

227157

227157

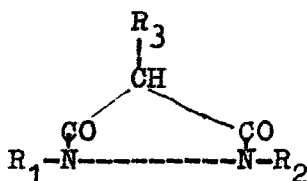


MEMORIA DESCRIPTIVA
de un CERTIFICADO DE 1ª ADICION por:
"PERFECCIONAMIENTOS INTRODUCIDOS EN LA
PATENTE PRINCIPAL Nº 227.061 SOBRE PRO-
CEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DIOXOPI-
RAZOLIDINAS" a favor de: BYK GULDEN LOM-
BERG CHEMISCHE FABRIK GMBH., de nacionali-
dad alemana, domiciliada en KONSTANZ AM
BODENSEE (Alemania)

=====

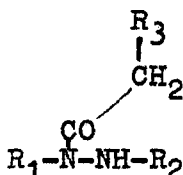
En la patente principal nº 227.061 se ha descrito un proce-
dimiento para la obtención de dioxopirazolidinas sustituidas de
la fórmula general

5

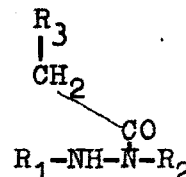


gracias a hacer reaccionar monoacilarilhidracinas de las fórmulas

10



o



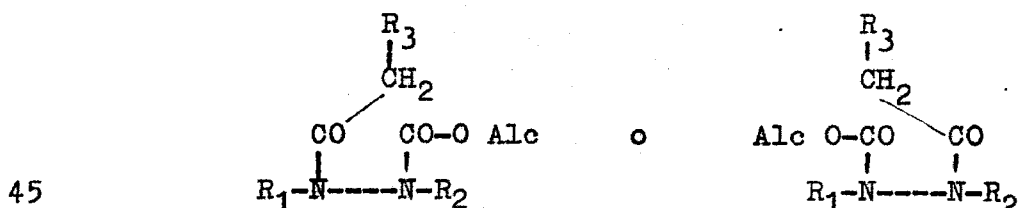
con ésteres del ácido carboxílico, los semihalogenuros de estos
ésteres o fosgeno en presencia de un condensador alcalino y a
temperatura elevada, indicándose en las anteriores fórmulas por



R_1 un radical arilo o dado el caso un radical arilo sustituido por halógeno, grupos alcoxi o alquilo, R_2 hidrógeno, un radical alquilo o dado el caso un radical arilo sustituido por halógeno, grupos alcoxi o alquilo, R_3 un radical alquilo, cicloalquilo, aralquilo o arilo, que también puede estar sustituido por
 20 restos de éter, grupos acetal y/o grupos aminoterciarios.

Ahora bien, se ha descubierto que esta reacción puede empleándose semihalogenuros de los ésteres del ácido carboxílico realizarse también en dos fases, calentando en la primera fase
 25 monoacilarilhidracinas de las fórmulas anteriores primeramente con semihalogenuros de ésteres del ácido carboxílico, preferentemente ésteres del ácido clorocarboxílico, sin emplear ningún condensador y a temperaturas algo altas y después de eliminar el semihalogenuro del éster de ácido carboxílico empleado pre-
 30 ferentemente en exceso, ciclizando el producto de reacción sin más purificación en dioxopirazolidina a temperatura más elevada, después de agregar un condensador alcalino y un disolvente indiferente.

La condensación de las acilhidracinas de las fórmulas arriba
 35 ba indicadas con semihalogenuro de éster del ácido carbóxico se realiza preferentemente en presencia de un exceso de la última combinación y a tales temperaturas que hierva enérgicamente el semihalogenuro en exceso del éster del ácido carboxílico. Con separación de halogenhídrico que escapa, se forman
 40 con rendimiento prácticamente cuantitativo las correspondientes N-acil-N'-carbaloixihidracinas de la fórmula



227157

- 3 -



en que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes indicado y por Alc se señala un radical alquílico. Después de eliminar el semihalogenuro en exceso de éster de ácido carboxílico se obtienen las N-acil-N'-carbalcoxihidracinas según la constitución con consistencia oleosa hasta a modo de miel. El que estos
50 productos poseen de hecho la composición anterior, se deduce de sus espectros IR, en los que no se descubre la banda NH con 3,11 μ caso de que no esté R_2 por un átomo de hidrógeno, pero si una banda de uretano con 5,84 μ . Los productos intermedios
55 permiten también purificarse por destilación a vacío elevado, pero prácticamente este aislamiento de los productos intermedios carece de interés, pues puede realizarse el ulterior cierre del anillo también sin el producto intermedio y este se obtiene ya con grandísima pureza.

