

209252



209252

# Memoria Descriptiva

para

una Patente de Invención,  
por veinte años en España

a favor de

Lepetit S. p. a.

- sociedad italiana -

residente en

Milano (Italia)

Via Carlo Tenca, 34

por:

" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDRACIDAS DE LOS ACIDOS  
TIAZOLECARBOXILICOS Y SUS HIDRAZONAS "

-----  
Prioridad solicitud patente italiana Nº 17392 del día 9 de  
Mayo de 1952.

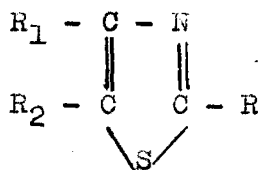
-----  
INVENTOR: D. Gino Carrara; de nacionalidad italiana.  
-----



R.M.

El presente invento se refiere a métodos para preparar hidracidas de los ácidos tiazolecarboxílicos y sus derivados de sustitución clasificables químicamente como hidrazonas o hidracidas sustituidas.

5 Los compuestos a los que se refiere el invento, pueden representarse por la siguiente fórmula general,



10 en que en cada caso particular, únicamente uno de los tres símbolos R o R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> tiene el significado de carbohidracina no sustituida o sustituida como se indica abajo, mientras que todos estos tres símbolos, cuando no poseen tal significado, pueden representar hidrógeno o radicales inferiores alquílicos

15 o arílicos o aralquílicos.

El grupo carbohidracina como antes se ha indicado puede sustituirse dando dos series de derivados, correspondiendo a una u otra de las dos fórmulas generales siguientes



en que R puede ser hidrógeno o un radical alquílico inferior, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son iguales o diferentes y en la fórmula I representan hidrógeno, radicales alquílicos, haloalquílicos, arílicos o

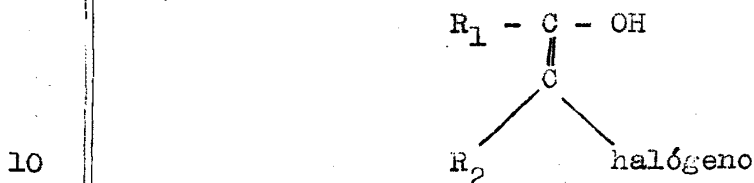
209252



1953

aralquílicos y en la fórmula II, además de los anteriores, también radicales libres o formando sales, carboxi, carbalcoxi o carbalcoxialquílicos.

5 El procedimiento de síntesis de los compuestos del presente invento consiste en hacer reaccionar una halocetona (o haloaldehído en el caso de que  $R_1$  sea hidrógeno) de la fórmula general (escrita en forma tautomérica):



en que  $R_1$  y  $R_2$  además de todos los significados anteriormente indicados poseen también los de radicales carboxi o carbalcoxi, con una tioamida de la fórmula general (escrita también en forma tautomérica):



