Con 1,2 moles de  $\text{CH}_2\text{O}$  por cada mol de 4-metil-imidazol, el rendimiento subió a  $\gg 80\%$  en condiciones por lo demás idénticas. Con 1 - 1,2 moles de  $\text{CH}_2\text{O}$  se lograron los mayores rendimientos.

También se puede añadir dosificadamente el formaldehído o como manantial de formaldehído se puede usar formaldehído polimérico tal como por ejemplo paraformaldehído.

#### Influencia del disolvente:

Del mejor de los modos se trabaja en solución acuosa lo más posible concentrada. Si se reemplaza el agua por ejemplo por metanol se forman sólo vestigios de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol. Otros disolventes son todavía más inapropiados.

Los siguientes ejemplos deben ilustrar el procedimiento según el invento, sin limitar al invento propiamente dicho a estos ejemplos.

Ejemplos:

Ejemplo 1

#### Glorhidrato de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol

164,2 g de 4-metil-imidazol [2,0 moles] son fundidos, mezclados con 36 g [2 moles] de agua y disueltos con agitación en -

una atmósfera de gas protector ( $N_2$ ). Luego se incorporan gota a gota con agitación y refrigeración 166,4 g de solución acuosa de formaldehído (al 36,1 %) [2,0 moles] de manera tal que la temperatura no suba esencialmente por encima de 30°C. La mezcla de reacción es - -  
5 ajustada a pH 12,4 por adición de 20 ml de lejía de sosa acuosa (concentración: 40 g de NaOH por 100 ml de solución) y es agitada a - -  
30°C.

Mediante un regulador del pH, que controla la adición de más cantidad de lejía de sosa, se ajusta el pH a 12,2 - 12,4 durante el tiempo de reacción principal.  
10

Después de un tiempo de reacción de 24 horas se agrega una segunda porción de 16,6 g de solución de formalina [0,2 moles] y la solución de reacción se agita a pH 12,5 durante 48 horas más.

Después de 4 horas desde el comienzo de la reacción se -  
15 había terminado el consumo de NaOH con alrededor de 0,39 moles de NaOH. El pH era entonces de 12,2 después de 24 horas de 12,9, después de 45 horas de 13,1, y después de 70 horas de 13,1.

La solución de reacción es neutralizada por adición de ácido clorhídrico concentrado, a continuación el agua se evapora en vacío con ligero calentamiento (temperatura externa 40°C). El residuo (350 g) es disuelto en 900 ml de 2-butanol. Mediante separación por destilación de 500 ml de 2-butanol se deshidrata adicionalmente la solución de manera azeotrópica.  
20

La sal común separada es eliminada mediante filtración a presión de la solución caliente a 40°C.  
25

El filtrado transparente es mezclado con refrigeración y bajo gas nitrógeno a como máximo 40°C con 74 g de cloruro de hidrógeno gaseoso, convirtiéndose el 4-metil-5-hidroximetil-imidazol en su clorhidrato. El clorhidrato se separa por cristalización. Tras -  
5 concentrar adicionalmente y después de añadir una cetona inferior, por ejemplo acetona, se dejó separar totalmente por cristalización y a continuación se filtró con succión.

Rendimiento: 238 g de clorhidrato de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol, es decir 80 % de la teoría.

10 Punto de fusión: aproximadamente 240°C con descomposición.

Contenido: 100,8 % de la teoría.

#### Ejemplo 2

##### 4-metil-5-hidroximetil-imidazol

15 2 moles de 4-metil-imidazol son hechos reaccionar con formalina a pH 12-13 y a 40°C, de modo similar a como se describe en el Ejemplo 1.

Ya después de aproximadamente 50 horas está terminada la reacción.

20 La solución de reacción es neutralizada con ácido clorhídrico, es concentrada totalmente por evaporación en vacío, es mezclada con isopropanol, deshidratada azeotrópicamente y liberada de sal común mediante filtración a presión. El filtrado transparente -  
25 es concentrado adicionalmente por evaporación y el residuo es mezclado por agitación con acetona. El 4-metil-5-hidroximetil-imidazol se

parado es filtrado con succión.

Rendimiento: 153 g de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol es decir 68 % de la teoría.

Punto de fusión: 136°C.

5 A partir de las aguas madres, mediante introducción de cloruro de hidrógeno gaseoso se pueden obtener 41 g más de clorhidrato de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol; es decir 13,8 % de la teoría. Si las aguas madres se mezclan con la cantidad equivalente de ácido 2-(4-clorobenzoil)-benzoico en lugar de con cloruro de hidrógeno gaseoso, se obtienen 104 g de [2-(4-clorobenzoil)-benzoato] de 10 4-metil-5-hidroximetil-imidazol cristalizado; es decir 13,9 % de la teoría. Punto de fusión aproximadamente 150°C con descomposición. -  
Peso equivalente: calculado 372,8; encontrado 375,0 y 373,0.

Ejemplo 3

15 4-metil-5-hidroximetil-imidazol

164,2 g de 4-metil-imidazol [2 moles] son fundidos, mezclados con 36 g de agua [2 moles] y ajustados a un pH de 12,3 por adición de lejía de sosa acuosa.

Luego, en el transcurso de 24 horas, se incorporan por bombeo en la solución de reacción continuamente 166,4 g de solución 20 acuosa de formalina (al 36,1 %) [2 moles]. La temperatura es mantenida en 30°C. Mediante un regulador del pH, que controla la adición de más cantidades de lejía de sosa, se mantiene el pH en 12,3 - 12,6 durante el tiempo de reacción principal. A continuación aumenta el 25 pH - sin más adición de lejía de sosa - gradualmente a 13,3. Una -

vez terminada la adición de formalina se sigue agitando a 30°C durante 48 horas.

