



PATENTE DE INVENCION

CIBA. CASE 3283.

221055

221055

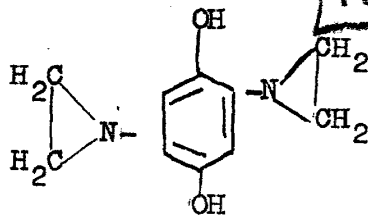
MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN NUEVO  
"COMPUESTO DE HIDROQUINONA".

SOLICITANTE: C I B A, Société Anonyme, entidad  
suiza, domiciliada en Basilea, Suiza.

Forma objeto del presente invento, la  
obtención de la 2,5-di-etileno-imino-hidroquinona, de  
la fórmula



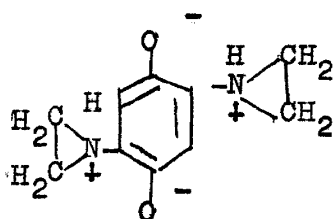
MALA REPRODUCCION  
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

10. y de sus sales. Frente a otros compuestos de  
etileno-imino, el nuevo derivado de etileno-imino  
se descompone, solamente de modo lento, entre  
220-240 , ti ndose negro; el producto es casi



15. insoluble en disolventes orgánicos y agua. A causa de estas propiedades y, especialmente, de su espectro infra-rojo, según el cual no existen grupos OH, la hidroquinona mencionada se presenta en forma de una sal interna de la fórmula siguiente:

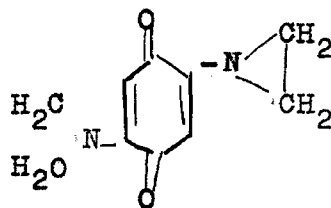
20.



25.

Domagk, Petersen y Gauss, obtuvieron, según su publicación en "Zeitschrift für Krebsforschung", tomo 59, página 617 (1954), por medio de la reacción de quinona con 2 moléculas/gramo de etileno-imino, la 2,5-di-etileno-imino-quinona de la fórmula

30.



35.

según indicaciones de estos científicos, este compuesto causa, aplicándolo subcutáneamente, en ratas inoculadas intramuscularmente con tumores de Yoshida, un impedimento en el crecimiento del tumor. Según nuestras investigaciones, este compuesto no ejercía impedimento alguno sobre el crecimiento del sarcoma de Crocker 180 y del carcinoma de Ehrlych (forma sólida)



40. en el ratón. Frente a este producto, la dietileno-imino-hidroquinona descrita en este invento, impide, aplicándola intraperitonealmente, el crecimiento del sarcoma Crocker,<sup>180</sup> del carcinoma de Ehrlych (forma sólida), del adeno carcinoma 771 y del adenocarcinoma CIBA.
45. Ya es conocida la obtención de amino-quinonas reaccionando quinonas con aminas. No ha sido observada, hasta ahora, la formación de amino-hidro-quinonas (comparese, por ejemplo, Martynoff y Tsatsas, Bl.Soc. Chim.Fr. tomo 14, página 52/1947).
50. Se ha podido averiguar que se forma, al dejar de accionar la quinona, etilenoimino, según las proporciones moleculares empleadas, la dietileno-imino-hidroquinona. El procedimiento descrito se caracteriza porque se deja reaccionar la p-quinona con
55. una cantidad de etileno-imino mayor que la correspondiente a la proporción molecular 3 : 2 y se aísla, luego, la 2,5-di-etileno-imino-hidroquinona. Se trabaja preferentemente, con disolventes, por ejemplo, dioxano, alcoholes<sup>1</sup>etílico, isopropílico o butílico, éter
60. isopropílico y similares y con cantidades mucho mayores que las que corresponden a la proporción arriba indicada, por ejemplo, en una proporción molecular 1 : 2 y, especialmente 1:3 y 1:4. Es conveniente efectuar la reacción en ausencia del oxígeno del aire, por
65. ejemplo, en una atmósfera de nitrógeno o hidrógeno. El aislamiento se efectúa de modo en sí conocido. Conviene eliminar el derivado de quinona formado a la vez que el compuesto de hidroquinona, mediante un disolvente.
70. Otra forma de ejecución para la obtención del



- 4 - 221055

- nuevo compuesto consiste en que se trata la 2,5-di-etilenoimino-p-quinona con agentes reductores. En primer lugar, se efectúa la reducción con hidrógeno, en presencia de un catalizador de níquel. Con el fin de aislar el derivado de hidroquinona formada, se disuelve el producto en una pequeña cantidad de exceso de un hidróxido alcalino frío, por ejemplo, hidróxido sódico, convenientemente en atmósfera de nitrógeno, se separa del catalizador y se precipita de la solución la 2,5-di-etilenoimino-hidroquinona, mediante la cantidad calculada del ácido frío. La reducción se puede efectuar también mediante un hidruro dimetálico, por ejemplo hidruro de litio-aluminio o hidruro de sodio/boro, en presencia de un disolvente, por ejemplo, éter o dioxano.
- 75.
- 80.
- 85.

