

12



25 14 15

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

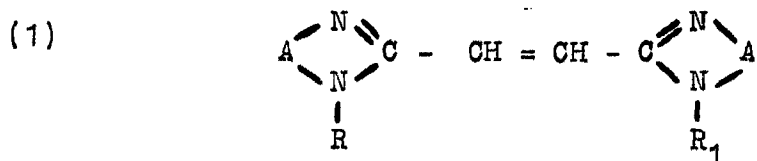
para "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DEL DI-
IMIDAZOL", a favor de la firma suiza CIBA SOCIÉTÉ ANONYME,
residente en BASILEA (Suiza).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención se refiere a un pro-
cedimiento para la preparación de derivados del diimidazol.

Es conocido que los derivados de diimidazol de fórmula



en la que significan:

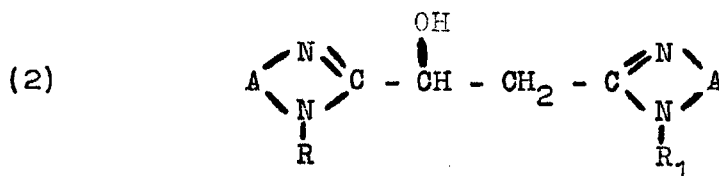
5. a) un núcleo bencénico, eventualmente substituído, en el
cual están enlazados dos átomos de carbono vecinos con

25 14 15



ambos átomos del nitrógeno de imidazol, y
R y R₁ átomos de hidrógeno, o substituyentes iguales, o diferentes,

5. en parte constituyen medios aclaradores ópticos valiosos, y que pueden ser preparados mediante disociación de agua, de compuestos de fórmula



10. en la que A, R y R₁ tienen el significado indicado. Al efecto, como igualmente es conocido, la disociación de agua puede ser llevada a cabo también, sin aislar las materias de partida de fórmula (2), transponiendo o-diaminas de la serie ben
15. cénica, uno de cuyos grupos amino es primario y cuyo otro grupo amino es a lo sumo secundario, o sus sales, eventualmente en presencia de catalizadores, con ácido málico o sus derivados funcionales, a temperaturas moderadamente altas, y disociando agua entonces a temperaturas elevadas.

Ahora bien, se ha encontrado que estas disociaciones de agua pueden ser llevadas a cabo de un modo particularmente ventajoso, calentando compuestos de fórmula (2), o de sus mezclas de formación, consistentes esencialmente en los o-diaminocompuestos correspondientes de fórmula



20. en la que A y R tienen el significado indicado, y en el ácido málico, o bien en derivados funcionales del ácido máli-

25 14 15



co, en un ácido que contiene fósforo, de fórmula



en la cual n significa un número entero.

5. El hecho de que se puede disociar agua del radical de fórmula $-CHOH-CH_2-$ con ácido orto-, piro- o polifosfórico, es un caso especial en tanto que otros ácidos minerales, vg. el ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, no están en condiciones de disociar agua de este radical.

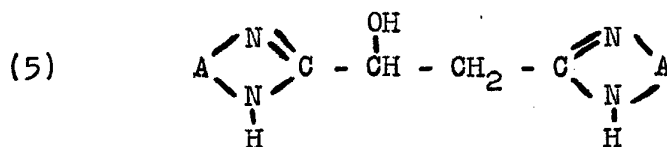
10. Como o-diaminobencenos de fórmula (3) que pueden servir para la preparación de compuestos de fórmula (2) o inmediatamente para la preparación de los compuestos de fórmula (1), entran en consideración tales diaminobencenos que en el núcleo bencénico están exentos de sustituyentes ulteriores, o que pueden contener sustituyentes ulteriores por ejemplo

15. átomos de halógeno, como cloro, grupos alkilo o alcoxi de bajo peso molecular, como grupos metilo o metoxi. Los o-diaminobencenos contienen un grupo amino(-NHR) primario y uno a lo sumo secundario. Este último puede ser por ejemplo un grupo alkilamino, un grupo oxialkilamino, un grupo alquenilamino,

20. o un grupo aralkilamino. Como ejemplos para compuestos de fórmula (3) se menciona 1,2-diaminobenceno, 1-metil-3,4-diaminobenceno, 1-metoxi-3,4-diaminobenceno, 1-cloro-3,4-diaminobenceno, y 1-amino-2-metilaminobenceno.