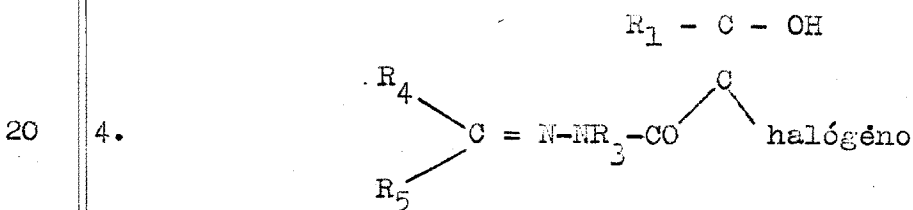
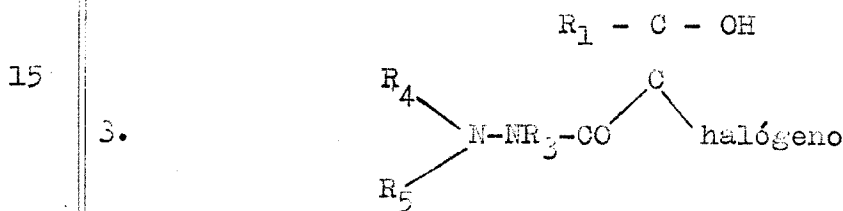
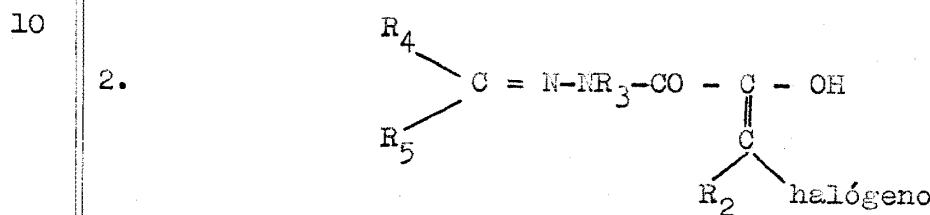
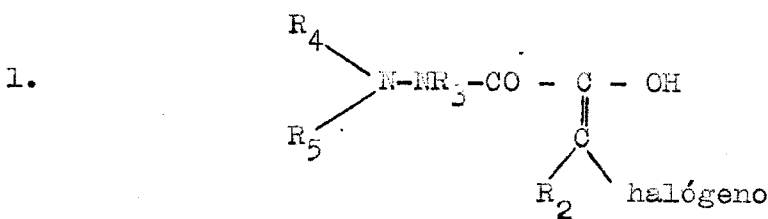
20 en que R además de todos los significados antes indicados, puede tener el de los radicales carboxi o carbalcoxi. Contrariamente a la fórmula final, puede ocurrir que ninguno de los tres símbolos R,  $R_1$  y  $R_2$  tenga el significado de carbonhidracina sustituida o no sustituida. La reacción entre estos compuestos da lugar a la formación del anillo de los tiazoles penta-  
25 atómicos heterocíclicos, con separación de agua y ácido halogenhídrico, que puede fijarse por el producto formado, caso de que este último sea de carácter básico.

209252

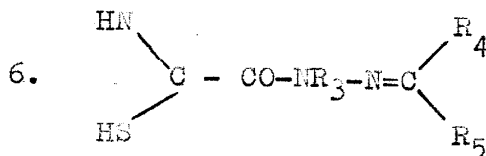
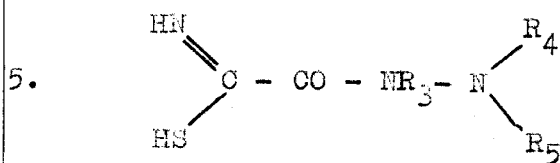


1953

Se ha indicado antes que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden representar carbohidracinas sustituidas o no sustituidas. Las halocetonas (o haloaldehdos) de partida y las tioamidas pueden entonces tener más particularmente las siguientes fórmulas; las prime-  
5 ras:



y las últimas



209252



1953

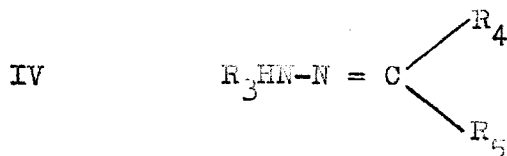
Todos estos compuestos de partida para la síntesis principal pueden a su vez prepararse de cinco series diferentes de derivados funcionales:

X-COOH (X-CO)<sub>2</sub>O X-CONH<sub>2</sub> X-COO-alquilo X-COO-halógeno

(en que X representa toda la parte de las fórmulas 1 a 6 que está unida al carbonilo del grupo de la carbohidracina), esto es, de ácidos carboxílicos, sus anhídridos, sus amidas, sus ésteres y sus haluros. Cada uno de estos derivados funcionales puede hacerse reaccionar con hidracina o una hidracina sustituida de la fórmula general



o con una hidracina de la fórmula



en que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el mismo significado que antes se ha indicado.

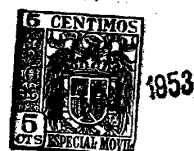
La hidracina de la fórmula III, haciéndola reaccionar con los diferentes derivados funcionales arriba enumerados, produce los compuestos de las fórmulas 1, 3 y 5 del siguiente modo:

-con ácidos carboxílicos, mediante hidrazonium sales que deshidratadas por métodos adecuados, producen los correspondientes compuestos de las fórmulas 1, 3 y 5;

-con anhídridos, separando agua;

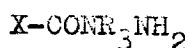
-con amidas, desprendiendo amoniaco;

209252



-con ésteres, separando un alcohol;  
-con haluros formando un ácido halogenhídrico que se fija mediante el exceso de hidracina, de la cual forma los hidrohalegenuros.

