



229262

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- $\sqrt{\text{ARIL-}}\text{AZOLIL-(2)}$ -ETILENCOMPUESTOS", a favor de CIBA SOCIETE ANONY-  
ME, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a procedimiento para la preparación de alfa,beta-di- $\sqrt{\text{arilazolil-(2)}}$ -etilencompuestos.

Se ha encontrado que se puede preparar ventajosamente compuestos heterocíclicos, por ejemplo del tipo del alfa,be-  
ta-di- $\sqrt{\text{benzoxazolil-(2)}}$ -etileno, en sí conocido, o en gene-  
ral, compuestos de la composición

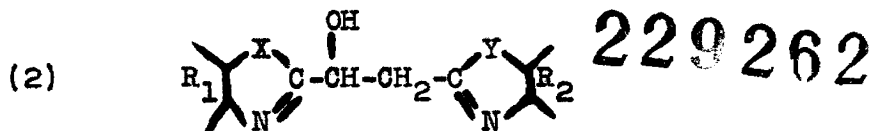


en la cual significan

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  sendos radicales arilo condensados del modo indica-



do con el heteroanillo, y  
 X e Y un átomo de oxígeno, o de azufre,  
 si se trata azolcompuestos de fórmula



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , X e Y tienen el significado indicado, con  
 medios que disocian agua.

5.

Se llega a las materias de partida de fórmula (2), si  
 se condensa en la proporción molecular 2:1, o-oxiaminoaril-  
 compuestos u o-mercaptoaminoarilcompuestos, con ácido tiomá-  
 lico, o con derivados funcionales del mismo.

10.

Los o-oxiaminoarilcompuestos u o-mercaptoaminoaril-  
 compuestos pueden pertenecer por ejemplo a la serie de las  
 naftalinas, o preferentemente a la serie bencénica, y venta-  
 josamente se utiliza o-oxiaminoarilcompuestos monocíclicos de  
 la serie bencénica. Las materias de partida pueden contener,

15.

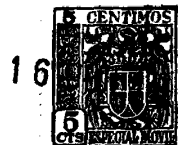
además de la agrupación o-oxi- u o-mercaptoaminoarílica, aun  
 ulteriores substituyentes, por ejemplo grupos alquilo o alcoxi  
 de bajo peso molecular, como grupos etilo, metilo, etoxi, o  
 metoxi, átomos de halógeno, como cloro, además asimismo, gru-  
 pos nitro. Como ejemplos se menciona las siguientes aminas:

20.

- 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,

25.

- 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,

229262

1-amino-2-oxi-3,5-diclorobenceno,

1-amino-2-mercaptobenceno (1-amino-2-tiofenol).

5. También se utiliza para la preparación de los compuestos de fórmula (2) ácido tiomálico, o derivados funcionales de este ácido, como por ejemplo sus monoésteres o diésteres. Al efecto entran en consideración entre los ésteres del ácido dicarboxílico citado, particularmente, aquellos con radicales de alcohol de bajo peso molecular, por ejemplo el dimetiléster o el dietiléster.
- 10.

15. La condensación de los o-oxi- u o-mercaptoaminoarilcompuestos con el ácido tiomálico, o sus derivados funcionales, tiene lugar en la proporción molecular 2:1. Por esta razón se recomienda aplicar las materias de partida en la transposición en aproximadamente esta proporción cuantitativa y utilizar más bien un pequeño exceso en ácido tiomálico que en aminoarilcompuesto. De esta manera se evita ampliamente productos secundarios indeseados y pérdidas en materias de partida.

20. La condensación se efectúa, convenientemente, a temperatura aumentada, y ventajosamente se opera en un disolvente orgánico, inerte. Están indicados, ante todo, disolventes de punto de ebullición más elevado, por ejemplo productos de sustitución del benceno, como monoclorobenceno, diclorobencenos, triclorobencenos, o nitrobenceno, o particularmente hidrocarburos de punto de ebullición más alto, de la serie bencénica, como tolueno, xiloles, o cumol. Son ventajosas las temperaturas reaccionales comprendidas entre aproximadamente 100 y 200°. Se opera, convenientemente, a temperatura de ebullición en uno de los disolventes mencionados. Con ello el
- 25.
- 30.

22-262 16



sulfuro de hidrógeno que se origina durante la transposición se escapa y el agua que igualmente se forma, puede segregarse del disolvente destilado con ayuda de un separador de agua, pudiendo ser retornado el disolvente deshidratado, otra vez, a la mezcla reaccional.

5.

Si bien el mecanismo reaccional exacto no es conocido, el análisis de los compuestos obtenidos y la formación de agua y de sulfuro de hidrógeno permiten concluir inequívocamente que tiene lugar a base de dos moléculas de aminoaril-compuesto y una molécula de ácido tiomálico, bajo disociación de cuatro moléculas de agua, un doble cierre de anillo para formar el di-(ariloxazolil)-, o bien di-(ariltiazolil)-compuesto, siendo además sorprendentemente substituído el grupo HS del ácido tiomálico por un grupo HO

10.

