



229260

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALFA-BETA-DI- \sqrt ARIL-
LOXAZOLIL-(2) \sqrt -ETILENCOMPUESTOS", 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 alfa,beta- \sqrt ariloxazolil-(2) \sqrt -etilencom-
puestos.

5. Se ha encontrado que se puede preparar de modo parti-
cularmente ventajoso alfa,beta-di- \sqrt ariloxazolil-(2) \sqrt -etilen-
compuestos, si se condensa a temperatura aumentada en la pro-
porción molecular 2:1 o-oxiaminoarilcompuestos con ácido fu-
márico, ácido málico, o ácido asparagínico, o con derivados
funcionales de estos ácidos, y si se lleva a cabo, sin segre-
gación intermedia y con ayuda de catalizadores, la transfor-
- 10.



229260¹⁶

mación por cierre de anillo en el dioxazolilcompuesto y, cuando se utilice ácido málico o ácido asparagínico como materias de partida, la disociación de agua, o bien de amoníaco, de los radicales de estos ácidos.

5. Los o-oxiaminoarilcompuestos que sirven como materias de partida pueden pertenecer por ejemplo a la serie de las naftalinas o, preferentemente, a la serie bencénica, y se utiliza ventajosamente o-oxiaminoarilcompuestos monocíclicos de la serie bencénica. Estos pueden contener, además de la agrupación o-oxiaminoarílica, aun substituyentes ulteriores, por ejemplo grupos alkilo o alcoxi de bajo peso molecular, como grupos etilo, metilo, etoxi, o metoxi, átomos de halógeno como cloro, además asimismo grupos nitro. Como ejemplos se cita los siguientes grupos o-oxiarilamínicos:
10. 1-amino-2-oxinaftalina,
1-amino-2-oxibenceno,
1-amino-2-oxi-5-metilbenceno,
1-amino-2-oxi-4-metilbenceno,
1-amino-2-oxi-5-metoxibenceno,
15. 1-amino-2-oxi-3,5-dimetilbenceno,
1-amino-2-oxi-5-butyl-terciario-benceno,
1-amino-2-oxi-4- o -5-nitrobenceno,
1-amino-2-oxi-5-clorobenceno,
1-amino-2-oxi-3,5-diclorobenceno.
20. Como ulteriores materias de partida son utilizados con el presente procedimiento ácido fumárico, ácido málico o ácido asparagínico, o derivados funcionales de estos ácidos, como por ejemplo sus monoésteres o diésteres. Entran en consideración al efecto entre los ésteres de los citados ácidos dicarboxílicos, particularmente, aquellos con radicales de
25. 30.



222260

16

alcohol de bajo peso molecular, por ejemplo el dimetiléster o dietiléster del ácido fumárico.

5. La condensación de los o-oxiaminoarilcompuestos con los ácidos dicarboxílicos o con los derivados funcionales de los mismos tiene lugar en el presente procedimiento en la proporción molecular de 2:1. Por esta razón es recomendable emplear las materias de partida durante la transposición aproximadamente en esta proporción cuantitativa, y utilizar más pronto un pequeño exceso en ácido dicarboxílico que en o-oxiaminoarilcompuesto.
10. De esta manera se evita ampliamente productos secundarios no deseados y pérdidas en materias de partida.

15. Para la propia transposición se necesita sólo las dos materias de partida, así como el catalizador mencionado al principio, pudiendo ponerse en marcha por simple calentamiento de la mezcla de componentes, acabándola con ayuda del catalizador. Pero también resulta posible, y en algunos casos ventajoso, operar en un disolvente orgánico e inerte. Puesto que la reacción tiene lugar a temperatura más elevada, son indicados ante todo disolventes de punto de ebullición más alto, por ejemplo productos de sustitución del benceno como monoclorobenceno, diclorobencenos, triclorobencenos, o nitrobenzeno o, particularmente, hidrocarburos de punto de ebullición más elevado de la serie bencénica, como tolueno, xilenos, o cumol.
20. Temperaturas reaccionales ventajosas, tanto para la primera, como asimismo para la segunda fase del presente procedimiento (que, por lo demás, pueden pasarse una en la otra, como se expondrá aun más adelante), son aquellas comprendidas entre aproximadamente 100 y 200°. Convenientemente se opera a
25. temperatura de ebullición en uno de los mencionados disolven-
- 30.