5 En el caso que en las hidracinas  $R_4$  y  $R_5$  sean hidrógeno, se obtienen los compuestos correspondientes a la fórmula general



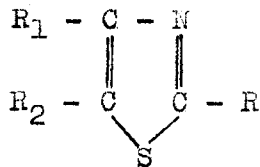
10 que después de hacerse reaccionar con cetonas o aldehídos alifáticos en condiciones adecuadas producen las hidrazonas, esto es, los compuestos correspondientes a las fórmulas arriba expuestas, 2, 4 y 6. Es evidente que estos mismos compuestos 2, 4 y 6 pueden obtenerse por otro método partiendo de las hidrazonas de la fórmula IV, que a su vez se hace reaccionar con  
15 un ácido carboxílico o con anhídrido o amida o haluro o éster de ácido carboxílico.

20 Como se acaba de explicar anteriormente respecto a las halocetonas (o haloaldehídos) y tioamidas, en estos compuestos los símbolos  $R$ ,  $R_1$  y  $R_2$ , contrariamente a la fórmula general de los productos finales, pueden tener todas tres un significado diferente al de carbohidracina sustituida o no sustituida; sin embargo en este caso, por lo menos uno de los  
25 símbolos tiene el significado de carboxilo o carboxialquilo. En conformidad con las condiciones que se hayan elegido y a través de un número variable de fases, se obtendrá un compuesto con un anillo de tiazol correspondiente a la fórmula

209252

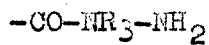


1953



5 Esta fórmula es idéntica a la de los compuestos finales, pero únicamente uno de los tres símbolos R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tiene el significado de carboxilo o de carboxialquilo. Estos ácidos carboxílicos y estos ésteres de ácidos carboxílicos reaccionarán luego con hidracina o con las hidracinas sustituidas de las fórmulas generales anteriores, produciendo finalmente los productos finales de la primera fórmula general; o de los ácidos y los ésteres podrán prepararse cloruros o amidas o anhídridos de ácidos, los que también reaccionarán con hidracina o hidracinas sustituidas produciendo los compuestos finales de la primera fórmula general.

15 Además en el caso de que debido a los compuestos de partida elegidos se obtenga un compuesto de la primera fórmula general, en el que solo uno de los símbolos R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sea un grupo de carbohidracina llevando el grupo NH<sub>2</sub> no sustituido



20 el compuesto podrá a su vez hacerse reaccionar con aldehídos o cetonas aromáticos o alifáticos en condiciones adecuadas, produciendo los compuestos de la primera fórmula general, en la que R o R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> tienen el significado de la anterior fórmula general II.

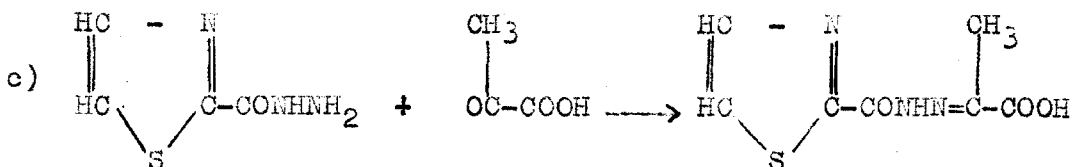
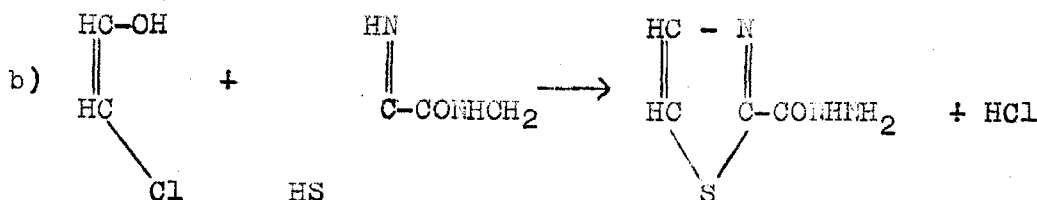
25 El presente invento puede ilustrarse claramente con los siguientes ejemplos, los cuales sin embargo deben entenderse que no han de servir para limitarlo.