25. En la preparación de compuestos de fórmula (1) en la que R y R_1 significan sustituyentes o, particularmente, de tales compuestos de fórmula (1) en la que R representa un sustituyente y R_1 un átomo de hidrógeno, o un sustituyente, diferente de R, puede ser ventajoso, introducir primero estos sustituyentes en los compuestos de fórmula

25 14 15



por tratamiento con halogenuros de alkilo, oxialkilo, alqueni-
lo o aralkilo, o sulfatos de dialkilo. Se puede introducir por
ejemplo radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo,
oxietilo, dioxipropilo o bencilo.

5. La transposición de las diaminas de fórmula (3) con
ácido málico, con la finalidad de preparar compuestos de fór-
mula (2), se efectúa convenientemente en presencia de un di-
solvente inerte a temperaturas moderadamente altas, ventajosa-
mente en un gas inerte, por ejemplo en una corriente de nitró-
geno. Como disolventes se aplica, particularmente, ácidos mine-
rales acuosos moderadamente concentrados. También entran en
10. cuenta disolventes orgánicos, como xileno, cimol o dicloroben-
ceno. Para llevar a cabo la condensación se han mostrado como
favorables las temperaturas de entre 130 y 200°. Ventajosamen-
te la transposición es dirigida de tal modo que se originen
15. inmediatamente los compuestos de fórmula (2), es decir que la
acilación de las aminas y el cierre de anillo de imidazol tie-
ne lugar en una fase operatoria.

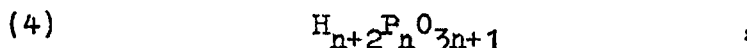
20. Para la preparación de los compuestos de fórmula (2)
se puede condensar, en lugar de las diaminas de fórmula (3),
también las nitroaminas correspondientes con ácido málico, o
sus derivados funcionales, siendo reducidos a continuación
los grupos nitro y entonces efectuados los cierres de anillo.

25. La disociación de agua del radical de fórmula -CHOH-
-CH₂- tiene lugar en el presente procedimiento en ácidos de
fórmula (4) que contienen fósforo, es decir, en ácido ortofos-

25 14 15

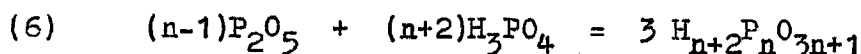


fórico, ácido pirofosfórico, o ácidos polifosfóricos. Por ácidos polifosfóricos han de entenderse, por lo tanto, ácidos de la composición bruta

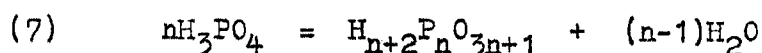


en la que n significa un número por valor de por lo menos

5. 3. Estos ácidos polifosfóricos pueden ser obtenidos, a base de ácido ortofosfórico y pentóxido de fósforo en proporción cuantitativa apropiada (por ejemplo así que resulte una composición $H_6P_4O_{13}$). Por lo demás puede quedar dejado indeciso, si considera los ácidos polifosfóricos como productos de transposición de ácido ortofosfórico y pentóxido de fósforo.
- 10.



o como productos de deshidratación del ácido ortofosfórico



Los ácidos fosfóricos pueden ser también mezclas, en las cuales n representa un valor medio que no necesita ser un número entero y en el cual, aparte de ácidos polifosfóricos ($n \geq 2$) y/o ácido pirofosfórico ($n=2$), también pueden estar presentes aún otros ácidos fosfóricos como el ácido orto-fosfórico.

15.