La solución de reacción es tratada a continuación tal como se describe en el Ejemplo 2.

5 Rendimiento: 176,7 g de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol, es decir 78,8 % de la teoría.

A partir de las aguas madres se pueden obtener adicionalmente 9,8 g de clorhidrato de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol (es decir 3,3 % de la teoría).

10 Rendimiento global: 82,1 %.

Ejemplo 4

4-metil-5-hidroximetil-imidazol

Manantial de formaldehído = paraformaldehído

15 164,2 g de 4-metil-imidazol destilado (2 moles) son mezclados con 54 g de agua (3 moles) y son disueltos con ligero calentamiento bajo gas protector nitrógeno.

La solución es mezclada a 20°C en porciones con 66,1 g de paraformaldehído (2,2 moles). A continuación se añaden en porciones 10,4 g de hidróxido de sodio, con lo cual el pH sube a 12,6.

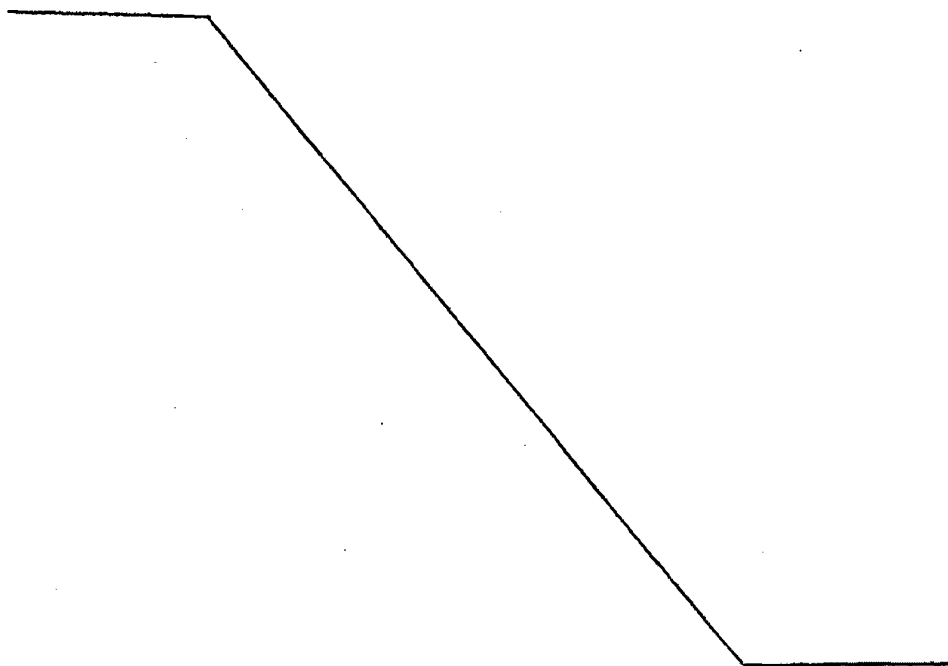
20 La solución de reacción es agitada a 40°C durante 20 horas. Entonces el pH es de 13,1.

Tratamiento:

25 La papilla cristalina es mezclada con 50 g de isopropanol, es agitada a 40°C, es neutralizada, enfriando con agua, con 20,3 ml de ácido clorhídrico concentrado y es concentrada por evapo

ración hasta sequedad. El residuo es mezclado, agitando, con isopropanol y es deshidratado azeotrópicamente en vacío. El producto es disuelto en 250 ml de isopropanol caliente a 75°C y es aislado por filtración en caliente de la sal común separada o depositada. El filtrado transparente, de modo similar a como se describe en el Ejemplo 2, es tratado adicionalmente mediante concentración por evaporación y mezclado con agitación con acetona. Se obtienen 190 g de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol, es decir a 84,7 % de la teoría.

A partir de las aguas madres acetónicas se pueden obtener, mediante concentración por evaporación, disolución del residuo en isopropanol y salificación con ácido 2-(4-clorobenzoil)-benzoico, 58 g más de [2-(4-clorobenzoil)-benzoato] de 4-metil-5-hidroximetil-imidazol, es decir 7,8 % de la teoría. Rendimiento global: 92,5 % de la teoría.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la preparación de 4-metil-5-hi-  
droximetil-imidazol, por reacción de 4-metil-imidazol con formalde-  
hido, caracterizado porque la reacción (a) se lleva a cabo en un me-  
5 dio alcalino en un margen de pH de 11-13, preferiblemente de 12-13  
y (b) a una temperatura relativamente baja de aproximadamente - -  
20-60°C, preferiblemente de 30-40°C, y para ello (c) no se emplean  
ningún exceso, o sólo un pequeño exceso de como máximo 0,5 moles, -  
de formaldehido por cada mol de 4-metil-imidazol empleado.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracteri-  
zado porque se añade constantemente el formaldehido en el curso de  
la hidroximetilación.

15 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores,  
caracterizado porque como manantial de formaldehido se utiliza for-  
maldehido polímero.

4ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-METIL-5-HI-  
DROXIMETIL-IMIDAZOL".

20 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria  
Descriptiva, que consta de trece hojas escritas a máquina por una -  
sola cara.

Madrid, 23 ENE 1979  
CARLOS FERNANDEZ CANDELAN  
P.R.  
