

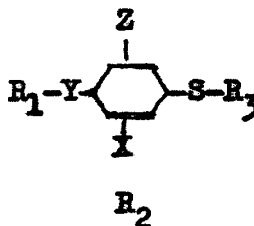


206318

206318

MEMORIA DESCRIPTIVA
de un CERTIFICADO DE 1ª ADICION por
mejoras introducidas en el objeto de la
Patente Principal Nº 204.773 por "PROCE-
DIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS
TIOCOMBINACIONES AROMATICAS", a favor de:
CILAG Société Anonyme, domiciliada en
SCHAFFHAUSEN (Suiza).

Se ha descubierto que las sustancias de la fórmula
general



presentan buenas propiedades bactericidas y parcialmente
tambien vermıcidas. En esta fórmula general indican
X e Y:  tomo de  xigeno e grupos NH,

10 Z: un átomo de hidrógeno, un ácido sulfónico o un grupo
carboxilo o un grupo de ácido sulfónico o de carboxilo
transformables en estado salino,

R₁ y R₂:  tomos de hidrógeno, radicales alquılicos, radica-
les oxialquılicos, radicales carboxialquılicos, radicales
15 carbalcoxialquılicos, radicales carbamıdealquılicos, radicales

206318



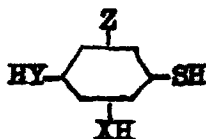
aminoalquíflicos, alquilaminoalquíflicos o dialquilaminoalquíflicos, o radicales aralquíflicos, pudiendo todos estos radicales alquíflicos sustituidos e no sustituidos estar interrumpidos una o varias veces por heteroátomos y heterogrupos, por ejemplo átomos de oxígeno o de azufre, grupos NH, o grupos N-alquíflicos, y tambien grupos carbaminíflicos, N-alquil- y NN-Dialquilcarbaminíflicos.

R₃: Radicales alquíflicos, oxialquíflicos, carboxialquíflicos, carbalecoxialquíflicos, carbamidoalquíflicos, aminoalquíflicos, alquilaminoalquíflicos, dialquilaminoalquíflicos o aralquíflicos, pudiendo estos radicales alquíflicos estar interrumpidos una o varias veces por heteroátomos e grupos o estar unidos con el radical aríflico mediante heteroátomos o heterogrupos, por ejemplo átomos de oxígeno o de azufre, grupos NH o N-alquíflicos y pudiendo los radicales aríflicos contener grupos solubilizadores, por ejemplo grupos amino, oxi, de ácido sulfónico o carboxíflicos o tambien grupos carbaminíflicos, N-alquíflicos y NN-dialquilcarbaminíflicos, grupos acíflicos y arofíflicos, que pueden contener radicales solubilizadores, como grupos amino, oxi, de ácido sulfónico o carboxílo, y tambien radicales primidíflicos o tiazofíflicos,

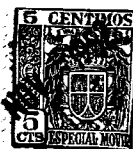
Las combinaciones de la fórmula indicada se distinguen por un espectro muy ancho y por una toxicidad extraordinariamente débil. Pueden aplicarse como tales en forma libre o como sales con ácidos o bases inofensivos. En general las sustancias en cuestión pueden prepararse del modo siguiente :

Una combinación de la fórmula

45



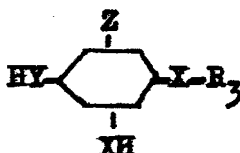
II



en que Y y X tienen el significado ya indicado, y Z es un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo o de ácido sulfónico, se hace reaccionar con un éster reaccionable de un alcohol
 50 o aralcohol correspondiente a R_3 , o con un derivado acilo o arilo reactivo correspondiente a R_3 . Los alcoholes, aralcoholes o derivados acílicos o arílicos pueden contener ya grupos solubilizadores o pueden introducirse éstos después de la reacción o convertirse después en estos grupos solubili-
 55 dores.

Inmediatamente después de la primera transformación se puede introducir en el producto de la misma transformación, de la fórmula

60



III

cuando Z es un átomo de hidrógeno se puede introducir, bien antes o bien después de una ulterior transformación, mediante grupos sulfuradores, un grupo de ácido sulfónico o un grupo
 65 carboxílico mediante medios carboxilizadores. La ulterior transformación de una combinación de la fórmula III con un éster alcanólico reactivo correspondiente a R_1 o R_2 , se efectúa en principio del mismo modo que antes se ha indicado.

En general se trabaja preferentemente en medio alcalino.
 70 Puede formarse primeramente o una sal S de un dioxi- o amino-oxitiofenol o puede hacerse reaccionar el tiofenol directamente con el éster alcanólico reactivo o en presencia de un medio básico de condensación.