60 Esta condensación de la segunda fase se desarrolla por separación del radical alcohólico del grupo uretano y también debe realizarse nuevamente a temperatura más alta por ejemplo sobre baño maría en ebullición. Como condensadores alcalinos pueden emplearse en la reacción del cierre del anillo por
65 ejemplo etilato sódico, etilato potásico, sodioamida, hidruro de sodio o los mismos metales alcalinos debiéndose preferir uno u otro de los condensadores según la constitución especial de las combinaciones. Como diluyentes indiferentes se prestan de modo especial los hidrocarburos aromáticos, como benzol, toluol
70 y xilol, aunque también otros disolventes indiferentes, como éster diisoamílico y otros similares.

El aislamiento de las dioxipirazolidinas formadas puede realizarse del modo ordinario, por ejemplo disolviendo en agua con adición de un poco de lejía, separando del disolvente empleado la disolución acuosa, en el cual quedan disueltos los
75 productos secundarios y precipitando las dioxipirazolidinas purificadas con auxilio de un ácido.



Los rendimientos de este método de preparación son buenos. Haciendo reaccionar monoacilhidracinas estables con los semi-
80 halogenuros de éster del ácido carboxílico se logran rendimien-
tos casi cuantitativos, por ejemplo de 96 % y las dioxopirazo-
lidinas se originan en la reacción de cierre del anillo según
la sustitución especial y el condensador empleado generalmente
con un rendimiento de 60 a 70 % o también más elevado. Las hi-
85 dracidas del ácido carboxílico necesarias como material de par-
tida, por ejemplo las -difenilhidracidas pueden obtenerse con
rendimiento prácticamente cuantitativo por actuación de canti-
dades equimoleculares de cloruros del ácido carboxílico sobre
la correspondiente hidracina, por ejemplo hidrazobenzol, en
90 presencia de bases terciarias, como piridina o dietilamina, en
un disolvente indiferente, enfriando con agua de hielo.

Para mejor inteligencia del procedimiento servirán los si-
guientes ejemplos

Ejemplo 1

95 28,2 g de n-capronil-N,N'-difenilhidracina (F 121 - 122° C)
se introducen en 100 cm³ de éster etílico del ácido clorocarboxí-
lico y se calientan durante 6 horas a 120 - 150° C (temperatura
exterior con reflujo); desprendiéndose HCl. Luego el éster en
exceso del ácido clorocarboxílico se elimina por destilación
100 (al final aplicando vacío). La N-carbetoxi-n-capronil-N,N'-
difenilhidracina restante es un aceite débilmente amarillo que
puede destilarse a vacío elevado (10⁻³ torr) a 111° C sin pér-
didas. El espectro infrarrojo de esta combinación contiene
entre otras bandas de absorción a 5,84 μ (grupo uretano-N-COOR)
105 y 5,97 μ (grupo de amida N-COR). La falta de una vibración de
valencia NH en el espectro infrarrojo es otra prueba de la
estructura N-carbetóxica de la combinación.



Se la disuelve en unos 150 cm³ de benzol absoluto y después de agregar 3,9 g de polvo de NaNH₂ se calienta durante 36
110 horas al baño maría hirviente con reflujo. Después de enfriar a la temperatura del local se agregan unos 500 cm³ de agua con lo que se disuelve el producto de la reacción y en el embudo separador se separa la fase acuosa alcalina. La fase benzólica se agita y separa con 50 cm³ de NaOH 1-n. Estas dos disoluciones
115 acuosas-alcalinas se decoloran con carbón animal después de purificarlas y se acidulan con HCl semiconcentrado enfriando con agua, con lo que se separa en agujas incoloras sedosas la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butyl-pirazolidina con punto de fusión de F. 103 - 104° C.