Para la disociación de agua se opera, ventajosamente, con un exceso en ácido fosfórico, por ejemplo con cinco hasta veinte veces la cantidad de ácido orto-, piro- o polifosfórico, referida a la cantidad del compuesto de fórmula (2), o bien de los compuestos de fórmulas (3) y (4). La disociación de agua

20.

25 14 15 12



- tiene lugar en caliente, con ácido piro- o polifosfórico, por ejemplo a temperaturas de entre 130 y 200°, convenientemente alrededor de 160°. El ácido ortofosfórico puede ser utilizado ventajosamente, asimismo, en forma de su solución acuosa concentrada, por ejemplo con un contenido en H_3PO_4 de unos 80 hasta 90%. En este caso se opera convenientemente a temperaturas de 140 a 220°, preferentemente entre 180 y 220°, a cuyo efecto el agua que se está evaporando es eliminada de modo continuo. Adiciones ulteriores como catalizadores o diluentes no son necesarias en el presente procedimiento. En cambio, es recomendable también aquí operar bajo exclusión de aire, por ejemplo en corriente de nitrógeno, o al vacío.

- La elaboración ulterior es muy sencilla. Sólo hace falta diluir la mezcla con agua después de terminada la transposición, adicionar hidróxido alcalino hasta una ligera reacción alcalina, y aislar el producto así segregado de la suspensión acuosa. Otra ventaja del presente procedimiento estriba en la obtención de las materias finales en buen rendimiento y en estado muy puro.

- En los ejemplos siguientes, 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 en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

- 21,6 partes de 1,2-diaminobenceno, 13,4 partes de ácido málico y 200 partes de ácido polifosfórico son fundidas, bajo exclusión de aire, a 140°. Se hace subir la temperatura durante 2 1/2 horas a 160°, amasando al efecto la masa fundida paulatinamente. Entonces la mezcla es incorporada bajo enérgica agitación en 750 partes de agua; se ajusta mediante solución



de hidróxido sódico al 30% a un pH de 8, se filtra por aspiración, se lave el material de filtración por aspiración con 200 partes de agua y se seca a 100-110°. Se obtiene aproximadamente 25 partes (correspondientes al 97% del teórico) de alfa,beta-di- $\sqrt{\text{bencimidacil-(2)7}}$ -etileno en forma de cristales amarillos que presentan un punto de fusión de más de 350°.

EJEMPLO 2.

27,8 partes de alfa,beta-di- $\sqrt{\text{bencimidacil-(2)7}}$ -monooxietano son amasadas con 200 partes de ácido polifosfórico bajo exclusión de aire durante 2 horas a 160°. Entonces la mezcla es introducida bajo fuerte agitación en 750 partes de agua, se ajusta con solución de hidróxido sódico al 30% a un pH de 8, se filtra por aspiración, se lava el material de filtración por aspiración con 200 partes de agua y se seca a 100 a 110°. Se obtiene unas 25 partes (correspondientes al 97% del teórico) de alfa,beta-di- $\sqrt{\text{bencimidacil-(2)7}}$ -etileno en forma de cristales amarillos que funden a más de 350°.

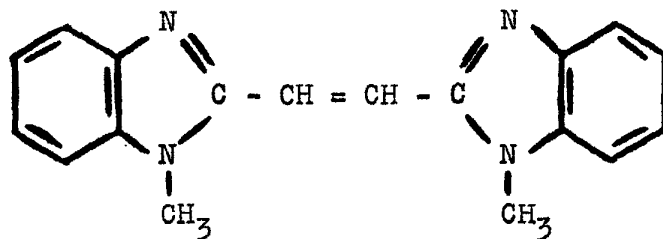
EJEMPLO 3.

Si se substituye en el ejemplo 1 las 200 partes de ácido polifosfórico por 200 partes de ácido pirofosfórico, entonces se obtiene el alfa,beta-di- $\sqrt{\text{bencimidacil-(2)7}}$ -etileno en la misma pureza y en el mismo rendimiento.

EJEMPLO 4.

