

229257

16



229257

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

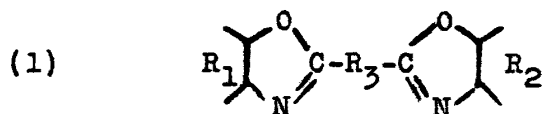
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS", a favor de CIBA SOCIETE ANONYME, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos.

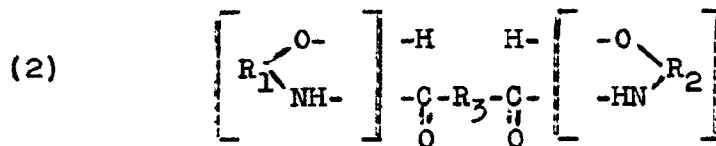
5. Se ha encontrado que se puede preparar de modo ventajoso compuestos heterocíclicos del tipo del alfa,beta-[benzoxazolil-(2)]-etileno, en sí conocido, o en general, compuestos de composición



en la cual R_1 y R_2 significan sendos radicales arilo conden-



sados del modo indicado con el heteroanillo, y R_3 un eslabón de puente con a lo menos un enlace no saturado, si se trata con medios que disocian agua, acilaminocompuestos de fórmula



5. en la cual R_1 y R_2 significan sendos radicales arilo, y $-\text{OC}-\text{R}_3-\text{CO}-$ el radical de un ácido dicarboxílico no saturado y los puentes $-\text{O}-$ están cada uno en posición vecina con respecto al grupo $-\text{NH}-$.

10. Se llega a los compuestos de fórmula (2) que aquí sirven como materias de partida, si se condensa bilateralmente, es decir en ambos grupos de halogenuro de ácido carboxílico, en presencia de disolventes orgánicos inertes, dihalogenuros de ácidos dicarboxílicos, no saturados, con arilaminas primarias que presentan un grupo oxi en posición vecina al grupo amino.

15. Por ácidos dicarboxílicos no saturados han de entenderse aquí, todos aquellos ácidos que contienen entre ambos grupos de ácido carboxílico uno, o más de un enlace doble entre dos átomos de carbono, a cuyo efecto estos enlaces dobles pueden estar presentes, asimismo, en la forma de anillos aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo anillos de benceno o de furano. Se debe resaltar los ácidos dicarboxílicos en los cuales los dos enlaces carbonílicos de ambos grupos de ácido carboxílico, juntamente con el radical situado entre los mismos, forman una cadena continua de enlaces dobles conjugados,

20. como es el caso, por ejemplo, con el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tereftálico, el ácido tiofen-2,5-dicarbo-

25.



xílico, y el ácido furan-2,5-dicarboxílico.

Como halogenuros de ácido se utiliza, por ejemplo, los dibromuros de ácido dicarboxílico o, preferentemente, los dicloruros de ácido dicarboxílico.

5. Las arilaminas primarias a condensar con estos halogenuros de ácido contienen un grupo oxi en posición vecina con el grupo amino enlazado con un átomo de arilcarbono. Se puede utilizar, por ejemplo, naftalinas que contienen el grupo amino y el grupo oxi en posición 1,2 o en posición 2,1.
10. Ventajosamente se utiliza arilaminas de la serie bencénica, por ejemplo, aquellas que presentan un núcleo bencénico único, que no obstante aparte de la agrupación o-oxiamino pueden contener aun ulteriores substituyentes, por ejemplo, grupos alkilo o alcoxi de bajo peso molecular, como grupos etilo, metilo, etoxi o metoxi, átomos de halógeno, como cloro, grupos nitro. Como ejemplos se menciona los siguientes o-oxi-amino-arylcompuestos:
- 1- amino-2-oxinaftalina,
1- amino-2-oxibenceno,
20. 1- amino-2-oxi-5-metilbenceno,
1- amino-2-oxi-4-metilbenceno,
1- amino-2-oxi-5-metoxibenceno,
1- amino-2-oxi-3,5-dimetilbenceno,
1- amino-2-oxi-5-butyl.terciario-benceno,
25. 1- amino-2-oxi-4- o -5-nitrobenceno,
1- amino-2-oxi-5-clorobenceno,
1- amino-2-oxi-3,5-diclorobenceno.

