



192474

192474

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

por "PERFECCIONAMIENTOS EN EL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LAS TIOSEMICARBAZONAS DE ALDEHIDOS Y CETONAS", a favor de la Sociedad española INSTITUTO DE BIOLOGÍA Y SUEROTERAPIA, domiciliada en Madrid, Bravo Murillo, 53.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a perfeccionamientos introducidos en procedimiento de obtención de las tiosemicarbazonas de aldehidos y cetonas.

5 Las tiosemicarbazonas de aldehidos y cetonas son conocidas desde la publicación de los trabajos de Neuberg y Neimann (Ber. Dtsch. Chem. Ges. 35, 2.049 (1902)) que las empleaban con fines analíticos como medio de caracterización de los referidos compuestos.

10 Ultimamente han adquirido interés industrial, por sus posibles efectos bacteriostáticos, las tiosemicarbazonas de aldehidos aromáticos. Entre los compuestos activos de este tipo, destacan los que tienen en el núcleo bencénico un grupo funcional amínico en posición "para" con el grupo aldehido, pudiendo la amina estar, o nó, substituida en uno de sus átomos de hidrógeno.



192474

El procedimiento clásico de obtención de las tiosemicarbazonas consiste en condensar el aldehído o la cetona correspondiente con la tiosemicarbácida, empleando como disolvente el agua, alcohol o ácido acético. En el caso especial que nos ocupa, consiste en condensar el para-aminobenzaldehído con la tiosemicarbácida para dar la tiosemicarbazona correspondiente. Cuando se trata de obtener las tiosemicarbazonas acetiladas hay que acetilar, como es sabido, el para-aminobenzaldehído para obtener el para-acetaminobenzaldehído que se há de condensar con la tiosemicarbácida a tal fin.

Como el para-aminobenzaldehído es un compuesto que polimeriza con extrema facilidad, se hace bastante complicada su manipulación y aislamiento. Asimismo, es difícil la acetilación de dicho aldehído cuando se obtiene por la reacción que luego expondremos.

Con la presente invención se solventan tales dificultades, es decir, se evita la polimerización del para-aminobenzaldehído y consigue su acetilación partiendo de su forma amorfa polimerizada.

La primer finalidad se resuelve en su aspecto esencial, renunciando al aislamiento del para-aminobenzaldehído en forma cristalizada a partir de la mezcla reaccionante que se obtiene al someter el para-nitrotoluoal a una óxido-reducción con ayuda del polisulfuro sódico, de un modo yá conocido por la publicación de Beard, Hodgson y Davis (J. Chem. Soc. 4, 1944). Según esta invención, se extrae el aldehído de esta mezcla por medio de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, éter dimetílico) y en el cual es perfectamente estable el aldehído sin mostrar tendencia a polimerizarse.

La solución etéreo alcohólica del para-aminobenzaldehído, resultante, contiene además para-toluidina y para-nitrotoluoal. Para verificar en ella la condensación del aldehído con la tiosemicarbácida es preciso añadir esta en solución acuosa o hidroalcohólica y



192474

5 evaporar seguidamente el éter hasta que la mezcla alcance una temperatura a la que la condensación se verifique con una velocidad conveniente. Al enfriar precipita la tiosemicarbazona del para-aminobenzaldehído impurificada con para-nitrotoluoíl y para-nitrotoluidina.

Esta tiosemicarbazona en bruto se purifica tratándola con un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dimetílico), que disuelve el para-nitrotoluoíl y la para-nitrotoluidina y en el que la tiosemicarbazona es prácticamente insoluble.

10 Hemos hecho mención del procedimiento anterior en el que se obtiene el para-aminobenzaldehído desde el para-nitrotoluoíl reaccionando con el polisulfuro sódico en solución hidroalcohólica alcalina, cuyo aldehído, que en su mayor parte se obtiene en su forma polimerizada como polvo amorfo anaranjado, no es acetilable por
15 los métodos corrientes de acetilación para obtener el para-acetaminobenzaldehído que conduce a la obtención de las tiosemicarbazonas acetiladas en su grupo amínico.

Como yá indicamos, la presente invención subsana tal dificultad. Para ello se disuelve el producto polimerizado en ácido acético diluido con agua añadiendo seguidamente a la solución la cantidad de anhídrido acético necesaria para combinar químicamente el
20 agua presente en la mezcla, siendo además conveniente operar con un pequeño exceso, de un 5 a un 15%, de este anhídrido. La acetilación se lleva a cabo rápidamente al calentar esta mezcla a temperaturas que pueden alcanzar la de ebullición de la misma. Al añadir en caliente determinada cantidad de agua, se obtiene una solución acética del para-acetaminobenzaldehído, en la que puede ser
25 condensado directamente con la tiosemicarbacida, sin proceder previamente a su aislamiento.

