

206798



206798

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención, a nombre de:
VADOCHÉMIE CO (Etablissement), domiciliada
en VADUZ/Liechtenstein, por : "PROCEDIMI-
ENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA
TIÓUREA TERAPEUTICAMENTE MUY VALIOSOS"

=====

Cuando en las combinaciones que contienen la agrupación de la tióúrea especialmente en las combinaciones cíclicas de esta clase por sustitución del átomo de hidrógeno libre en uno o en los dos átomos de nitrógeno del grupo de la tióúrea se fija mediante grupos oxialquílicos el grupo ceto y se bloquea la formación enólica, entonces estas combinaciones presentan, frente a las combinaciones alquiladas o las combinaciones que no contienen el grupo oxialquílico, una desintoxicación uniforme farmacológicamente y terapéuticamente considerable, lo mismo que cierto desplazamiento de la actividad al sistema nervioso central o los órganos centrales reguladores. Gracias a otra alteración inmediata de los grupos hidroxilo de los radicales oxialquílicos en las combinaciones oxialquiladas, por ejemplo mediante esterificación o esterificación, puede influirse en un sentido deseado en las propiedades de las combinaciones, especialmente en sus solubilidades.



Ahora bien, se ha descubierto que puede llegarse a estas combinaciones cuando se parte de orto-diaminas, por ejemplo o-fenilendiamina, 1,2- o 2,3-naftilenodiaminas o similares y estas se hacen reaccionar con sulfuro de carbono y formaldehído, de suerte que se llegue tanto a la formación del anillo del mercaptoimidazol como también a sustituir el hidrógeno libre en ambos átomos de nitrógeno del grupo de la tiourea mediante grupos oximetílicos y dado el caso en el decurso del método de preparación se esterifican o eterifican los grupos hidroxilo.

El procedimiento según el invento puede llevarse a la práctica por métodos diversos, según que primeramente por tratamiento con sulfuro de carbono se produzca la formación del anillo del mercaptoimidazol y luego se haga actuar el formaldehído, o que primero se transformen las ortodiaminas con formaldehído en las combinaciones dimetilólicas y después se produzca el cierre del anillo por reacción con sulfuro de carbono. También en una sola operación puede realizarse el cierre del anillo y la oximetilización. Según el primer método se puede por ejemplo proceder haciendo reaccionar las ortodiaminas en disolución alcalina, neutra o ácida con adición de alcohol con sulfuro de carbono en caliente y después de iniciada la reacción, lo que se conoce por el consumo del sulfuro de carbono, agregando formaldehído y en caso necesario la cantidad de un ácido necesaria para la neutralización, se sigue calentando y luego se separan las combinaciones oximetílicas de los mercaptoimidazoles. Preferentemente en este método se emplea para la neutralización un ácido débil, por ejemplo ácido acético, pues empleando ácidos enérgicos, por ejemplo sulfúrico, se inicia ciertamente la reacción, pero de modo menos conveniente. Los dimetiloles obtenidos en este método



cristalizan de la disolución empleada con excelente pureza.

Según otro segundo método para formar las combinaciones
50 metilolicas se tratan con formaldehído las orto-diaminas en
disolución neutra. Como los dimetiloles entonces obtenibles
son muy poco solubles, pueden separarse fácilmente de la diso-
lución impurificada. De los dimetiloles obtenidos de este modo
se pueden por reacción con sulfuro de carbono y por cierre
55 del anillo, obtenerse los correspondientes 2-mercaptoimidazoles.
Esta forma de ejecución del método según el invento se presta
de modo especial cuando se emplean orto-diaminas como materia-
les de partida que están muy impurificados. El aislamiento de
las combinaciones metilólicas no es sin embargo absolutamente
60 necesario, de suerte que, especialmente al emplear sustancias
de partida impuras, la mezcla de reacción obtenida por actua-
ción del formaldehído sobre las orto-diaminas, puede seguir
trabajándose inmediatamente con sulfuro de carbono.

Según otra forma de ejecución las orto-diaminas se
65 tratan en disolución neutra al mismo tiempo con formaldehído
y sulfuro de carbono. Entonces, como se ha comprobado, se ori-
gina como intermediario el tioformaldehído trímero (tritio-
formaldehído), el cual se hace luego reaccionar con las orto-
diaminas.