- Para la preparación de acilaminocompuestos asimétricos los dihalogenuros de ácido dicarboxílico pueden ser condensados con dos aminoarylcompuestos distintos de la composi-
- 30.

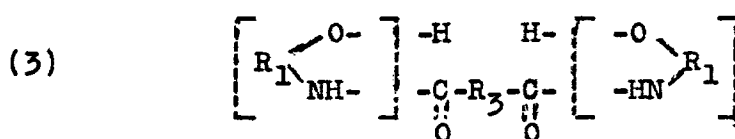


16

020257

ción indicada, y en los compuestos, así obtenidos de fórmula (2), R_1 y R_2 no son los mismos radicales. Pero el presente procedimiento se presta, ante todo, para la fabricación de compuestos simétricos, es decir de aquellos que presentan dos radicales aminoarilo idénticos obtenidos condensando el halogenuro de ácido dicarboxílico no saturado, en la proporción molecular de 1:2 con una sola arilamina y que, por lo tanto, corresponden a la fórmula

5.



en la cual R_1 y R_3 tienen la significación facilitada al principio.

10.

La condensación tiene lugar en presencia de un disolvente orgánico inerte. Al efecto se puede utilizar los disolventes más diversos, en los cuales las dos materias de partida son estables. Según las condiciones reaccionales los halogenuros de ácido carboxílico pueden reaccionar con los grupos -HO o con los grupos $\text{-H}_2\text{N}$ de las arilaminas. Lo primero se presenta, preferentemente, con condiciones reaccionales ácidas, moderadas, mientras que con condiciones más energéticas, por regla general son acilados los grupos amino. Los ésteres obtenibles bajo condiciones moderadas y ácidas, se transforman, por ejemplo al calentar en disolventes orgánicos, o por tratamiento con bases, fácilmente en las acilaminas. Para la preparación inmediata de los citados en último lugar, se emplea convenientemente disolventes con punto de ebullición relativamente elevado, por ejemplo un punto de ebullición situado por encima de 100° . Se logra buenos resultados, por ejemplo, con

15.

20.

25.

229257 16 JUN 1965



5. disolventes de la serie bencénica que hierven por encima de 100°, como tolueno, xiloles, clorobenceno, di- o triclorobencenos o nitrobenceno. Para no extender excesivamente el tiempo de transposición, se recomienda operar a temperaturas superiores a 100°, si bien por regla general no se debe exceder de 200°.

10. Después de que haya tenido lugar la transposición, los acilcompuestos pueden ser aislados de la mezcla reaccional de modo usual. En algunos casos resultan tan difícilmente solubles en el disolvente utilizado, que, eventualmente, se precipitan, después del enfriamiento de la mezcla, en muy buen rendimiento y pureza.

15. Los acilaminocompuestos así obtenibles, de fórmula (2) entonces son tratados con medios que disocian agua. Por ejemplo se puede utilizar como medio que disocia agua, trióxido de azufre, convenientemente en forma de Oleum. Al efecto tiene lugar, además del cierre de anillo, aún una sulfonación. Como particularmente conveniente se ha mostrado el empleo de cloruro de cinc. Por tratamiento de los acilcompuestos en una masa fundida a base de cloruro de cinc a la que antes del calentamiento se adiciona, ventajosamente, aun un poco de agua, se puede llevar a cabo de modo sencillo y con buen resultado la disociación de agua y con ello la transformación por cierre de anillo en el bisoxazolilcompuesto. Temperaturas adecuadas para la disociación de agua mediante cloruro de cinc son, por ejemplo, las de 140 a 180°, ventajosamente unos 160°.