16

228260

tes, se segrega del disolvente destilado el agua reaccional con ayuda de un separador de agua, y se hace retornar el disolvente deshidratado otra vez a la mezcla reaccional.

En el presente procedimiento se utiliza catalizadores

5. tales que producen la disociación de agua necesaria para la conversión por cierre de anillo en anillos de oxazol y, en caso de necesidad, es decir, si como materia de partida no se utiliza el ácido fumárico, que contiene ya un etilencompuesto, o sus derivados, sinó el ácido málico o el ácido asparagínico, o bien sus derivados, la disociación de agua, o bien de amoníaco, del radical del ácido dicarboxílico. Catalizadores apropiados de esta naturaleza son, por ejemplo ácidos sulfónicos de la serie bencénica, como ácido p-toluensulfónico y se logra resultados particularmente buenos con ácido bórico como catalizador.
- 10.
- 15.

En la transposición de o-oxiaminoarilcompuestos con los ácidos de la naturaleza indicada tiene lugar, ya sin catalizadores, una disociación de agua. Por esta razón existen buenas razones para la suposición de que el ácido dicarboxílico se transpone con el aminocompuesto, primero, en la di-(o-oxiarilamida) de ácido dicarboxílico, a base de la cual y con ayuda del catalizador, se forma, bajo repetida disociación de dos moléculas de agua en el caso del ácido fumárico, de tres moléculas de agua en el caso del ácido málico, y de dos moléculas de agua y de una molécula de amoníaco en el caso del ácido asparagínico, el deseado alfa,beta-di- $\sqrt{\text{benzoxazolii-(2)}}$ -etilencompuesto. Por consiguiente, al llevar a cabo el presente procedimiento, se puede efectuar, ya sea, primero la disociación de agua sin catalizador, siempre que tenga lugar de este modo, y adicionar seguidamente el catalizador

20.

25.

30.

229260¹⁶



para la terminación de las disociaciones. Pero se puede, asimismo, operar desde el principio en presencia del catalizador, lo cual puede ser ventajoso, particularmente en el caso de que las reacciones se lleven a cabo en ausencia de disolventes.

5. Después de la terminación de las transposiciones los alfa,beta-di- $\sqrt{\text{benzoxazolil-(2)}}$ -etilencompuestos pueden ser aislados de la mezcla reaccional de modo usual, en sí conocido, y ser recristalizados con la finalidad de purificación ulterior, de disolventes orgánicos.

10. Los alfa,beta-di- $\sqrt{\text{benzoxazolil-(2)}}$ -etilencompuestos pueden ser preparados según el presente procedimiento de modo esencialmente más fácil, y más puros, que según los métodos conocidos por calentamiento de o-oxiaminoarilcompuestos con ácido succínico y subsiguiente dehidrogenación o por fusión

15. de o-oxiaminoarilcompuestos con ácido fumárico sin catalizador.

En los siguientes ejemplos, en tanto que no se observe 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.

20. E J E M P L O 1.

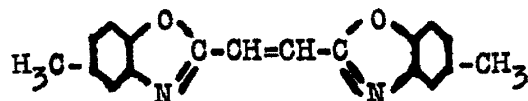
25. 123 partes de 1-amino-2-oxi-5-metilbenceno y 67 partes de ácido málico son amasadas bajo exclusión de aire en 700 partes en volumen de xileno bajo ebullición, destilando continuamente el agua que se va formando. Después de la destilación de 18 partes de agua, se adiciona 3 a 4 partes de ácido p-toluensulfónico, continuando la destilación de agua bajo ebullición y agitación hasta que la formación de agua haya quedado totalmente concluída, lo cual tarda 24 a 36 horas.

30. Se deja enfriar, se filtra el producto de condensación



229260¹⁶

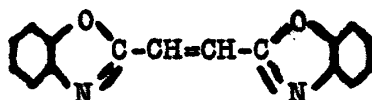
precipitado en forma cristalina, se lo lava con xileno, alcohol y agua. Después de la recristalización de cloruro de metileno-alcohol, el producto de condensación obtenido en forma de agujas amarillentas finas de fórmula



5. funde a 183 a 184°.