70 Fundándose en esta observación se tiene además la posi-
bilidad de preparar las combinaciones oximetílicas por reacción
de orto-diaminas con tritioformaldehído y agua bajo presión.
Esta forma de ejecución del procedimiento del invento conduce
a productos finales de excelente pureza.

75 Los 2-mercaptoimidazoldimetiloles obtenidos por el pro-
cedimiento del invento pueden del modo conocido por eterifica-
ción o esterificación de los grupos oximetílicos convertirse
en éteres o ésteres. Se ha comprobado ser muy convenientes



1
los ésteres obtenidos por introducción de radicales propio-
80 níficos, butiríficos o ftaloílicos. En los ésteres es muy con-
veniente la introducción de grupos metilo o benzilo.

Además se puede de modo sorprendente llegar según el
procedimiento del invento de una vez y directamente a los
ésteres o éteres de los 2-mercaptoimidazoldimetiloles. Para
85 ésto pueden hacerse reaccionar con sulfuro de carbono para
el cierre del anillo los ésteres o éteres obtenidos por acta-
ción de medios eterificantes o esterificantes sobre los
dimetiloles obtenibles en la reacción de las orto-diaminas
en disolución neutra con formaldehído. Esta posibilidad ofre-
90 ce ventajas importantes en la práctica del procedimiento,
pues puede trabajarse en un recipiente y en una operación.

Frente a la propuesta al principio citada el procedimien-
to según el invento ofrece la ventaja de que, partiendo de
combinaciones orgánicas sencillas se puede de una vez reali-
95 zar el cierre del anillo y la introducción de los grupos oxim-
etíficos y si se quiere se puede en la misma operación este-
rificar o eterificar también los grupos oxidrilo de los ra-
dicales oximetíficos.

Para mejor explicar el procedimiento según el invento
100 se describen a continuación algunas formas de ejecución valien-
donos de ejemplos, sin que sin embargo el invento se haya de
limitar a éstos.

E J E M P L O S

I

105 65,8 g de o-fenilenodiamina industrial purificada se hier-
ven vivamente durante 3 horas con refrigerante de reflujo con
una disolución de 38 g de hidróxido potásico en 90 cm³ de



agua y 600 cm³ de alcohol al 96 % agregando 52 g de sulfuro de carbono. A la disolución caliente se incorpora poco a poco
110 y manteniendo la ebullición una mezcla de 600 cm³ de formaldehído al 35 % y 70 cm³ de ácido acético al 80 %. Después de un breve caldeo ulterior se agrega mucho carbón y se filtra en caliente. El filtrado claro, todavía caliente, casi incoloro, se diluye con 2 litros de agua caliente y se deja cristalizar.
115 Después de enfriamiento completo se separan por aspiración los cristales de blanco puro, se lavan con disolución de formaldehído al 3 %, luego con ácido clorhídrico diluido e inmediatamente con agua hasta la eliminación de la acidez del filtrado. El 2-mercaptobenzimidazoldimetilol se
120 seca al vacío a 40-45° C. F = 162° C ; rendimiento 98 g = 77,5 % del teórico.

II

120 g de o-fenilenodiamina se calientan durante 2 horas al baño maria con 220 cm³ de alcohol al 96 % y 60 cm³ de
125 sulfuro de carbono. A la masa solidificada cristalina se agregan 500 cm³ de disolución de formaldehído (al 35 %). La mezcla se calienta hasta disolución completa, se filtra en caliente con carbón y el filtrado claro se diluye con un litro de agua caliente. Se separan por aspiración los cristales
130 formados después de enfriar, se lavan con mucha agua y por caldeo se disuelven en 500 cm³ de disolución de formaldehído agregando 100 cm³ de agua. La disolución filtrada clara se diluye con 1200 cm³ de agua hirviendo y se enfria. Los cristales del 2-mercaptobenzimidazoldimetilol separados por
135 ración, lavados con agua y secados al vacío a 45° C, son de un blanco puro. F = 162° C ; rendimiento 88 % del teórico.