25. Después de terminada la transposición, los productos pueden ser segregados de modo sencillo por adición de agua a la masa fundida y acidificación de la mezcla, y ser filtrados. Con la finalidad de purificación ulterior pueden ser recristalizados

30.



229257

de disolventes orgánicos apropiados.

5. Los bis-oxazolilcompuestos pueden prepararse según el presente procedimiento de manera esencialmente más fácil y más puros que según los métodos conocidos por calentamiento de oxicompuestos con ácidos dicarboxílicos de la naturaleza del ácido succínico y deshidratación subsiguiente, o fundiendo juntamente oxiaminoarilcompuestos con ácidos dicarboxílicos no saturados.

10. El presente procedimiento se muestra como particularmente valioso en la preparación de los nuevos compuestos de fórmula (1), en la que X y R₃ tienen el significado indicado y, preferentemente, R₃ representa un puente de etileno y, en la cual R₁ y R₂ significan sendos anillos bencénicos condensados del modo indicado con el anillo de oxazol, a cuyo efecto a lo menos uno de los radicales bencénicos contiene como substituyente un grupo alkilo de bajo peso molecular, como un grupo butilo.terciario, etilo, o particularmente metilo.

15. Los grupos alkilo se encuentran por ejemplo en posición 4 o 5 de los radicales de benzoxazol.

20. Los compuestos de fórmula (1) pueden ser utilizados, aparte de las finalidades de empleo ya conocidas, asimismo para el aclarado óptico de lacas y masas, por ejemplo lacas nitrocelulósicas o películas a base de acetilcelulosa, a cuyo efecto dan sorprendentemente buenos efectos de aclarado.

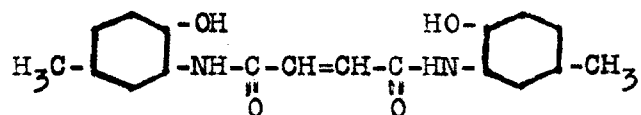
25. En los siguientes ejemplos, en tanto que no se mencione otra cosa, las partes significan partes en peso, los porcentajes tantos por ciento en peso, y las temperaturas están indicadas como en la descripción anterior, en grados Celsius.



E J E M P L O 1.

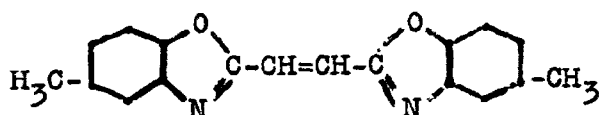
A una masa fundida de 10 partes de etilenglicol y 150 partes de cloruro de cinc se adiciona, a 155-160° y dentro de aproximadamente 1/4 de hora, 30 partes del acilaminocompuesto de fórmula

5.



y se agita todavía durante 10 horas a 160-165°. A ello se adiciona a gotas aun 600 partes de agua fría, haciendo simultáneamente descender la temperatura; seguidamente se añade ácido clorhídrico concentrado hasta reacción ácida. Se continúa agitando todavía durante una hora a unos 60°, se filtra el producto segregado, se lo lava con agua hasta que el filtrado presente reacción neutra y se lo cristaliza, en caso de necesidad, de dioxano. Se obtiene el alfa,beta-di-5-metilbenzoxazolil-(2)7-etileno de fórmula

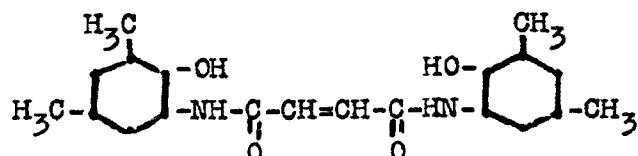
10.



15.

en forma de cristales claros que funden a 183-184°. La solución en dioxano presenta fluorescencia azulada.