120

Ejemplo 2

A diferencia del ejemplo 1, empleando potásico privado de la costra se realiza la reacción de cierre del anillo (segunda fase) de modo que después de calentar durante 3 horas con reflujo a igual temperatura, se separa por destilación una parte del
125 benzol con el alcohol que se forma. La ulterior elaboración se realiza como en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

30,2 g de la N,N'-difenilhidracina del ácido fenilacético (F 167 - 168° C) se introducen en 150 cm³ de éster etílico del
130 ácido clorocarboxílico que se calientan con reflujo durante 8 horas a 150° C (temperatura exterior). Después de eliminar el éster en exceso del ácido clorocarboxílico se cicliza la N,N'-difenilhidracina del ácido N-carbetoxi-N'-fenilacético, masa amarilla clara a modo de miel, del modo descrito en el ejemplo
135 2, por condensación inframolefular, empleando toluol como disolvente, en la 1, 2, 4-trifenil-3,5-dioxopirazolidina y luego se aísla. F 181 - 182° C.



Ejemplo 4

40 g de la hidracida n-valeroil-N-N'-difenílica de F 141 -
140 142°, se tratan con 68 g del éster etílico del ácido clorocarbo-
xílico y se calientan con reflujo durante 5 horas en el baño de
aceite (temperatura exterior 150°), luego se separa por destila-
ción el éster del ácido clorocarboxílico y se obtiene un aceite
viscoso amarillo.

145 Kp 0,001 : 116°.

Este aceite se calienta con reflujo durante 5 y media horas
con la cantidad equimolar de hidruro sódico en benzol, luego se
separa por destilación el benzol y el alcohol formado y el resí-
duo se calienta al vacío durante 16 horas al baño maría. La ela-
150 boración se realiza como se ha indicado en el ejemplo 1. Del
producto de la reacción se aísla, como se ha indicado en el ejem-
plo 1, la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4n-propilpirazolidina.

F: 108 - 109°.

Ejemplo 5

155 51 g de la fenilpropionil-N,N'-difenilhidrazina (F. 151 -
152°) se hacen reaccionar con 176 g del éster clorofórmico como
se ha descrito en el ejemplo 4. Después de terminada la reacción
queda la N-carbetoxi- β -fenil-propionil-N,N'-difeniñhidracida
como sustancia sólida que purificada tiene un punto de fusión de
160 116 - 117°. 49 g de esta sustancia se hacen reaccionar con la
cantidad equimolar de hidruro sódico en benzol como se ha des-
crito en el ejemplo 4 y se aísla, como se ha descrito en el
ejemplo 1, la 1,2-difenil-3,5-dioxi-4-benzilpirazolidina origi-
nada.

165 F: 137 - 138°.



Ejemplo 6

560 g de N-carbetoxi-N'-n-capronil-N,N-difenilhidracina (preparación según ejemplo 1) se disuelven en 2000 g de benzol y se calientan con reflujo con 76 g de hidruro sódico. Después
170 de 3 horas comienza la reacción con desprendimiento de hidrógeno. Se sigue calentando otras 12 horas con reflujo y luego se separa el benzol por destilación. El hidruro sódico no transformado se descompone con un poco de alcohol, se recoge en agua el producto de la reacción, se decolora con carbón animal la
175 capa acuosa y se acidifica. La 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina se separa primeramente en forma oleosa y se solidifica después de breve tiempo. Cristalizada en alcohol forma agujas incoloras con punto de fusión 104 - 105°.

Ejemplo 7

180 63 g de N,N'-difenilhidracida del ácido alilacético (F: 112-113°) se hierven con reflujo durante 6 horas con 130 g de éster etílico del ácido clorocarboxílico, siendo la temperatura exterior de unos 130°. El éster etílico del ácido clorocarboxílico en exceso se separa por destilación y queda como aceite amari-
185 llo la N-carbetoxi-N'-alilacetil-N,N'-difenilhidracina que se sigue trabajando sin purificación. 65 g del aceite se hacen reaccionar con 10,1 g de hidruro sódico en 240 g de benzol como se ha descrito en el ejemplo 6 y se elabora de igual modo. Se obtiene 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-alilpirazolidina que recrista-
190 lizada en alcohol forma agujas incoloras con F: 134 - 135°.

Ejemplo 8

80 g de la N,N'-difenilhidracida del ácido ciclohexilacético, F: 131 - 132°, se hacen reaccionar con 145 g del éster etílico del ácido clorocarboxílico como se ha descrito en el ejemplo
195 7. Después de eliminar el éster etílico del ácido clorocarboxílico



en exceso , queda la N-carbetoxi-N'-ciclohexilacetil-N,N'-difenilhidracina como aceite débilmente amarillo muy viscoso. 82 g de éste aceite se hacen reaccionar con 10,5 g de hidruro sódico en 240 g de benzol como se ha descrito en el ejemplo 6 y se sigue así elaborando. La 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-ciclohexilpirazolidina cristaliza en alcohol en agujas incoloras.