209252



1953

Ejemplo 1



26,6 g de mono-tio-oxamidatoetílico se suspenden en 100 ml de agua, y luego se añaden 15 ml de hidracina acuosa al 47,5. Después de calentar con reflujo la mezcla durante 15 minutos, se obtiene una disolución completa; se evapora ésta a un volumen de 50 ml y se enfría. Se separa un aceite que se extrae repetidas veces con éter; el extracto etéreo se seca y se destila. El residuo oleoso aun después de un largo tiempo bajo vacío, no cristaliza. Rendimiento, 22 g (95,5 %) de hidracida impura del ácido mono-tio-oxamídico.

Agitando se mezclan 12 g de hidracida impura del ácido mono-tio-oxamídico y 8 g de cloroacetaldehído, y se calientan con precaución al baño maría; la reacción se inicia inmediatamente y la mezcla debe enfriarse con agua de hielo. Después que ha cesado la reacción espontánea, la mezcla se calienta durante media hora al baño de agua hirviendo y luego se enfría. Se forma una masa sólida que se recrystaliza en un poco de agua. Rendimiento, 9,5 g (66,5 %) de hidracida del ácido 2-tiazole-carboxílico. Punto de fusión, 175-176°

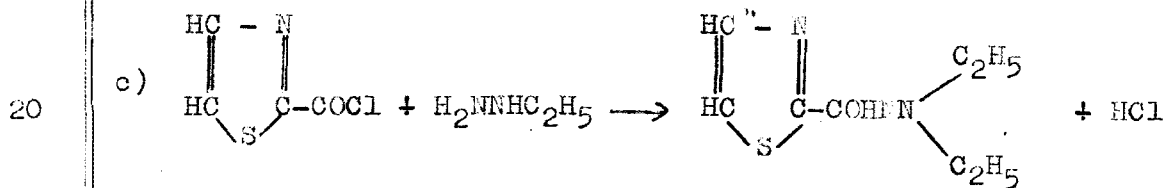
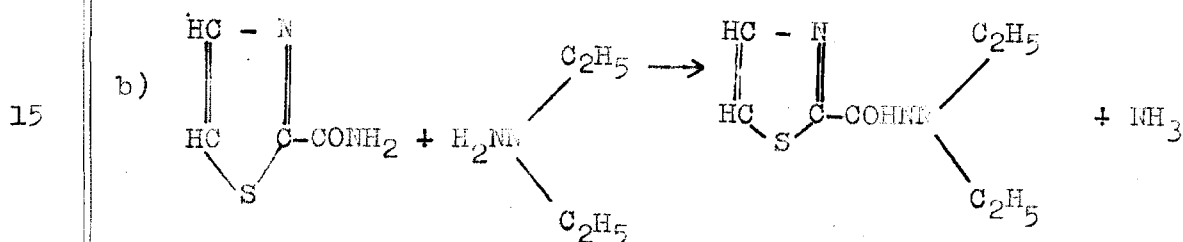
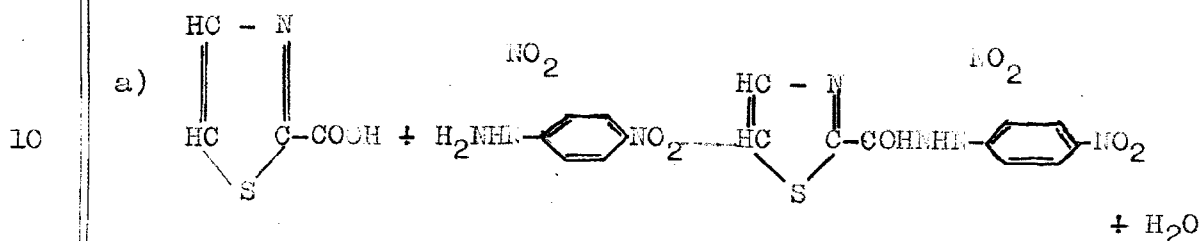
209252



1953

5 a la disolución de 7,5 g de hidracida del ácido 2-tiazolecarboxílico en 15 ml de éter etílico se agregan 4,5 g de ácido pirúvico. Precipita inmediatamente la 2-tiazolecarboxil-hidrazona del ácido pirúvico que se recoge y seca. Rendimiento, 11 g (95%).