15.

Los compuestos de fórmula (2) así obtenibles, son tratados con medios que disocian agua. Como tales entran en cuenta por ejemplo ácidos arilsulfónicos, como ácido benceno o p-toluensulfónico, ácido bórico, o trióxido de azufre. Como medio que disocia agua particularmente conveniente se ha demostrado el cloruro de cinc. Por tratamiento de los compuestos de fórmula (2) en una fusión de cloruro de cinc, a la cual antes del calentamiento es añadido aun un poco de agua, la disociación de agua puede llevarse a cabo de manera sencilla y con buen resultado. Temperaturas apropiadas para la disociación de agua mediante cloruro de cinc son por ejemplo las de 140 a 180°, ventajosamente unos 160°. Después de terminada la transposición, los productos pueden ser segregados de modo sencillo por adición de agua a la masa fundida y por acidificación de la mezcla, siendo separados por filtración.

20.

25.

30.

Con la finalidad de purificación ulterior, se los puede re-



225262

16

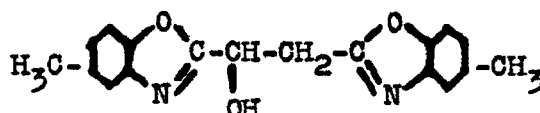
5. cristalizar de disolventes orgánicos apropiados. Como medio ulterior que disocia agua, hay que mencionar el trióxido de azufre, convenientemente en forma de Oleum. Con la disociación de agua mediante Oleum, por regla general, se produce aun una sulfonación.

10. Los compuestos de fórmula (1) pueden ser preparados según el presente procedimiento esencialmente más fácilmente y más puros que con arreglo a los métodos conocidos por calentamiento de oxi- o mercaptoaminoarilcompuestos con ácido succínico y subsiguiente dehidrogenación o por fusión de oxi- o mercaptoaminoarilcompuestos con ácido fumárico.

15. 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.

EJEMPLO 1.

80 a 90 partes del compuesto de fórmula

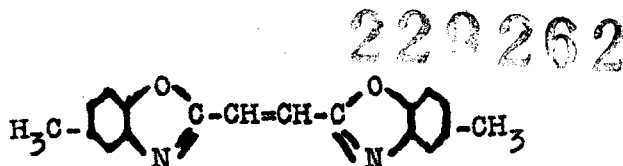


20. son adicionadas a una masa fundida, caliente a 160-168°, a base de 30 partes de agua y 450 partes de cloruro de cinc en 1/4 hasta 1/2 de hora, siendo seguidamente amasadas aun durante 6 horas a esta temperatura. Luego se añade a gotas haciendo, simultáneamente, bajar la temperatura, 450 partes de agua y se agita a 90-100° hasta que se forme una solución homogénea virtiendo ésta a 50-70° en 900 partes de agua y 60

25. partes de ácido clorhídrico concentrado. Se agita durante una hora, se filtra, se lava con agua caliente hasta que el filtrado quede incoloro y neutro, y se seca a 90-100°. Se obtie-

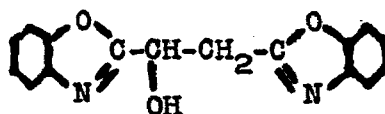


ne el alfa,beta-di- $\sqrt{5}$ -metilbenzoxazolil-(2)]-etileno de fórmula



que después de recristalización de dioxano funde a 183-184°.

Si se utiliza 90 partes del compuesto de fórmula



5. como materia de partida, entonces se obtiene el alfa,beta-di- $\sqrt{\text{benzoxazolil-(2)]}$ -etileno que después de recristalización de dioxano funde a 242-243°.

Los compuestos que aquí sirven como materias de partida, de las fórmulas anteriores, pueden ser preparados de la siguiente manera:

10.

66.5 partes de 1-amino-2-oxi-5-metilbenceno son amasadas bajo exclusión de aire con 700 partes de clorobenceno. A ello se adiciona 37.5 partes de ácido d,l-tiomálico, se calienta dentro de unos 30 minutos a 130°, se agita durante 12 horas a 130-132° bajo destilación y eliminación del agua reaccional que se va formando y del sulfuro de hidrógeno. El clorobenceno seguidamente es destilado mediante vapor de agua. Después del enfriamiento se filtra, y el material de filtración es recristalizado de alcohol acuoso. Se obtiene un polvo cristalino claro de punto de fusión 200-201°.

15.

20.