30 Como ejemplos de aplicación ilustrando las dos finalidades de



192474

11 ABR 1959

esta invención vamos a exponer un caso de realización referente a la obtención de la tiosemicarbazona derivada del para-aminobenzaldehído y otro de obtención de la tiosemicarbazona derivada del para-acetaminobenzaldehído, en cuyos ejemplos se ponen de manifiesto las peculiaridades funcionales del presente invento.

Ejemplo 1º

Se hacen reaccionar 10 gramos de para-nitrotolueno, 6 gramos de monosulfuro sódico, 2,5 gramos de azufre y 4,5 gramos de sosa, en 60 cc. de alcohol y 120 cc. de agua. La mezcla obtenida por la reacción de dichos elementos se extrae con 40 cc. de éter, añadiéndose a la solución etérea un pequeño exceso de la cantidad molecular correspondiente de tiosemicarbazida en solución acuosa o hidroalcohólica. Se calienta la mezcla con destilación del éter hasta que la temperatura del líquido alcance los 80º C. Al enfriar precipita una mezcla cristalina que, una vez filtrada, se lava con éter, para dar la tiosemicarbazona del para-aminobenzaldehído. El compuesto es recrystalizado con alcohol etílico, teniendo un punto de fusión de 194º C.

Ejemplo 2º

5 partes de para-aminobenzaldehído polimerizado obtenido según el ejemplo 1º, fueron disueltas, calentando en un baño de vapor, en una mezcla de 10 partes de ácido acético y 6 partes de agua. Se añadieron a la solución 40 partes de anhídrido acético, calentando seguidamente a reflujo durante el tiempo necesario para que se ultimase la reacción de acetilación, lo que puede comprobarse fácilmente de modo perfecto por el cambio de color que se opera en el líquido. Aun en caliente, se añaden a la solución 20 partes de agua y la cantidad molecular correspondiente de tiosemicarbazida, continuando el calentamiento durante media hora. Al enfriar precipita de la solución la tiosemicarbazona del para-

11 A

192474



acetaminobenzaldehido. El compuesto es recristalizable en alcohol etílico, dando un punto de fusión de 217° C.

El invento, dentro de su esencialidad, puede ser objeto de variantes de detalle, yá que las cantidades expuestas en los ejemplos anteriores solo deben considerarse como ilustrativas, más no limitativas, siempre que satisfagan las características de la invención en lo que afecta a sus principios básicos.

M O T A

Hecha la descripción del presente invento, se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

10 1.- Perfeccionamientos en el procedimiento de obtención de las tiosemicarbazonas de aldehidos y cetonas, especialmente aplicables al de condensación del para-aminobenzaldehido con la tiosemicarbacida, caracterizados por el hecho de, evitar la polimerización del para-aminobenzaldehido extrayéndolo de la mezcla reaccionante con un disolvente orgánico, insoluble en agua, y empleándolo en esta solución inmediatamente después, sin proceder a su aislamiento.

20 2.- Perfeccionamientos, según se reivindica en la 1, caracterizados por el hecho de que, partiendo de la citada solución del para-aminobenzaldehido se obtiene la tiosemicarbazona por condensación con tiosemicarbacida, elevando la temperatura a la que se verifica la reacción hasta los 80° C. por evaporación del éter y una parte del alcohol etílico que inicialmente se encuentra en la mezcla reaccionante.

25 3.- Perfeccionamientos, según se reivindica en la 2, caracterizados por el hecho de que, la tiosemicarbazona es obtenida en es-

192474

11 A



5 tado bruto e impura, purificándola mediante su lavado con un disolvente orgánico selectivo adecuado en el que son solubles las impurezas que contiene el producto bruto, mientras que la tiosemicarbazona del para-aminobenzaldehído es prácticamente insoluble en él.

10 4.- Perfeccionamientos, según se reivindica en la 1, caracterizados por el hecho de que, para acetilar las tiosemicarbazonas en su grupo amínico, o sea, para acetilar el para-aminobenzaldehído partiendo de su forma amorfa polimerizada, se le disuelve en ácido acético diluido con agua, efectuando la subsiguiente acetilación mediante la adición de anhídrido acético en cantidad suficiente para combinar químicamente el agua presente en la mezcla, empleando preferentemente un pequeño exceso del mismo.

15 5.- Perfeccionamientos, según se reivindica en las 1 y 4, caracterizados por el hecho de que, a la solución acética diluida del para-acetaminobenzaldehído se le agrega agua, condensándola con la cantidad molecular correspondiente, y con un pequeño exceso, de tiosemicarbacida, para dar la tiosemicarbazona del para-acetaminobenzaldehído, sin proceder al aislamiento intermedio de este último compuesto.

20 6.- Perfeccionamientos en el procedimiento de obtención de las tiosemicarbazonas de aldehídos y cetonas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a once de Abril de mil novecientos cincuenta.

INSTITUTO DE BIOLOGIA Y SUEROTERAPIA.
p.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES
P. P.