Ejemplo 2



25 a) A una suspensión de 25,8 g de ácido 2-tiazolecarboxílico en 100 ml de agua se agregan 43 g de dinitrofenilhidracina en porciones y agitando. Se forma fácilmente una disolución completa. Se filtra y el filtrado se evapora a sequedad a presión reducida. La mezcla se calienta luego durante una hora agitando siempre a 115-120°. Finalmente la mezcla se deja enfriar;

209252



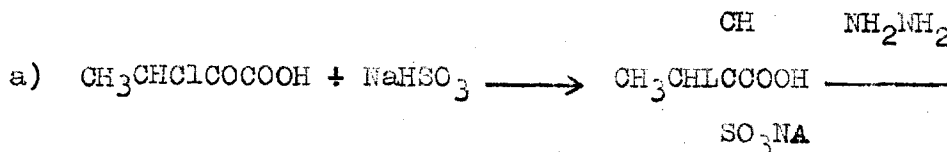
AY. 1953

masa parduzca cristalina que se recristaliza en un poco de agua. Rendimiento 54 g (87 % del teórico) de 2.4-dinitrofenil-hidracida del ácido 2-tiazolecarboxílico.

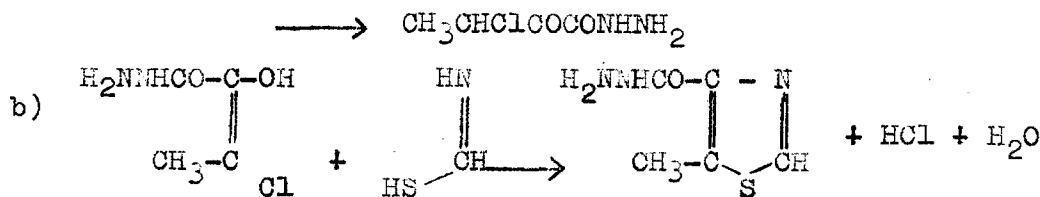
5 b) A una suspensión de 25,6 g de 2-tiazolecarboxamida en 100 ml de agua se agregan 18 g de 1.1-dietilhidracina y la mezcla se calienta con reflujo hasta que cesa el desprendimiento de amoníaco (una hora próximamente). Al final de este tiempo se destila a vacío hasta un volumen de 70 ml y se deja cristali-  
10 zar. Se obtienen 33 g de 1.1-dietilhidracida del ácido alfa-tiazolecarboxílico (83 % de la cantidad teórica).

c) A una disolución de 32 g de etilhidracina en 50 ml de agua se agregan a gotas 74 g de cloruro del ácido 2-tiazolecarbo-  
15 xílico, agitando vivamente y en el espacio de 15 minutos. Se forma luego un precipitado. Después que se ha incorporado todo el cloruro se enfría la mezcla durante largo tiempo en hie-  
lo y luego se recoge sobre un filtro de vacío. Las aguas ma-  
drres después de evaporarse completamente a sequedad, propor-  
cionan otra cantidad de productos. Este se recristaliza en un  
poco de agua. Rendimiento 57 g (67 % del teórico) de etilhi-  
20 dracida del ácido 2-tiazolecarboxílico.