- Se pueden obtener sales de la 2,5-di-etilenoimino-hidroquinona, a saber, tanto de metales como de ácidos. Así, se puede disolver en hidróxidos alcalinos. Se forman, convenientemente, sales de los ácidos orgánicos o inorgánicos, fuertes, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácidos toluolsulfónicos o ácidos naftalinosulfónicos.
- 90.

- El invento se describe en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.
- 95.

EJEMPLO 1º.-

- En una retorta redonda con agitador, refrigerador al reflujo, termómetro y tubo para el suministro de nitrógeno, se disuelven 21,6 gramos de p-quinona en
- 100.



- 175 cm<sup>3</sup> de dioxano. Bajo refrigeración por agua, se añade, rápidamente, a gotas, 25,8 gramos de etilenoimino disueltas en 50 cm<sup>3</sup> de dioxano. Durante esta operación, la temperatura interior sube de 20 a 40°.
105. El baño de refrigeración se quita y la mezcla de reacción se remueve bajo nitrógeno, durante varias horas más. En primer lugar, se eliminan cristales rojos. Pronto empieza la precipitación de unos polvos blanquecinos y microcristalinos, en una cantidad
110. batente elevada. Después de 14 horas, la suspensión se calienta hasta la ebullición, mientras que se sigue agitando, durante cuya operación se disuelven los cristales rojos. Después de aspirar la suspensión caliente y de un lavado concienzudo del precipitado con dioxano, la 2,5-di-etilenoimino-hidroquinona
115. se obtiene en estado puro. Al calentar la substancia, se observa que esta se pone negra, a la temperatura de 220-240°.

Si se deja reaccionar una suspensión alcohólica de la 2,5-di-etileno-imino-hidroquinona con la cantidad adecuada de ácido clorhídrico alcohólico, filtración de la solución y precipitación mediante un exceso en ácido clorhídrico, alcohólico, se obtiene el dihidrocloruro. Este se descompone a 217-220°.

125. Del filtrado de dioxano se obtiene, mediante la concentración y refrigeración, la 2,5-di-etilenoimino-p-quinona.

EJEMPLO 2°.-

130. 1,9 gramos de 2,5-di-etilenoimino-p-quinona obtenida de la reacción de 3 moléculas/gramo de p-quinona con 2 mol./g.



- etilenioimino se suspende en 200 cm<sup>3</sup> de éster acético deshidratado y se agitan con hidrógeno, en presencia de 2 gramos de níquel Raney. Durante aproximadamente una hora, se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno y esta absorción cesa. La 2,5-di-etilenioimino-hidroquinona se separa, junto con el catalizador de níquel, los residuos se disuelven, rápidamente, con 30 cm<sup>3</sup> de una solución de sosa cáustica 1-n bajo corriente de nitrógeno, la solución se filtra y se mezcla, en seguida, con 14,5 cm<sup>3</sup> de ácido acético 2-n. Los residuos se separan por succión, se lavan con alcohol y dioxano y se secan. De esta forma, se obtiene la 2,5-di-etilenioimino-hidroquinona descrita en el ejemplo primero.

145.

EJEMPLO 3º.-

- A una solución mantenida a 50º y preparada de 25,8 g. de etilenioimino en 150 cm<sup>3</sup> de dioxano, se añaden, a gotas, por espacio de 30 minutos, 21,6 gramos de p-quinona disuelta en 175 cm<sup>3</sup> de dioxano. Después de cierto tiempo, se empieza la precipitación de unos polvos blancos y cristalinos, cuya cantidad aumenta, si se agitan, durante siete horas más, a 50º. La suspensión se calienta hasta la ebullición, se separa caliente y se lava con dioxano. Los residuos se componen de una 2,5-di-etilenioimino-hidroquinona obtenida en excelente cantidad.

Del filtrado de dioxano se puede aislar solo una pequeña cantidad de 2,5-di-etilenioimino-p-quinona.

N O T A

160.

Descrita suficientemente la naturaleza del



- invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.
165. Tambien se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 30 de abril de 1954, n<sup>o</sup> 5117, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España:
170. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN NUEVO COMPUESTO DE HIDROQUINONA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 1<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de un nuevo compuesto de hidroquinona, caracterizado porque se deja reaccionar la p-quinona con una cantidad de etileno-imino mayor que la correspondiente a la proporción molecular 3 : 2 y porque se aísla la 2,5-di-etileno-imino-hidroquinona obtenida o se trata la 2,5-dietileno-imino-p-quinona con reductores y se forman, en su caso, las sales de la 2,5-di-etilenoimino-hidroquinona.
175. 2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizándose porque se deja reaccionar la p-quinona con etilenoimino en una proporción molecular 1 : 3 ó 1 : 4.
180. 3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizándose porque se trabaja en ausencia de oxígeno atmosférico, especialmente bajo atmósfera de nitrógeno o hidrógeno, respectivamente.
185. 4<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado
- 190.



en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque se efectúa la reducción con hidrógeno, en presencia de un catalizador de níquel.

195.

5ª.-Procedimiento para la obtención de un nuevo compuesto de hidroquinona; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 de abril de 1955.

C I B A, Société Anonyme.

J. GÓMEZ ACERO Y MODET  
P.P.