III



120 g de o-fenilenodiamina se tratan con una mezcla de
120 cm³ de disolución de formaldehído al 35 %, 220 cm³ de
140 alcohol y 60 cm³ de sulfuro de carbono, con lo que se inicia
una reacción enérgica. Inmediatamente la mezcla se calienta
durante 7 horas con refrigerante de reflujo ; luego se agregan
todavía 480 cm³ de disolución de formaldehído y se calienta
nuevamente durante una hora. La disolución caliente se filtra
145 sobre mucho carbón, se diluye con dos litros de agua caliente
y se abandona para que cristalice. Los cristales purificados
del modo usual, del 2-mercaptobenzimidazoldimetilol se secan
al vacío a 45° C. F = 161-162° C ; rendimiento 65 % del
teórico.

150

IV

108 g de o-fenilenodiamina pura se calientan durante 3
horas a 120° C en el tubo de presión con 138 g de tritioformal-
dehído y 90 g de agua. El tritioformaldehído se obtiene del
modo conocido de formaldehído y tiosulfato sódico y se reeris-
155 taliza en benzol.

Después de enfriar el contenido del tubo se solidifica
en una masa sólida, la cual se disuelve calentando en 2 litros
de disolución de formaldehído al 5 % ; queda entonces azufre
sin disolver, el cual se separa. La disolución se filtra en
160 caliente sobre carbón, se diluye con igual volúmen de agua
caliente y se enfría, separándose cristales blancos de 2-mer-
captobenzimidazoldimetilol. F = 162° C.

V

270g de o-fenilenodiamina se disuelven calentando en
165 900 cm³ de agua. Caso de que la disolución no sea casi inco-
lora, se la filtra sobre carbón. A la disolución nuevamente
enfriada se agregan a gotas y enfriando bajo agua corriente,



50 g de disolución de formaldehído al 35 %. Se separa un
producto grumoso de blanco puro, que después de 2 horas se
170 separa por aspiración, se lava con agua y se seca al vacío
a 45° C. Rendimiento 33 g.

33 g de la combinación así obtenida de o-fenilendiami-
na-formaldehído se calientan durante 4 horas y con refrige-
rante de reflujo, con 70 cm³ de alcohol al 96 % y 16 cm³ de
175 sulfuro de carbono. Se agregan luego otros 100 cm³ de una
disolución caliente de formaldehído de aproximadamente 10 %,
después de lo cual toda la mezcla se filtra en caliente sobre
carbón. La disolución clara se diluye con agua caliente a un
litro de volumen y se acidula con ácido clorhídrico hasta
180 reacción claramente ácida. Los cristales separados después
de enfriar se separan por aspiración y se recristalizan en
disolución de formaldehído al 5 %. Después de secar al vacío
a 45° C, el 2-mercaptobenzimidazoldimetilol obtenido con un
rendimiento de 85 % del teórico calculado por la o-fenileno-
185 diamina, tiene un punto de fusión de 162° C.

VI

120 g de o-fenilendiamina industrial de color negro,
impurificada con bases quinolónicas y con la combinación
meta y para, y que es fuertemente grasienta, se disuelven
190 en 3 litros de agua. La disolución caliente se filtra sobre
carbón, se enfría y haciendo oscilar el recipiente y enfri-
ando se trata a gotas con 400 cm³ de disolución de formaldé-
hído. Después de breve reposo se separa por aspiración el
producto de la reacción, se lava con agua y luego todavía
195 húmedo se calienta con 60 cm³ de sulfuro de carbono y 220
cm³ de alcohol, al baño maria y con refrigerante de reflujo.
Después de calentar durante 5 horas la disolución clara se



200 decanta de los productos grasosos separados y se filtra sobre carbón. Se añade ahora un litro de agua caliente y se deja enfriar para cristalizar. Después de otra recrystalización en disolución de formaldéhidó al 5 %, se obtiene el 2-mercaptobenzimidazoldimetilol de un blanco puro. F = 162° C ; rendimiento 55 % del teórico, calculado por la o-fenilenediamina impura introducida.

205 La forma de ejecución del procedimiento según el invento explicada en el último ejemplo tiene la ventaja de separarse sin molestia las impurezas de la o-fenilediamina sin destilación y en una sola operación.

VII

210 79 g de 2,3-naftilenodiamina se disuelven en un litro de alcohol al 96 %. A la disolución todavía caliente a unos 40° C se agregan oscilando 350 cm³ de disolución de formaldéhidó al 35 %. La disolución se diluye luego con un litro de agua y se acidula débilmente con ácido clorhídrico. El producto precipitado de la reacción se separa por aspiración
215 después de enfriar, se lava con ácido clorhídrico alcohólico diluido y luego con agua, con lo que se eliminan todas las impurezas coloreadas. El producto de la reacción de un blanco casi puro y todavía húmedo, se calienta durante 5 horas a
220 ebullición con refrigerante de reflujo, con 250 cm³ de alcohol y 60 cm³ de sulfuro de carbono.