Ejemplo 3



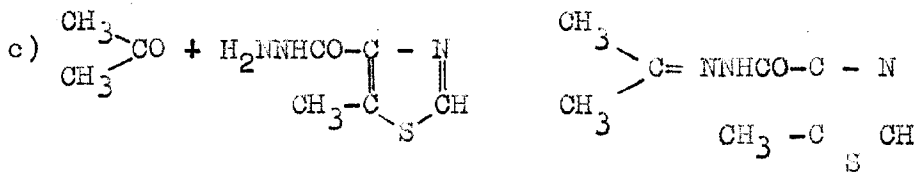
25



209252



1953



- 5 a) A una disolución acuosa concentrada de 55 g de bisulfito  
sódico se agregan 68 g de ácido  $\alpha$ -ceto- $\beta$ -clorobutírico; agi-  
tando la mezcla se forma un precipitado abundante y un compues-  
to de adición de bisulfito, el cual se recoge al vacío. Se  
suspende el precipitado en 100 ml de agua, se agregan 50 g de  
10 hidrato de hidracina acuosa al 47,5 % y la mezcla se calienta  
con reflujo durante 30 minutos. Al final de este tiempo se  
evapora a sequedad al vacío la disolución resultante, se agre-  
ga agua al residuo y nuevamente se evapora a sequedad varias  
veces para eliminar el exceso de hidracina; y luego la tempe-  
15 ratura se eleva durante una hora a 115-120° C. Enfriando se  
obtiene una masa parda que cristaliza en cristales blancos que  
se recrystalizan en un poco de agua y agregando carbón vegetal.  
Rendimiento, 59 g (68 %) de la hidracida del ácido  $\alpha$ -ceto- $\beta$ -  
-clorobutírico.
- 20 b) Agitando enérgicamente se mezclan bien entre sí 30 g de hi-  
dracida del ácido  $\alpha$ -ceto- $\beta$ -clorobutírico y 12 g de tioformami-  
da; se inicia inmediatamente una reacción espontánea, que debe  
controlarse enfriando exteriormente con agua de hielo. Después  
que ha cesado la reacción espontánea se calienta la mezcla du-  
25 rante 30 minutos al baño maría hirviendo y luego se enfría. La  
masa sólida que se forma se recrystaliza en un poco de agua.  
Rendimiento 21 g (67 %) de hidracida del ácido 5-metil-4-tia-  
solecarbónico.
- c) A una disolución de 15,7 g de la hidracida anterior en 30 ml

209252

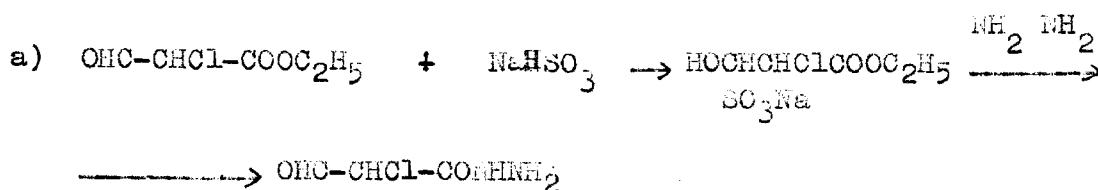


1953

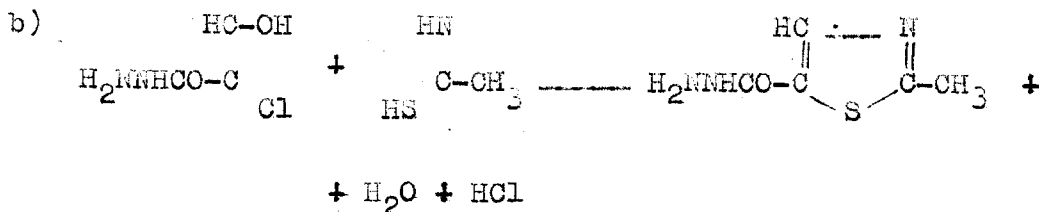
de éter etílico se agregan 6 g de acetona. Precipita inmediatamente la 5-metil-4-tiazolecarbonil-hidrazona de la acetona, se la recoge y seca al vacío. Rendimiento 19 g (96 % del teórico).

5

Ejemplo 4



10



15

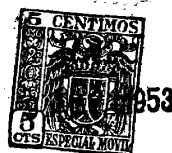
a) A una disolución acuosa saturada de 55 g de bisulfito sódico se agregan 75 ml de cloroformilacetato de etilo, agitando y rascando precipita el compuesto de adición de bisulfito, que se recoge sobre un filtro de vacío, se lava con agua y todavía húmedo se trata con 50 g de hidrato de 47,5 g de hidracina. La mezcla se calienta con reflujo durante 30 minutos, se evapora luego a sequedad al vacío la disolución resultante, se agrega agua al residuo y se vuelve a evaporar a sequedad varias veces para eliminar el exceso de hidracina; luego se eleva la temperatura durante una hora a 115-120°. Enfriando se separa una masa parda que no cristaliza completamente. Rendimiento, 50 g (59 %) de hidracida impura del ácido cloroformilacético.