Como ésteres reactivos de alcoholes correspondientes a
 75 R_1 , R_2 o R_3 se prestan ante todo los ésteres de los ácidos halogenhídricos o también los ésteres del ácido sulfúrico, del alquilsulfónico o del arilsulfónico.

206318



Como derivados ácidos reactivos correspondientes a R_1 , R_2 y R_3 se prestan ante todo los halogenuros o anhídridos.

80 Si se quieren introducir radicales R_1 , R_2 y/o R_3 , que llevan grupos funcionales o están interrumpidos por heteroátomos o grupos, entonces en lugar de lo indicado anteriormente, se puede proceder del siguiente modo :

85 a) Para radicales que contienen grupos amino, alquilamino o dialquilamino o están interrumpidos por grupos NH- o N-alquilo :

Se hace reaccionar por ejemplo una combinación de la fórmula II o R_3 con un diéster reactivo de un alcohol bivalente, por ejemplo un éster de ácido dibalogenhídrico, o sea un dibalogenuro alquilénico. Inmediatamente se
90 sustituye luego el segundo átomo de halógeno por un grupo amino, alquilamino, arilamino o dialquilamino ; esta sustitución tiene lugar por simple caldeo con las correspondientes aminas.

95 b) Para radicales que contienen grupos carboxilo, carbamido etc.:

Se hace reaccionar preferentemente un éster reactivo de un alcohol correspondiente a R_1 , R_2 o R_3 , que contiene el grupo carboxilo en una fase previa no generadora de sal, o sea por ejemplo en forma de un grupo carbalco-
100 xi o nitrilo, y se hidrolizan luego estos grupos en un grupo carboxilo o en uno carbamido, por ejemplo ácido o alcalino.

105 c) Para radicales interrumpidos por átomos de oxígeno o de azufre o que contienen radicales arílicos unidos por oxígeno o por átomos de azufre :

Una combinación de la fórmula II o III se hace reaccionar con un diéster reactivo de un alcohol bivalente, por ejemplo un dibalogenuro y luego este producto de la



206318

110 reacción se hace reaccionar preferentemente en presencia de un condensador básico, con un alcohol, alquiltiol, un fenol o tiofenol, o sin condensador con un alcoholato o fenolato, de un alcohol, alquiltiol, fenol o tiofenol.

115 a) Para radicales que contienen grupos amino en un núcleo arilo :

Se hace reaccionar preferentemente un éster reactivo o un derivado ácido reactivo que contienen grupos nitro. Estos grupos nitro después de la transformación pueden por reducción, preferentemente por hidrogenación catalítica, convertirse en grupos amino.

120 La introducción de un grupo carboxilo en la posición 2 se efectúa preferentemente después de introducir el radical R_3 . Por transformación o reacción del cuerpo dioxi o amino-oxi con álcali y ácido carbónico se le puede introducir en presencia o ausencia de agua, por ejemplo en un disolvente inerte, como anisol etc.

La introducción del grupo de ácido sulfónico puede tener lugar en cualquier momento.

130 Para este objeto se hace reaccionar el cuerpo dioxi o amino-oxi con ácido sulfúrico concentrado, oleum o un ácido halógeno-sulfónico. Se puede trabajar en presencia de un disolvente o sin éste.

El ácido sulfónico formado se aísla preferentemente en forma de una sal alcalina, por ejemplo de la sal sódica.

135 EJEMPLO 1

50 g de isobutil-mercapto-resorcina disueltos en 300 cm³ de nitrobenzol abs. se tratan enfriando con hielo con 30 g de ácido clorosulfónico incorporado a gotas y agitando. Se turbiniza durante 2 horas a 18-22°, se deja reposar luego durante la noche, se agita por 3 veces con agua la disolución



de nitrobenzol para separarla y la disolución acuosa se concentra al vacío a 250 cm³. Después de clarificar esta disolución con carbón animal, se la trata con cloruro sódico hasta que ya no se origine más precipitado. Se separa éste por aspiración, se lava con disolución saturada, de cloruro sódico y se seca. El precipitado formado de la sal sódica del ácido 8-isobutil-mercapto-resorcina-sulfónico se hierve repetidas veces con etanol absoluto para separarlo. Los filtrados etanólicos se concentran en frío. Así se obtienen aproximadamente 20-25 g de la sal sódica del ácido isobutil-mercaptoresorcinasulfónico en forma de hojitas blancas que se colorean de pardo a 325°. La sal se disuelve facilísimamente en agua fría y fácilmente en metanol, etanol y acetona conteniendo agua.