Si se substituye las 30 partes del acilcompuesto anterior por el de fórmula

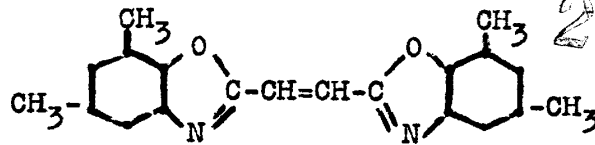


entonces se obtiene el alfa,beta-di-5,7-dimetilbenzoxazolil-(2)7-etileno de fórmula

20.



220257



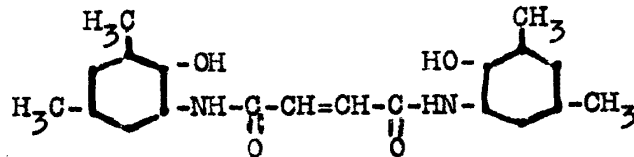
que posee propiedades similares.

Los acilcompuestos utilizados aquí como materias de partida, pueden prepararse del siguiente modo:

5. A una solución de 123 partes de 1-amino-2-oxi-5-metil-benceno en 1200 partes de clorobenceno se adiciona bajo agitación y exclusión de aire, a 125-130° y dentro de una hora 76.5 partes de dicloruro de ácido fumárico y se mantiene seguidamente aun durante 6 horas en ligera ebullición. Se deja enfriar, se filtra el producto de condensación y se lo lava con clorobenceno, alcohol y agua. El material de filtración es disuelto a 0° en solución de hidróxido sódico diluída, la solución es filtrada y el producto de condensación amarillo es precipitado con ácido clorhídrico diluído, filtrado, lavado con agua y secado. Cristalizado de dimetilformamida acuosa, funde a 255°. La condensación se puede llevar a cabo, asimismo, en m-xileno.
- 10.
- 15.

Si se substituye las 123 partes de 1-amino-2-oxi-5-metilbenceno por la cantidad equimolecular de 1-amino-2-oxi-3,5-dimetilbenceno, entonces se obtiene el compuesto de fórmula

20.

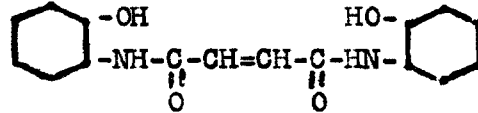


La condensación se puede llevar a cabo, asimismo, en ácido acético glacial.



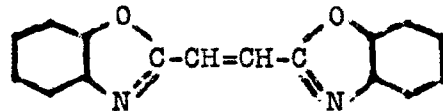
E J E M P L O 2.

90 partes del compuesto de fórmula



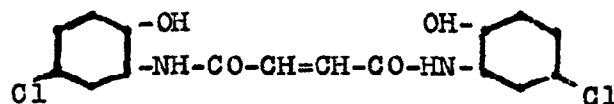
son adicionadas a una masa fundida caliente a 160-168°, de 30 partes de agua y 450 partes de cloruro de cinc dentro de 1/4

5. a 1/2 hora, agitando entonces aun durante 6 horas a esta temperatura. Seguidamente se agrega a gotas, haciendo bajar simultáneamente la temperatura, 450 partes de agua y se agita a 90-100° hasta que se origine una solución homogénea que es vertida a 50-70° en 900 partes de agua y 60 partes de ácido clorhídrico concentrado. Se agita durante una hora, se filtra, se lava con agua caliente hasta que el filtrado se hace incoloro y neutro, y se seca a 90-100°. Se obtiene el conocido alfa,beta-[benzoxazolil-(2)]-etileno de fórmula
- 10.