20

b) La hidracida anteriormente obtenida se mezcla íntimamente con 28 g de tiocetamida. Se inicia una reacción espontánea que

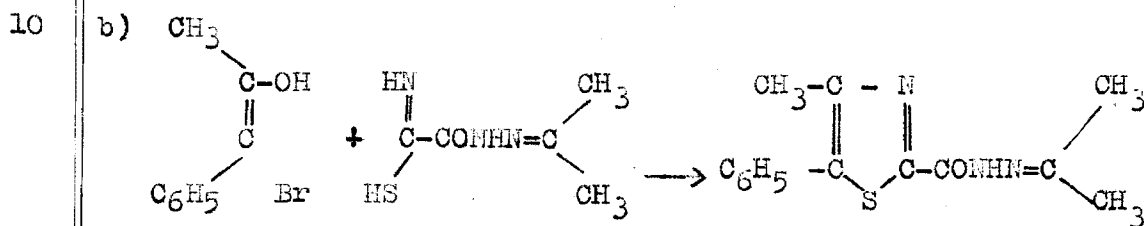
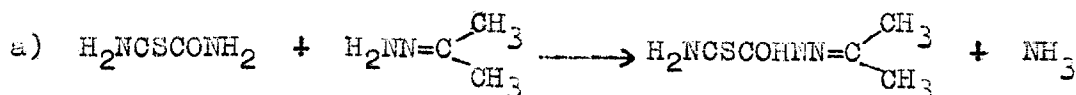
25

209252



debe controlarse por enfriamiento exterior. Cuando ha cesado la  
 reacción espontánea, se calienta la mezcla durante 15 minutos  
 más en otro baño maría con agitación. La masa cristalina forma-  
 da se recrystaliza en agua. Rendimiento, 38 g (48,5 % del clo-  
 roformilacetato de etilo calculado).

Ejemplo 5



a) 21 g de mono-tiooxamida, 14,5 g de hidrazona de acetona y  
 50 ml de agua se calientan con reflujo hasta que cesa el des-  
 prendimiento de amoniaco (una hora próximamente). Después de  
 enfriar, se separa la oxalil hidrazona de la mono-tio-amida de  
 la acetona, que se recoge y seca durante largo tiempo al vacío.

Rendimiento, 30 g (94 %).

b) Bajo una buena vitrina o tapando bien se mezclan íntimamen-  
 te 21,3 g de 1-bromo-1-fenilacetona y 15,8 g de oxalilhidrazona  
 de la mono-tioamida de acetona. Se inicia luego una viva reac-  
 ción que se controla por enfriamiento exterior con agua de hie-  
 lo. Cuando ha cesado la reacción espontánea la masa se calienta  
 durante algunos minutos más sobre el baño maría hirviendo, se  
 disuelve luego en un poco de agua hirviendo y se deja enriar.  
 Precipita la 4-metil-5-fenil-2-tiazolecarbonilhidrazona de la

209252



1953

acetona, la cual se recoge, se lava con un poco de agua fría y se seca. Rendimiento, 22 g (80 % del teórico).

-oooOooo-

209252



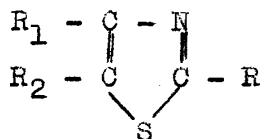
1953

N O T A

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la obtención de hidracidas de los ácidos tiazolecarboxílicos de la fórmula general

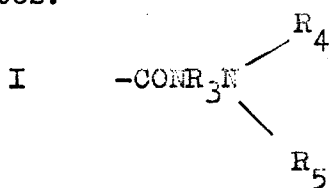
5



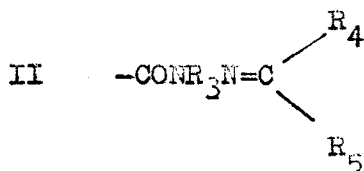
10

en que para cada caso particular, únicamente uno de los tres símbolos R, o R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> tiene el significado de carbohidracina sustituida o no como se indica después, mientras que todos estos tres símbolos, cuando no tienen el significado dicho, pueden representar hidrógeno o radicales inferiores alquílicos o arílicos o aralquílicos. El grupo de la carbohidracina puede estar o no estar sustituido, según una de las dos fórmulas generales siguientes:

15



20



25

en que R puede ser hidrógeno o un alquilo inferior, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o diferentes y representan en la fórmula I hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o aralquilo, y en la fórmula II, además de lo anterior, también radicales carboxilo