El 2-mercaptónaftimidazoldimetilol separado cristalino de la disolución después de enfriar, se separa por aspiración y se purifica por recrystalización en 700 cm³ de disolución
225 de formaldéhidó al 30 %. Después de secar al vacío a 50° C, se obtiene una sustancia de blancura pura de F = 137-138° C.

VIII



230 51 g de 4-nitro-1,2-fenilenodiamina se calientan durante 8 horas con reflujo con 30 cm³ de sulfuro de carbono y 130 cm³ de alcohol. Se deja enfriar la disolución y se separan cristales de 5-amino-2-mercaptobenzimidazol que aislados y purificados por varias recristalizaciones en ácido acético cristalizabile y alcohol diluido, forman agujas enfieltrañas de color amarillo claro (punto de descomposición por encima de 320° C).

235 La reducción del grupo nitro en el grupo amino se inicia al cerrar el anillo mediante ácido sulfhídrico, desarrollado.

A la mezcla caliente de reacción se incorporan 250 cm³ de disolución de formaldéhidio al 30 %. Se sigue calentando al baño maria con refrigerante de reflujo, formándose primero una 240 disolución de color oscuro, de la que después de diluir con agua, se separan cristales de 5-metilenamino-2-mercaptobenzimidazoldimetilol.

La combinación puede prepararse pura por repetidas recristalizaciones en muchísimo alcohol.

245

IX

210 g de 4-nitro-1,2-fenilenodiamina impura, aproximadamente al 70 %, se hierven durante 3 horas con refrigerante de reflujo, con 63 g de hidróxido potásico, 150 g de sulfuro de carbono y un litro de alcohol. Cuando se ha disuelto todo, se 250 agregan 30 g de carbón, se hierve la disolución durante 10 minutos y se filtra en caliente. El filtrado caliente se trata con un litro de disolución acuosa (30%) de formaldéhidio y 150 cm³ de ácido acético al 80 %. El precipitado primeramente originado se disuelve calentando durante breve tiempo ; luego se 255 separan cristales de 5-metilenamino-2-mercaptobenzimidazoldimetilol.

X

210 g de 4-nitro-1,2-fenilenodiamina impura se disuelven



en un litro de alcohol. La disolución se filtra con mucho car-
260 bón. Después de enfriar se agregan a la disolución litro y me-
dio de disolución acuosa de formaldéhidó al 30 %. La sustancia
precipitada se separa por aspiración y con refrigerante de re-
flujo se hierve en un litro de alcohol con 150 g de sulfuro de
carbono. Después de hervir durante 3 horas se agrega nuevamente
265 un litro de disolución de formaldéhidó y se deja enfriar. Se
obtiene 5-metilenamino-2-mercaptobenzimidazoldimetilol.

XI

100 g de o-fenilenodiamina se disuelven en 3,5 litros de
agua, se filtra la disolución caliente sobre carbón. A la diso-
270 lución clara enfriada y de color amarillo débil de paja, se
agregan agitando 200 g de disolución de formaldéhidó al 40%.
La sustancia blanca precipitada se separa por aspiración y se
lava con mucha agua. Se suspende la sustancia en unos 2 litros
de agua y poco a poco se trata en porciones y agitando con 234
275 g de sulfato de dimetilo y una disolución de 80 g de hidróxido
sódico en 500 cm³ de agua, de modo que la mezcla quede constan-
temente débilmente alcalina. El recipiente de reacción se en-
fría entonces con agua corriente. Hacia el final de la incorpo-
ración del sulfato de dimetilo se agregan también unos 30 g de
280 hidróxido sódico. Después de reposar durante la noche, se sepa-
ra una pequeña cantidad de sustancia sólida. Esta se recoge en
éter y toda la disolución se trata tres veces con éter. Las di-
soluciones etéreas purificadas se secan con cloruro cálcico,
se filtran y el éter se expulsa al baño maria y por último al
285 vacío. Quedan 84 g de un líquido pardo, (el éter dimetílico
del dimetilol de la o-fenilenodiamina). Se agregan ahora 24 cm³
de sulfuro de carbono y 100 cm³ de alcohol. Después de calentar
durante 4 horas al baño maria con refrigerante de reflujo, se
agregan 1,5 litros de agua, separándose un producto oleoso,



290 que después de inocular y reposar y de recristalizar repetidas veces la masa cristalina así obtenida en benzol, proporciona el éter dimetílico del 2-mercaptobenzimidazoldimetilol. Punto de fusión de los cristales blancos 142 a 144° C.