155 EJEMPLO 2

200 g de mercapto-resorcina se suspenden en una disolución de 32 g de sodio en 2 litros de etanol abs. y el conjunto se calienta débilmente para disolverlo. En la disolución clara amarilla se dejan caer a gotas 284 g de cloruro de β-fenoxi-etoxietilo en 400 cm³ de etanol abs. Se deja reposar durante 20 horas a la temperatura del local, se calienta luego otras 2 horas al baño de vapor, se separa el alcohol por destilación y el residuo se recoge en éter. La disolución etérea se extrae con agua, se seca luego sobre sulfato sódico y se evapora al baño maría. El residuo que pesa 350 g, se destila a vacío elevado, pasando a 0,06 mm y 187-188° un aceite amarillento y viscoso. Ese aceite cristaliza después de largo reposo y puede recristalizarse en clorobenzol, obteniéndose la 8-(β-fenoxietoxi)-etil-mercapto-resorcina que funde a 68-69°. El rendimiento es de 275 g, esto es, el 64 % del teórico. La nueva combinación se disuel-

2 6318 15



ve muy bien en etanol, acetona, dioxano, éster acético, éter, cloroformo y bencol y muy poco en agua hirviendo y en éter de petróleo.

175 EJEMPLO 3

Se disuelven 4,85 g de sodio en 300 cm³ de etanol absoluto. La disolución se trata con 30 g de mercapto resorcina y agitando se incorporan 26,5 g de cloruro de β-oxietoxietilo en 60 cm³ de etanol abs. Se deja reposar durante 20
200 horas a la temperatura del local, se hierve luego durante otras 3 horas al baño de vapor y se evapora a sequedad. El residuo se recoge en éter, la disolución etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora nuevamente. Por destilación a vacío elevado se obtiene la S-(β-oxietoxi)-
205 etilmercaptioresorcina que pasa a 168° con 0,04 mm y con un rendimiento de 21,7 g, esto es 44,5 % del teórico. La nueva combinación es miscible con agua, etanol, acetona y dioxano. Es poco soluble en bencol frío y practicamente insoluble en éter de petróleo.

210 EJEMPLO 4:

De modo análogo al indicado en el ejemplo 3, con 20 g de mercaptioresorcina, 3,2 g de sodio, 200cm³ de etanol abs. y 28,4 g de bromuro de fenoxietilo, se obtiene la S-fenoxietil
215 mercaptioresorcina que funde a 106-108°, con un rendimiento de 25,3 g, esto es 68,5 % del teórico. La nueva combinación se disuelve bien en acetona, dioxano, éster acético, éter y poco en agua fría y éter de petróleo.

Se llega a la misma combinación cuando se hace reaccionar mercapto resorcina con bromuro de etileno y el producto
220 de condensación se hace reaccionar con fenol.

EJEMPLO 5:

2063 10 15



10 g de sodio se disuelven en 500 cm³ de metanol abs.
A esta disolución se agregan 50 g de S-carbetoximetilmer-
capteroresorcina, se calienta hasta disolución y el conjunto
225 se hierve con reflujo durante 6 horas con 75 g de bromuro
de isobutilo. Luego se deja reposar durante 20 horas a la
temperatura del local, se evapora a sequedad la disolución
de la reacción, se trata con agua el residuo y se extrae
con éter y dos veces con benzol. Los extractos etéreos y
230 benzólicos reunidos se lavan con agua, se secan y evaporan.
El residuo se destila a vacío elevado. Así se obtiene el
bis-isobutoxi-S-carbetoximetilmercaptopbenzol que pasa con
0,02 mm a 138-140°, con un rendimiento de unos 30 g. La
nueva combinación se disuelve fácilmente en metanol etanol
235 acetona y éter. Se calienta esta combinación con sodio
etanólico al baño maria durante algunas horas y así se ob-
tiene el ácido libre, muy difícil de cristalizar. Su sal
de plomo funde a 117-122°.

EJEMPLO 6

240 A una disolución de 7 g de sodio en 200 cm³ de etanol
abs. se agregan 30 g de S-isobutilmercaptoreorcina y al
conjunto se incorpora a gotas a la temperatura de ebullici-
ón 46,5 g de éster cloracético. Se hierve durante una hora
introduciendo nitrógeno, se deja luego reposar durante la
245 noche, se separa por aspiración el cloruro sódico formado
y se lava con etanol y éter. El filtrado se evapora al
vacío y el residuo se destila a vacío elevado. Así se ob-
tiene el bis-(carbetoximetoxi)-S-isobutilmercaptobenzol
como aceite incoloro hasta amarillo claro que destilado a
250 0,04 mm pasa a 156-157°, en una cantidad de 26 g, que co-
rresponde a un rendimiento de 47 % del teórico. La sustan-
cia se disuelve fácilmente en metanol frío, etanol, acetona,

20631815



éter, cloroformo, poco en éter de petróleo y es insoluble en agua caliente.