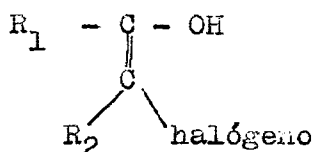
209252



MAY. 1958

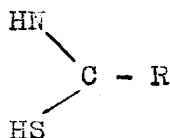
o carbalcoxi o carbalcoxialquilo libres o combinados en sales, el cual procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5



con un compuesto de la fórmula

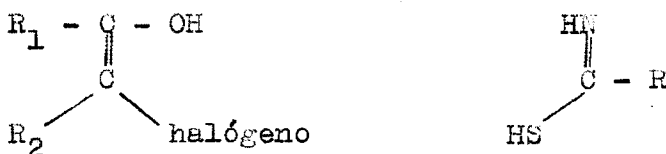
10



en que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, además de los significados acabados de citar, pueden también tener los de carboxi o carbalcoxi, en condiciones anhidras y en caliente, con o sin disolvente.

15

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, en el que los materiales de partida tienen las fórmulas siguientes:



20

en que R tiene el significado de I en la nota 1, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen uno de los otros significados y el producto derivado es una hidracida del ácido 2-tiazolecarboxílico.

25

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, en el que R tiene el significado de II en la nota 1, y el producto derivado es una 2-tiazolecarbonilhidrazona de un compuesto de carbonilo.

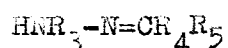
4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos



209252



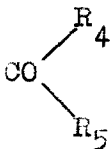
punto 6, en los que los ácidos 2-tiazolecarboxílicos y sus derivados funcionales se hacen reaccionar con una hidrazona de la fórmula



5 en que  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  tienen los significados citados en la fórmula II de la nota 1.

8.- Procedimiento para la obtención de 2-tiazolecarbonilhidrazonas de compuestos de carbonilo, en los que después de preparar hidracidas de ácidos 2-tiazolecarboxílicos según lo reivindicado en el punto 6, en los que  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  son hidrógeno, los compuestos obtenidos se hacen reaccionar con un compuesto de carbonilo,

15



en que  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  tienen el significado citado en la fórmula II de la nota 1.

9.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 6, en el que los materiales de partida son ácido 2-tiazolecarboxílico o sus amidas o un haluro o un éster alquílico de dicho ácido, e hidracina, y el compuesto obtenido es la hidracida del mismo ácido.

10.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 7, en que los materiales de partida son ácido 2-tiazolecarboxílico, o sus amidas, o un haluro o un éster alquílico de dicho ácido, e hidrazona del ácido pirúvico, y el producto obtenido es 2-tiazolecarbonilhidrazona del ácido pirúvico.

25

11.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 7,

209252



en que los materiales de partida son hidracida del ácido 2-tiazolecarboxílico y ácido pirúvico y el producto obtenido es 2-tiazolecarbonilhidrazona del ácido pirúvico.

5 12.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, en el que el símbolo que tiene el significado de carbohidracina sustituida o no sustituida es  $R_1$ , y los productos obtenidos son hidracidas o hidrazonas de los ácidos 4-tiazolecarboxílicos.

10 13.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 12, en el que los materiales de partida son hidracida del ácido  $\alpha$ -ceto- $\beta$ -cloropropiónico y tioformamida y el producto obtenido es hidracida del ácido 4-tiazolecarboxílico.

15 14.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 12, en que los materiales de partida son  $\alpha$ -ceto- $\beta$ -cloropropionil-hidrazona del ácido pirúvico y tioformamida y el producto obtenido es 4-tiazolecarbonilhidrazona del ácido pirúvico.

20 15.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, en que el símbolo que tiene los significados de carbohidracina sustituida o no sustituida es  $R_2$  y los productos obtenidos son hidracidas o hidrazonas de los ácidos 5-tiazolecarboxílicos.

25 16.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, en que los materiales de partida son hidracidas del ácido formil-cloracético y tioformamida y el producto obtenido es hidracida del ácido 5-tiazolecarboxílico.

17.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, en que los materiales de partida son formil-cloro-acetilhidrazona del ácido pirúvico.

18.- Procedimiento para la obtención de hidracidas de los ácidos tiazolecarboxílicos y sus hidrazonas.

209252



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta memoria de diecinueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 9 MAY. 1953

**GUILLERMO ROEB**

P. P.

Handwritten signature of Guillermo Roeb.