E J E M P L O 2.

10. 109 partes de 1-amino-2-oxibenceno son mantenidas en agitación al reflujo durante 1 hora, bajo exclusión de aire, con 67 partes de ácido málico en 700 partes en volumen de xileno, y se destila continuamente el agua que se va formando. Seguidamente se adiciona 3 partes de ácido bórico, y la mezcla reaccional es mantenida durante ulteriores 6 a 8 horas al reflujo hasta que la formación de agua haya quedado totalmente concluída. Se enfría la solución reaccional parda a 10°, a 15. cuyo efecto se segrega el producto de condensación de fórmula



en forma cristalina y en rendimiento bueno. Después de la filtración, del lavado con xileno y alcohol y de la recristalización de dioxano, funde a 242 a 243°.

E J E M P L O 3.

20. 123 partes de 1-amino-2-oxi-5-metilbenceno y 66.5 partes de ácido d,l-asparagínico son mantenidas, bajo exclusión de aire, en agitación al reflujo, en 700 partes en volumen de xileno con adición de 20 partes de ácido bórico, y se destila continuamente el agua que se va formando. Tan pronto 25. como la disociación de agua haya quedado completamente con-



16

222 260

cluida, lo cual requiere 12 hasta 24 horas, se deja enfriar, se filtra el producto de condensación precipitado en forma cristalina, se lo lava con xileno, etanol y agua caliente y se lo seca. Después de recristalización de cloruro de metileno-

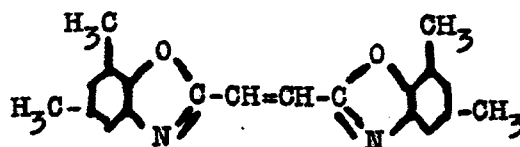
5. -alcohol, el alfa,beta-di- $\sqrt{5}$ -metilbenzoxazolil-(2)]-etileno obtenido, funde a 183-184°.

Si en lugar de las 123 partes de 1-amino-2-oxi-5-metilbenceno se utiliza 109 partes de 1-amino-2-oxibenceno, o 143.6 partes de 1-amino-2-oxi-5-clorobenceno, entonces se obtiene el alfa,beta-di- $\sqrt{\text{benzoxazolil-(2)]}$ -etileno de punto de fusión 242-243° (cristalizado de dioxano), o bien el alfa,beta-di- $\sqrt{5}$ -cloro-benzoxazolil-(2)]-etileno de punto de fusión 262 a 263° (cristalizado de dioxano), como polvo cristalino.

EJEMPLO 4.

15. 13.7 partes de 2,4-dimetil-6-aminofenol, 6.7 partes de ácido málico y 0.2 partes de ácido bórico son hervidas al reflujo en 100 partes en volumen de xileno, bajo exclusión de aire, durante 6 horas, siendo segregada continuamente el agua que se vaya originando en un separador de agua. Entonces se

20. destila al vacío el xileno, y se recristaliza el residuo de alcohol caliente. Las agujas color naranja amarillento obtenidas de fórmula



funden a 213 a 215°.

La adición de ácido bórico puede tener lugar, asimismo, solamente hacia el final de la transposición u omitirse del todo.

25.

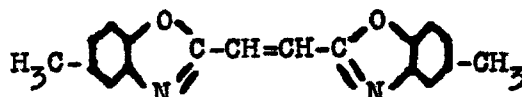


229260

EJEMPLO 5.

5. 86 partes de 1-amino-2-oxi-5-metilbenceno son amasadas bajo exclusión de aire con 47 partes de ácido málico en 500 partes en volumen de xileno. Entonces la mezcla es hervida durante una hora al reflujo bajo agitación, a cuyo efecto se inicia la separación de agua inmediatamente. Seguidamente se añade 2 partes de ácido bórico y la mezcla reaccional es mantenida durante 3 horas ulteriores al reflujo. La solución rojo oscura es enfriada a 10°, segregándose el producto de condensación, de fórmula

10.



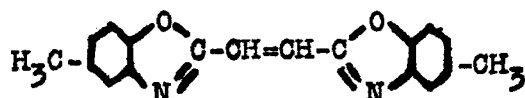
en forma de agujas amarillentas finas del punto de fusión 179-180° en buen rendimiento. Después de la recrystalización de isopropanol el punto de fusión va subiendo a 183-184°.