Si se substituye las 66.5 partes de 1-amino-2-oxi-5-metil-benceno por una cantidad equimolecular de 1-amino-2-oxibenceno, entonces se obtiene el alfa,beta-di- $\sqrt{\text{benzoxazolil}}$ -alfa-oxietano que funde, después de recristalización de

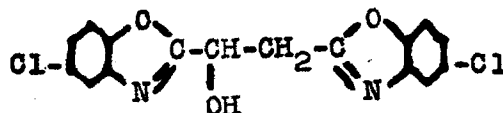


alcohol-agua, a 189-190°.

EJEMPLO 2.

229262

5. Se opera con arreglo a los datos del ejemplo 1, primer párrafo, pero se utiliza 80 partes del compuesto de fórmula



como materia de partida, obteniendo de esta manera el alfa,beta-di-5-clorobenzoxazolil-(2)-etileno que después de la recristalización de dioxano, funde a 262-263°.

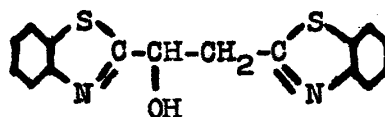
10. El alfa,beta-di-5-clorobenzoxazolil-(2)-alfa-oxietano que sirve como materia de partida, puede obtenerse del modo siguiente:

15. 71.8 partes de 1-amino-2-oxi-5-clorobenceno son calentadas bajo agitación durante 12-24 horas al reflujo y bajo exclusión de aire, con 37.5 partes de ácido d,l-tiomálico en 600 partes en volumen de xilol, se destila continuamente el agua que se va originando y se elimina el sulfuro de hidrógeno formado. Después de terminada la disociación de agua se deja enfriar, se filtra, se lava con xilol, y se seca. Después de recristalización de alcohol-agua, el producto de condensación casi incoloro, cristalino, funde a 192-194°.

20.

EJEMPLO 3.

Por fusión de 85 partes de alfa,beta-di-benzotiazolil-(2)-alfa-oxietano de fórmula



según las indicaciones del ejemplo 1, se obtiene el alfa,beta-



ta-di- $\square$ benztiazolil-(2) $\square$ -etileno de fórmula

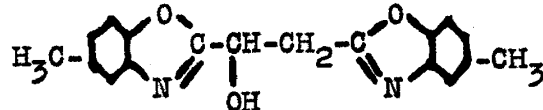


La materia de partida puede ser preparada como sigue:

5. 50 partes de 1-amino-2-tiofenol son calentadas a 130-132° bajo agitación y exclusión de aire durante 18 horas, con 30 partes de ácido d,1-tiomálico y 300 partes de clorobenceno, se destila continuamente el agua reaccional que va formando y se elimina el sulfuro de hidrógeno formado. Seguidamente el clorobenceno es destilado con vapor de agua, dejando enfriarse el residuo de destilación. El precipitado es filtrado, y
10. el material de filtración es recristalizado de alcohol acuoso. Se obtiene el alfa,beta-di- $\square$ benztiazolil-(2) $\square$ -alfa-oxietano como un polvo claro de punto de fusión 163 a 164°.

E J E M P L O 4.

10 partes del compuesto de fórmula



15. son agitadas a 170-175° con 100 partes de o-diclorobenceno. Seguidamente es adicionada 0.1 parte de ácido p-toluolsulfónico y el conjunto es mantenido durante unas 12 horas a 170-175°. Entonces se deja enfriar, se filtra el alfa,beta-di- $\square$ 5-metil-benzoxazolil-(2) $\square$ -etileno formado. lavándolo con
20. diclorobenceno, alcohol y agua, y se lo seca.

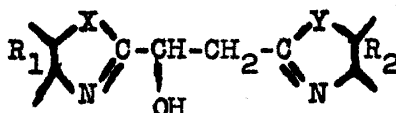


N O T A

229262

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

1. Procedimiento para la preparación de alfa,beta-di- $\sqrt{\text{arilazolil-(2)}}$ -etilcompuestos, caracterizado porque se trata azolcompuestos de fórmula



5. en la cual significan  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  sendos radicales arilo, condensados del modo reseñado con el heteroanillo, y X e Y un átomo de oxígeno o de azufre, con medios que disocian agua.

10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como materias de partida tales azolcompuestos de la fórmula indicada, cuyos radicales  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son preferentemente radicales bencénicos monocíclicos.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se utiliza como materias de partida alfa,beta-di- $\sqrt{\text{ariloxazolil-(2)}}$ -alfa-oxietanos.

15. 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza como medio que disocia agua, cloruro de cinc.

20. 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se lleva a cabo la disociación de agua a temperaturas de entre 140-180°.

6. Procedimiento para la preparación de alfa,beta-di- $\sqrt{\text{arilazolil-(2)}}$ -etilencompuestos.



229262

16

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de diez hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 de Junio de 1956

5.

CIBA, Sociéte Anonyme

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.

jpt:tr.  
mo:mr.