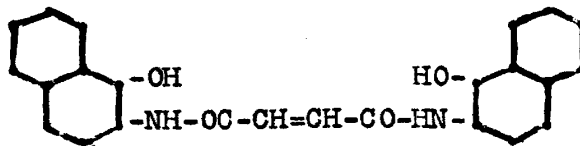
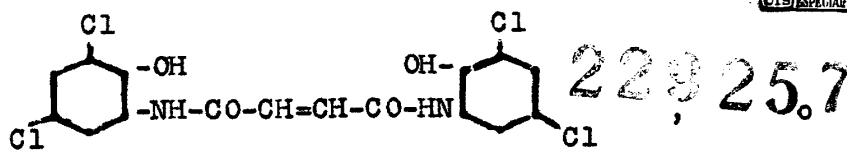
que funde, después de recristalización de dioxano, a 246-247° y presenta, disuelto en alcohol, en luz ultravioleta, intensa fluorescencia azulada.

15. Si se substituye el producto de partida de las fórmulas indicadas por los acilcompuestos que presentan las fórmulas

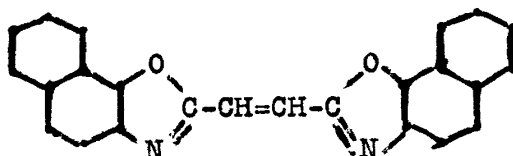
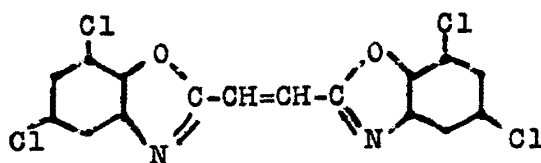
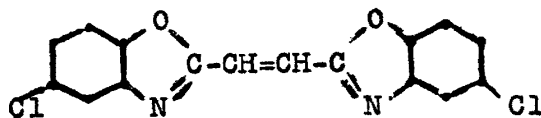




16



entonces se obtiene los diariloxazoles que presentan las fórmulas siguientes y que presentan propiedades similares

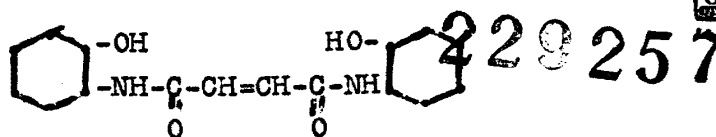


5. Se llega a una mezcla de dibenzoxazoles que presentan propiedades similares a las de los compuestos antes descritos, si se condensa la mezcla acilamínica obtenible a base de un mol de 1-amino-2-oxibenceno, un mol de 1-amino-2-oxi-5-clorobenceno y un mol de dicloruro de ácido fumárico, con cloruro de cinc.

10. El acilcompuesto, utilizado como materia de partida de fórmula



16



puede ser preparado del modo siguiente:

5. En una suspensión de 58 partes de ácido fumárico en 600 partes de o-diclorobenceno se adiciona a gotas a 160-165° y dentro de 3-4 horas, bajo buena agitación, 131 partes de cloruro de tionilo. Se obtiene una solución de la que se elimina el cloruro de tionilo que eventualmente aun exista, mediante agitación a unos 150°. Bajo exclusión de aire se enfría a alrededor de 110°, se adiciona 104 partes de l-amino-2-oxibenceno y se agita durante 8 horas a 140-150°, por lo
10. cual se segrega en su mayor parte el producto de condensación, sólido de color amarillo que tira a verde. El o-diclorobenceno es destilado con vapor, el residuo es filtrado, lavando con agua caliente y secando. El producto de condensación forma un polvo amarillo verdoso que es soluble en solución de
15. hidróxido sódico y que puede ser precipitado otra vez con ácido. El nuevo producto funde a 262°.

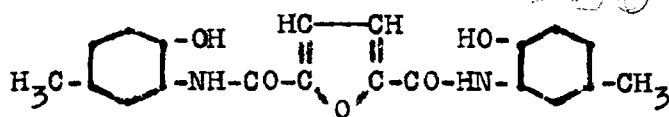
De la misma manera pueden prepararse los demás acil-compuestos que en el presente ejemplo sirven como materias de partida.