15. Se llega al mismo producto final, si se adiciona el ácido bórico desde el principio a la mezcla reaccional.

En lugar de xileno, puede utilizarse asimismo cumol.

EJEMPLO 6.

20. 17.2 partes de dietiléster fumárico, 24.6 partes de 1-amino-2-oxi-5-metilbenceno y 0.4 parte de ácido bórico son mantenidas bajo exclusión de aire durante 7 horas a 150°, a cuyo efecto se segregan 9 partes de mezcla alcohol-agua. El producto de condensación recrystalizado de cloruro de metileno-metanol de fórmula



funde a 181-183°.

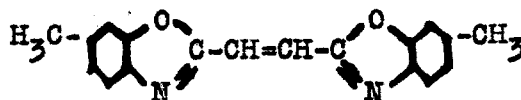


223260¹⁶J

Se llega al mismo producto final, si en lugar de di-
etiléster fumárico se utiliza ácido fumárico o ácido málico.

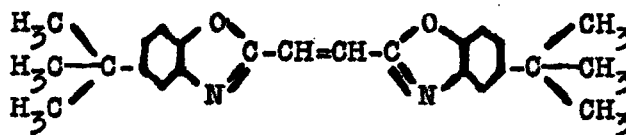
E J E M P L O 7.

- 5. 6.1 partes de 1-amino-2-oxi-4-metilbenceno son amasa-
das bajo exclusión de aire, con 3.4 partes de ácido málico en
50 partes en volumen de xileno, bajo adición de 0.1 parte de
ácido bórico durante 5 horas al reflujo. Entonces el xileno
es destilado al vacío y el residuo es recristalizado de clo-
ruro de metileno-metanol, obteniéndose agujas amarillas de
10. punto de fusión 190-191° a las que corresponde al siguiente
fórmula de constitución:



E J E M P L O 8.

- 15. 2.65 partes de 1-amino-2-oxi-5-butyl-terciario-bence-
no son amasadas bajo exclusión de aire con 1.1 partes de áci-
do málico en 40 partes en volumen de xileno, bajo adición de
0.05 parte de ácido bórico durante 7 horas al reflujo. Enton-
ces se elimina el xileno por destilación al vacío y se crista-
liza el producto de condensación de fórmula



de cloruro de metileno-metanol. Punto de fusión 157-158°

- 20. La invención, en su esencialidad, puede ser desarro-
llada 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, tempera-
25. turas y aparatos más adecuados, por quedar todo ello compren-
dido en el espíritu de las reivindicaciones.



N O T A

229260

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Procedimiento para la preparación de alfa,beta-
-[ariloxazolil-(2)]-etilencompuestos, caracterizado porque se condensa a temperatura aumentada, en la proporción molecular 2:1, o-oxiaminoarilcompuestos con ácido fumárico, ácido málico, o ácido asparagínico, o con derivados funcionales de estos ácidos, y porque se lleva a cabo, sin segregación intermedia y con ayuda de catalizadores, la conversión por cierre de anillo en el di-oxazolilcompuesto, y porque, en tanto que se utilizan ácido málico o ácido asparagínico como materias de partida, se efectúa la disociación de agua o bien de amoníaco de los radicales de estos ácidos.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza o-oxiaminoarilcompuestos monocíclicos de la serie bencénica como materias de partida.
15. 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se utiliza ácido fumárico como materia de partida .
20. 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se utiliza como materia de partida ácido málico.
25. 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se utiliza ácido asparagínico como materia de partida.

229260¹⁶



6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se utiliza dialkilésteres fumáricos con radicales de alcanol de bajo peso molecular, como materias de partida.

5. 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se lleva a cabo las transposiciones en disolventes orgánicos, preferentemente en hidrocarburos aromáticos de punto de ebullición, más elevado de la serie bencénica.

10. 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se utiliza ácidos sulfónicos de la serie bencénica como catalizadores.

15. 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se utiliza ácido bórico como catalizador.

10. Procedimiento para la preparación de alfa-beta-di-ariloxazolil-(2)-etilencompuestos.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de once hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 de Junio de 1956

CIBA, Société Anonyme.

p. a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.