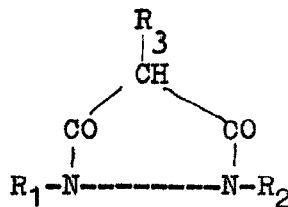
F: 178 - 179°.

. - . N O T A . - .

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

- 210 1.- Perfeccionamientos introducidos en la Patente principal Nº 227.061 sobre procedimiento para la obtención de dioxopirazolidinas de la fórmula general

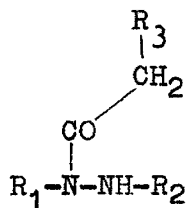
215



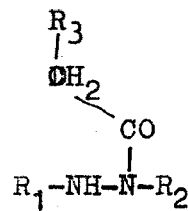
- 220 en que R₁ representa un radical arilo o dado el caso un radical arilo sustituido por halógeno, grupos alcoxi o alquilo, R₂ hidrógeno, un radical alquilo o un radical arilo dado el caso sustituido por halógeno, grupos alcoxi o alquilo, R₃ un radical alquilo, cicloalquilo, aralquilo o arilo, que también pueden estar sustituidos por restos de éter, grupos acetal y/o grupos aminoterciarios, caracterizados porque monoacilarilhidracinas de la fórmula general



225



o

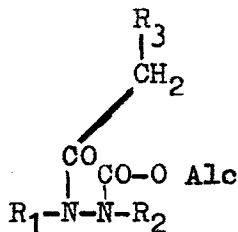


230

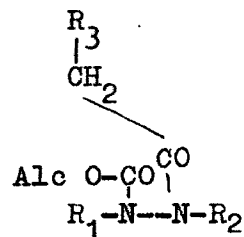
en las que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes señalado se hacen reaccionar con semihalogenuros de los ésteres del ácido carboxílico sin agregar un medio condensador, preferentemente en presencia de semihalogenuro en exceso del éster del ácido carboxílico y a temperatura elevada, se elimina después de terminada la disociación o separación de halogenhídrico, el semihalogenuro en exceso del éster de ácido carboxílico y las N-acil-N'-carbalcoxihidracinas formadas de las fórmulas generales

235

240



o



245

en que R_1 , R_2 , R_3 tienen el significado arriba indicado y Alc representa un radical alquilo, se transforman en presencia de condensadores alcalinos y preferentemente en presencia de disolventes que se comportan indiferentemente en la reacción y a temperatura elevada y de los productos de la reacción se aíslan las correspondientes dioxopirazolidinas formadas.

250

2.- Perfeccionamientos según lo reivindicado en el punto 1 caracterizados porque como semihalogenuro de un éster del ácido carboxílico se emplea éster del ácido clorocarboxílico.

3.- Perfeccionamientos según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizados porque las N-acil-N'-carbalcoxihidracinas



255 formadas se someten a la reacción de cierre del anillo sin eli-
minar el halogenuro en exceso de éster de ácido carboxílico
y sin ulterior purificación.

260 4.- Perfeccionamientos según lo reivindicado en los puntos
1 a 3, caracterizados porque como condensadores alcalinos se
emplean alcoholatos, amidas, hidruros alcalinos o metales al-
calinos.

5.- Perfeccionamientos según lo reivindicado en los puntos
1 a 4, caracterizados porque como disolventes indiferentes se
emplean hidrocarburos aromáticos o éteres de elevado punto de
ebullición.

265 6.- Perfeccionamientos según lo reivindicado en los puntos
1 a 5, caracterizados porque la reacción se realiza siempre al
punto de ebullición de la mezcla empleada.

270 7.- Perfeccionamientos según lo reivindicado en los puntos
1 a 6, caracterizados porque se separa constantemente por des-
tilación el alcohol separado del grupo carbalcoxi en la reacción
de cierre del anillo.

8.- PERFECCIONAMIENTOS INTRODUCIDOS EN LA PATENTE PRINCIPAL
Nº 227.061 SOBRE PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DIOXOPIRAZO-
LIDINAS.

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

Madrid, 7 de Marzo de 1.956

ANTONIO FERNANDEZ PASQUEL
P. P.