20. E J E M P L O 3.

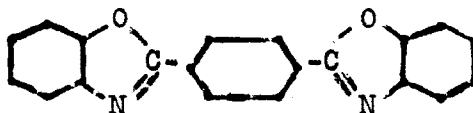
Se opera según las indicaciones del ejemplo 1, pero se utiliza 30 partes del compuesto de fórmula



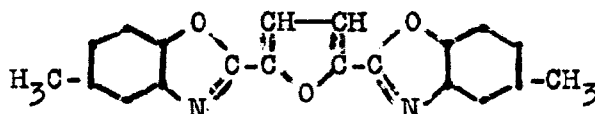
o 30 partes del compuesto de fórmula



Los compuestos así obtenidos, que presentan las fórmulas



y



presentan propiedades similares a las de los dioxazolcompuestos descritos en los ejemplos anteriores.

Los acilcompuestos empleados como materias de partida pueden prepararse del modo siguiente:

5.

A 109 partes de 1-amino-2-oxibenceno o bien a 123 partes de 1-amino-2-oxi-5-metilbenceno en 1200 partes de clorobenceno se adiciona a gotas, a 125-130° y dentro de una hora, una solución de 101.5 partes de dicloruro de ácido tereftálico, o bien de 96.5 partes de dicloruro de ácido furandicarboxílico, en 200 partes de clorobenceno, manteniendo seguidamente todavía durante 6 horas en ligera ebullición.

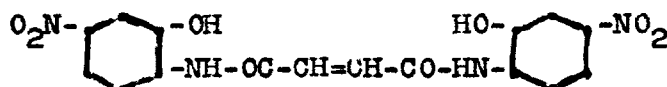
10.

Se deja enfriar, se filtra el producto de condensación segregado, se lo lava con clorobenceno y alcohol y se lo seca.

15.

E J E M P L O 4.

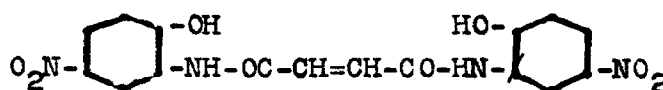
Según las indicaciones del ejemplo 1 pueden ser obtenidos a base del acilcompuesto de fórmula



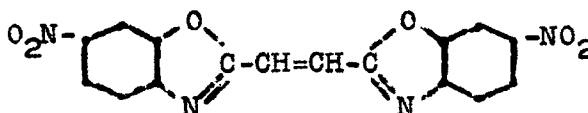
16



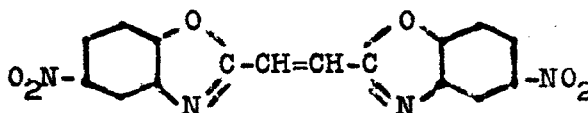
o del acilcompuesto de fórmula



los dibenzoxazoles que presentan las fórmulas



(punto de fusión 281° cristalizado de clorobenceno), y



(cristales de color amarillo claro de clorobenceno, punto de fusión 339°).

5.

Las materias de partida pueden prepararse como sigue:

77 partes de 1-amino-2-oxi-4- o -5-nitrobenceno son agitadas en 700 partes de ácido acético glacial a 105-110°. A ello se adiciona a gotas dentro de una hora 76 partes de dicloruro de ácido fumárico y se mantiene seguidamente aun durante 6 horas en ligera ebullición. El producto de condensación se segrega, es filtrado, lavado con ácido acético glacial y secado.

10.

E J E M P L O 5.

15.

A 50 partes de monohidrato de ácido sulfúrico se añade a una temperatura que va subiendo hasta 70°, 15 partes de alfa,beta-di-[benzoxazolil-(2)]-etileno. A ello se añade a gotas 45 partes de Oleum al 24% y se agita a 70-75° hasta que una muestra sea soluble en solución de carbonato sódico diluido.

20.