255 EJEMPLO 7

36,7 g de bis-(carbetoximetoxi)-8-isobutilmercapto-
benzol se introducen en una disolución de 15 g de hidroxido
sódico en 30 cm³ de agua y 250 cm³ de etanol. El conjunto
se hierve durante 30 minutos al baño maria, se priva luego
260 del etanol y el residuo se acidula débilmente con ácido
acético. Se trata con disolución acética de acetato de
plomo, se separa por aspiración la sal de plomo precipitada
y se la lava con agua y acetona. Así se obtienen 43 g de
la sal Pb de bis-(carboximetoxi)-8-isobutilmercaptobenzol,
265 que a 168-172° funde con descomposición. Se suspende esta
sal de plomo en 250 cm³ de etanol caliente y en la suspen-
sión se introduce ácido sulfhídrico hasta que ya no se
origina mas precipitado. Se separa por aspiración el sul-
furo de plomo, se extrae con 150 cm³ de metanol caliente
270 y se evaporan los filtrados reunidos etanólicos. El residuo
es un aceite amarillo espeso que cristaliza pronto. Por
recristalización en agua se obtiene puro el bis-(carboxi-
metoxi)-8-isobutilmercaptobenzol que funde a 131-133°, en
una cantidad de 12,6 g que corresponde a un rendimiento
275 del 48,5 % del teórico. Este nuevo ácido etercarboxílico
forma pequeños prismas que se disuelven fácilmente en
metanol, etanol y acetona fríos y en éter acético caliente.
Las sales alcalinas se disuelven muy bien en agua y en
estado sólido constituyen masas fuertemente hidrocópias.

300 EJEMPLO 8

25 g de 4-amino-2-oximercaptobenzol se introducen en
una disolución de 4 g de sodio en 200 cm³ de etanol abs.
y haciendo pasar nitrógeno se calientan al baño maria. Se
trata con 35,5 g de cloruro de 2-fenoxietoxietilo y se

206318



305 sigue hirviendo durante 1 a 2 horas. Después de eliminar el cloruro sódico formado se concentra al vacío, se recoge el residuo en ácido clorhídrico 2n, con éter se eliminan las porciones neutras y se neutraliza con bicarbonato sódico. La disolución neutra se extrae con éter, se evapora el éter
310 y el residuo se recrystaliza en éter de petróleo. Así se obtienen 19 g del 1-(2'-fenoxyetoxietil)-mercapto-4-amino-2-oxi-benzol que funde a 74-76°. La nueva combinación se disuelve bien en etanol caliente, metanol y cloroformo, poco en éter de petróleo y agua.

315 EJEMPLO 9

De forma análoga a la indicada en el anterior ejemplo, con 100 g de mercaptoresorcina, 16 g de sodio en 1000 cm³ de etanol y 190 g de cloruro de 2-(4'-carboxifenoxi)-etoxietilo, se obtiene el 1-(4'-carboxifenoxi)etoxietil-
320 2,4-dioxibenzol, que es un aceite rojo que solo puede destilarse con descomposición.

Si 20 g de esta combinación se calientan al baño de vapor con 10 g de lejía de potasa cáustica en 120 cm³ de etanol al 90 % durante 1 hora, se obtiene una disolución
325 clara. Se concentra esta disolución, el residuo se disuelve en agua, la disolución alcalina se acidula con ácido clorhídrico 2n y el ácido carboxílico precipitado se recrystaliza en agua y metanol. Así se obtienen 14 g del 1-(4'-carboxifenoxi)-etoxietilmercapto-2,4-dioxibenzol que funde
330 a 76-78°. La nueva combinación se disuelve bien en metanol, etanol, acetona y dioxano y poco en agua, benzol, y clorobenzol.

EJEMPLO 10

De mercaptoresorcina y cloruro de dietilaminoetil se
335 obtiene la 8-(2'-dietilaminoetil)-mercaptoresorcina como

206319



aceite incoloro soluble en ácidos, cuya sal Reinecke funde a 120°.

EJEMPLO 11

1-(2'-dietilaminoetil)-mercapto-2-oxi-4-aminobenzol, 340 aceite amarillento cuya sal Reinecke funde a 175°.