XII

295 100 g de o-fenilendiamina se disuelven en 3,5 litros de agua y se filtran en caliente sobre carbón. A la disolución débilmente amarilla enfriada se agregan agitando 200 g de disolución de formaldehído al 40 %. La sustancia blanca precipitada se separa por aspiración se lava con mucha agua y se seca a 40° C en la estufa o armario al vacío. La sustancia seca finamente pulverizada se calienta durante 3 horas con refrigerante de reflujo, con 320 g de anhídrido del ácido butírico y 300 g de butirato sódico seco. La disolución parda oscura se vierte en 3 litros de agua, separándose un aceite oscuro, 305 que se recoge en éter. Después de tratar las aguas madres tres veces con éter, se reúnen las disoluciones etéreas, se secan con cloruro cálcico y el éter se separa por destilación al baño maria. El aceite parduzco remanente se hierve durante 4 horas con refrigerante de reflujo con 30 cm³ de sulfuro de 310 carbono y 250 cm³ de alcohol. Después de verter en agua, se separa un aceite grasoso de color oscuro, que se lava repetidas veces en agua y después de largo reposo comienza a cristalizar. Los cristales separados de O.O'-dibutiril-2-mercaptobenzimidazoldimetilol, después de recristalizados repetidas 315 veces en alcohol presentan un punto de fusión de 146-147° C.

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

Se reivindica como nuevo y de propia invención :



1.) Procedimiento para la obtención de derivados de la tiourea terapéuticamente muy valiosos, caracterizado porque se hacea reaccionar orto-diaminas con sulfuro de carbono y formaldehído, de tal modo que se efectúe el cierre del anillo en los correspondientes 2-mercaptoimidazoles y la sustitución del hidrógeno libre en los dos átomos de nitrógeno del grupo de la tiourea por grupos oximetílicos y dado el caso se eterifican o esterifican los grupos hidroxilo en el decurso del método de preparación.

2.) Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque las orto-diaminas en disolución alcalina o ácida y agregando alcohol se hacen reaccionar en caliente con sulfuro de carbono, después de agregar formaldehído, y , caso de que se trabaje en medio alcalino, la cantidad necesaria para la neutralización de la mezcla de reacción, de un ácido preferentemente débil (por ejemplo ácido acético) se sigue calentando y en todo caso se separan los 2-mercaptoimidazoldimetiloles obtenidos.

3.) Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque las orto-diaminas en disolución neutra y agregando alcohol se calientan con sulfuro de carbono agregando simultáneamente o después formaldehído.

4.) Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque las orto-diaminas se hacen reaccionar primeramente con formaldehído en disolución neutra y después sobre las combinaciones de dimetilol dado el caso aisladas de la mezcla de reacción, se hace actuar sulfuro de carbono.

5.) Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque las orto-diaminas se hacen reaccionar bajo presión con agua y tritioformaldehído.

6.) Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1



350 y 4, caracterizado porque para la obtención inmediata de ésteres o éteres de las combinaciones de dimetilol, se esterifican o eterifican los dimetiloles obtenibles por reacción de ortodiaminas con formaldehído y las combinaciones así obtenidas se convierten en las correspondientes combinaciones de 2-mercaptoimidazol por reacción con sulfuro de carbono agregando alcohol.

355 7.) Procedimiento según lo reivindicado en cualquiera de los puntos 1 a 6, caracterizado porque en los grupos oximetílicos se introducen radicales propionilo, butirilo o ftaloilo.

360 8.) Procedimiento según lo reivindicado en cualquiera de los puntos 1 a 6, caracterizado porque los grupos metilo o benzilo se introducen en los grupos oximetilo.

9.) Procedimiento para la obtención de derivados de la tiocúrea terapéuticamente muy valiosos.

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

Madrid, /5 de Diciembre de 1.952

ANTONIO FERNANDEZ PASCUAL

Antonio Fernandez Pascual