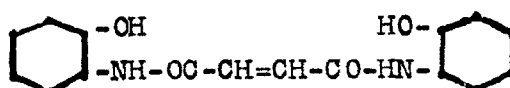
Después del enfriamiento se vierte sobre agua glacial, se adiciona cloruro sódico para la completa segregación del



229257

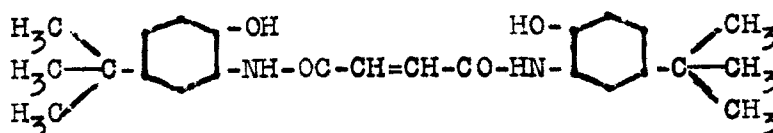
La sal sódica del ácido alfa,beta-di- $\sqrt{5}$ -metilbenzoxazolil-(2)7-etilendisulfónico obtenida es soluble en agua con fluorescencia azulada.

5. Se obtiene un ácido sulfónico igualmente fluorescente, si se utiliza como materia de partida, en lugar del acilcompuesto de la fórmula anterior, el de fórmula

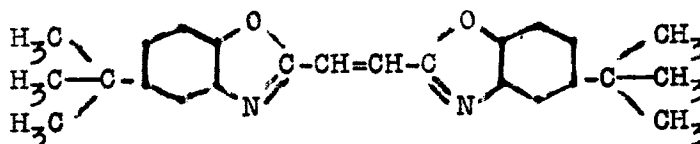


E J E M P L O 7.

12.6 partes del diacilcompuesto de fórmula



10. son adicionadas a una masa fundida calentada a 160-170° de 4 partes de cloruro de cinc y amasadas durante 3 horas a esta temperatura. Seguidamente se adiciona a gotas a 100°, 60 partes de agua y se agita hasta que se forme una solución homogénea. Seguidamente se acidifica al congo con ácido clorhídrico concentrado y se continúa agitando durante media hora a
15. 50°, se filtra, se lava con agua a 50° hasta que el filtrado presente reacción neutra, y se seca. Después de la recristalización de dioxano-agua, el producto de condensación amarillo, de fórmula



funde a 157-158°.

20. El diacilcompuesto que sirve de materia de partida,



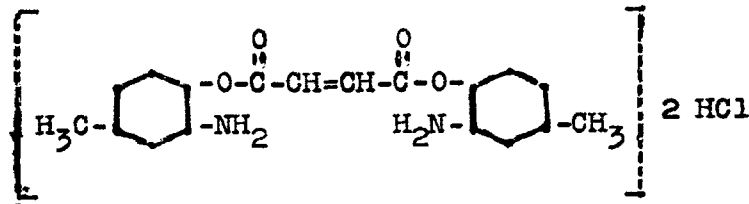
229257

puede ser obtenido del siguiente modo:

5. A una solución de 16.5 partes de 1-amino-2-oxi-5-butil.terciario-benceno en 80 partes de clorobenceno, se adiciona a gotas bajo agitación y exclusión de aire, a 125-130° y dentro de 10 minutos, una solución de 7.6 partes de dicloruro de ácido fumárico en 20 partes de clorobenceno. Seguidamente se hierve durante 4 horas al reflujo, se deja enfriar y se filtra. El producto de condensación amarillo funde, después de la recristalización, a 140-143°.

10. E J E M P L O 8.

A una masa fundida de 150 partes de cloruro de cinc y 10 partes de agua se adiciona a 155-160° durante un cuarto de hora 27 partes del acilcompuesto de fórmula



15. y se sigue agitando durante 8 horas a la misma temperatura. Entonces se añade a gotas, haciendo descender la temperatura hasta 100°, 250 partes de agua, acidificando al congo seguidamente a 50° con ácido clorhídrico concentrado. Después se sigue agitando a 50-60° durante una hora, se filtra y se lava a neutralidad. Así, se obtiene el alfa,beta-di- $\sqrt{5}$ -metilbenzoxazolil-(2)7-etileno. El producto, recristalizado de cloruro de metileno-metanol, funde a 182-183°.
- 20.