EJEMPLO 12

1-n-butilmercapto-2-oxi-4-aminobenzol, punto de fusión 91°.

EJEMPLO 13

345 1-carbamidometilmercapto-4-amino-2-oxi-benzol, cristales incoloros, punto de fusión 150-152°.

EJEMPLO 14

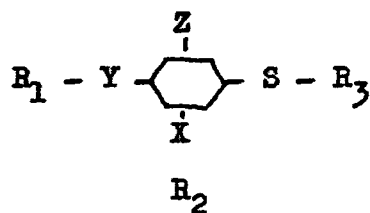
S-carbamidometilmercaptoresorcina, cristales amarillentos, punto de fusión 110°.

350

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

1.) Procedimiento para la obtención de nuevas tiecombinaciones aromáticas, y tioéteres o nuevas combinaciones químicas de la fórmula general

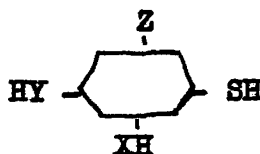
355



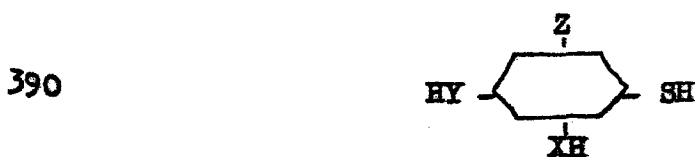
en que X e Y representan átomos de oxígenos o grupos NH, Z un átomo de hidrógeno, un grupo de ácido sulfónico o carboxi- 360 lo, un grupo de ácido sulfónico o de carboxilo convertido en forma salina, R₂ un radical alquílico, oxialquílico, carboxialquílico, carbaloalquílico, carbamidoalquílico, aralquílico,



aminoalquílico, alquilaminoalquílico, dialquilaminoalquílico, pudiendo estar este radical alquílico interrumpido una o
 365 varias veces por heteroátomos, por ejemplo átomos de oxígeno o de azufre o por heterogrupos, por ejemplo grupos NH o N-alquílicos, o unido por estos grupos con un radical arílico, y en que este radical arílico puede contener en cualquier posición grupos solubilizadores, por ejemplo grupos amino,
 370 de ácido sulfónico, oxi o carboxilo, y en que R₃ indica además un radical acilo o arcilo, que también puede contener los indicados grupos generadores de sal, y también un grupo carbaminoilo, N-alcilo y N,N-dialquilcarbaminoilo, un grupo pirimidilo o tiazolilo y en que R₁ y R₂ son átomos de
 375 hidrógeno o tienen el mismo significado que R₃, caracterizado porque una combinación de la fórmula



380 en que X e Y son átomos de oxígeno o grupos NH, Z un átomo de hidrógeno, un grupo de ácido sulfónico o carboxilo, se hace reaccionar con un éster reactivo de un alcohol correspondiente a R₃ o con un derivado ácido reactivo correspondiente a R₃ y porque dado el caso en el producto de la
 385 reacción se introduce antes o después de otra ulterior transformación, en la posición Z un grupo carboxilo o de ácido sulfónico, y porque el producto de la transformación de la fórmula





se hace reaccionar luego con un éster reactivo de un alcanol correspondiente a R_1 o R_2 .

395 2.) Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque la transformación se realiza en medio alcalino.

400 3.) Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado por una variante, porque se hace reaccionar con un diéster reactivo e inmediatamente uno de los grupos estéricos se sustituye por un grupo amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilenamino, alcoxi, alquiltío, ariloxi ariltio, preferentemente mediante transformación en medio alcalino.

405 4.) Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado por una variante, porque se hace reaccionar con un derivado reactivo correspondiente a R_3 , el cual contiene uno o varios grupos nitro, los cuales después de la transformación se convierten en grupos amino.

410 5.) Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado por una variante, porque se hace reaccionar con un éster reactivo correspondiente a R_3 o R_1, R_2 , el cual lléva un grupo transformable por hidrolisis en un grupo carboxilo o un grupo transformable por amidación en un grupo carbamido y porque después de la reacción se transforma éste grupo.

415 6.) Procedimiento para la obtención de nuevas tiocombinaciones aromáticas.

Este Certificado de 1ª Adición recae sobre mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal N° 204.773 concedida el día 2 de Agosto de 1952 por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS TIOCOMBINACIONES AROMATICAS"

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria

206319



Descriptiva que consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 de Noviembre de 1.952

ANTONIO FERNANDEZ PASCUAL
A. P.

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'Antonio Fernandez Pascual', written over a horizontal line.