El éster de fórmula anterior, utilizado como materia de partida, puede prepararse de la siguiente manera:

25. A una suspensión de 12.3 partes de 1-amino-2-oxi-5-metilbenceno en 100 partes de benceno se añade a gotas bajo



16

200257

agitación a temperatura ambiente durante 2 minutos 7.6 partes de dicloruro de ácido fumárico. Al cabo de 10 minutos se filtra, se lava con 30 partes de benceno, y se seca. El producto de condensación amarillo claro funde a 218°.

5. E J E M P L O 9.

Se unta papel o cartón con una laca de nitrocelulosa que contiene 0.01% de alfa,beta-di- $\sqrt{\text{benzoxazolil-(2)}}$ -etileno. Después del secado de la laca el material así tratado parece más claro que el que no presenta adición del oxazolcompuesto, tratado no obstante, por lo demás, de la misma manera.

10.

Un efecto similar es logrado con alfa,beta-di- $\sqrt{5}$ -metilbenzoxazolil-(2) $\sqrt{\text{etileno}}$.

E J E M P L O 10.

A 100 partes de una masa de acetilcelulosa con un contenido de acetilcelulosa de 25%, son adicionadas 0.25 parte de alfa,beta-di- $\sqrt{5}$ -metilbenzoxazolil-(2) $\sqrt{\text{etileno}}$. La película producida a base de esta masa presenta un aspecto más claro que una película de comparación que no contiene el oxazolcompuesto.

15.

20. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios, proporciones, tiempos, temperaturas y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

25.

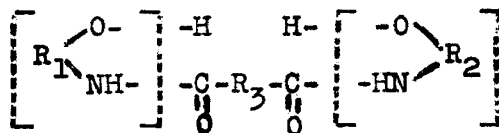


N O T A

229257

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suizas n° 21051 del 17 de Junio de 1955 y n° 32892 del 4 de Mayo de 1956.

5. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos, caracterizado porque se trata acilaminocompuestos de fórmula



10. en la cual R₁ y R₂ significan sendos radicales arilo y -OC-R₃-CO- el radical de un ácido dicarboxílico no saturado, y los puentes -O- se encuentran siempre en posición orto con respecto al grupo -NH-, con medios que disocian agua, haciendo reaccionar eventualmente con los productos así obtenidos, medios sulfonadores.

15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como materias de partida acilaminocompuestos en los que los dos enlaces de carbono-oxígeno de ambos grupos



forman con el radical R₃ una cadena continua de enlaces dobles conjugados.

20. 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones

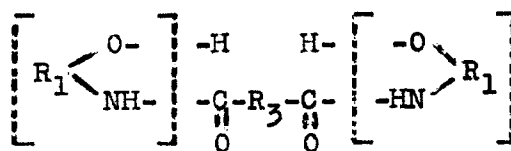


22,257¹⁶

1 y 2, caracterizado porque se utiliza como materias de partida, acilaminocompuestos cuyos radicales R₁ y R₂ son radicales arilo de la serie de las naftalinas o, preferentemente, de la serie bencénica.

5. 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se utiliza como materias de partida acilaminocompuestos, cuyos radicales R₁ y R₂ son radicales mononucleares de la serie bencénica.

10. 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se utiliza como materias de partida acilaminocompuestos que corresponden a la fórmula



en la cual R₁ y R₃ tienen el significado indicado.

15. 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se utiliza como materias de partida acilcompuestos de la composición indicada, en los que R₃ significa un puente de etileno, R₁ y R₂ radicales de benceno, a cuyo efecto, a lo menos uno de los radicales bencénicos contiene como sustituyente de un grupo alkilo de bajo peso molecular, preferentemente, un grupo metilo.

20. 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se utiliza como medio que disocia agua, cloruro de cinc.

8. Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de veinte hojas, foliadas y escritas

16



a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 de Junio de 1956

CIBA, Sociéte Anonyme.

p. a.

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.

229257