Si se substituye en el ejemplo 1 las 21,6 partes del 1,2-diaminobenceno por 24,4 partes de 1-amino-2-metil-amino-benceno, entonces se obtiene aproximadamente 26 partes del compuesto de fórmula

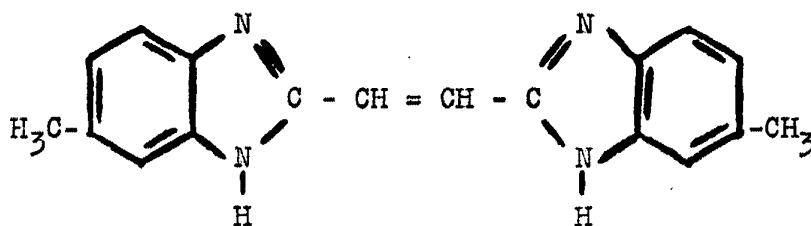
25 14 15



en forma de cristales amarillos que presentan un punto de fusión a más de 350°.

EJEMPLO 5.

5. Si se substituye en el ejemplo 1 las 21,6 partes de 1,2-diaminobenceno por 24,4 partes de 1,2-diamino-4-metilbenceno, entonces se obtiene 27 partes del compuesto de fórmula



en forma de cristales amarillos que funden a más de 350°.

EJEMPLO 6.

10. 21,6 partes de 1,2-diaminobenceno y 13,4 partes de ácido málico son agitadas con 200 partes de ácido ortofosfórico al 85% durante 1 hora a 100°. Entonces se hace subir la temperatura durante 2 horas a 190°, siendo eliminadas al efecto por destilación simultáneamente 27 partes en volumen de agua. Se sigue agitando aún durante dos horas a 190-195°, se

15. mezcla la solución amarillo verdosa a 110° con 200 partes de agua, a cuyo efecto se segrega el producto reaccional en forma de agujas amarillas. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra por aspiración y se lava con 200 partes de agua. El material de filtración por aspiración entonces es agitado du-

20. rante 2 horas en 500 partes de agua que contiene 50 partes de amoníaco al 30%. Se filtra por aspiración, se lava con 400

25 14 15



partes de agua y se seca. De esta manera son obtenidas alrededor de 25,5 partes de alfa,beta-di- $\sqrt{\text{bencimidacil-(2)}}$ -etileno en forma de cristales de un amarillo pálido que presenta un punto de fusión a más de 300°.

5. E J E M P L O 7.

18,9 partes de alfa,beta-di- $\sqrt{\text{bencimidacil-(2)}}$ -monooxi-etano son mezcladas con agitación con 100 partes de ácido ortofosfórico al 100% durante 2 horas a 190-195°. Se mezcla con 100 partes de agua, se enfría a 20° y se filtra por aspiración.

10. El material de filtración por aspiración entonces es agitado durante dos horas en 200 partes de amoníaco al 5%, otra vez filtrado por aspiración y lavado en baño neutro. De este modo se obtiene aproximadamente 12,3 partes de alfa,beta-di- $\sqrt{\text{bencimidacil-(2)}}$ -etileno en forma de agujas amarillas claras que funden a más de 350°.

15. E J E M P L O 8.

Si se substituye en el ejemplo 7 las 18,9 partes de monosulfato de dibencimidazol de ácido málico por 13,8 partes de la base libre, entonces se obtiene el mismo producto reaccional en un rendimiento de unas 12,5 partes.

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

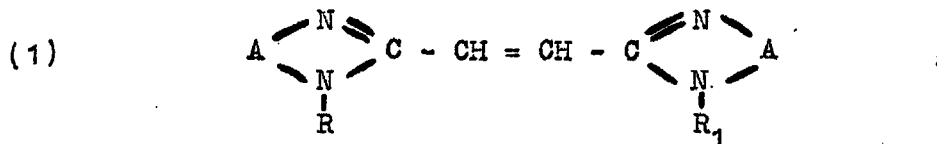
25 14 15



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas números 62 871 del 13 de Agosto de 1958 y 75 964 del 20 de Julio de 1959, existiendo en ambas unidad de invención.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados del diimidazol de fórmula

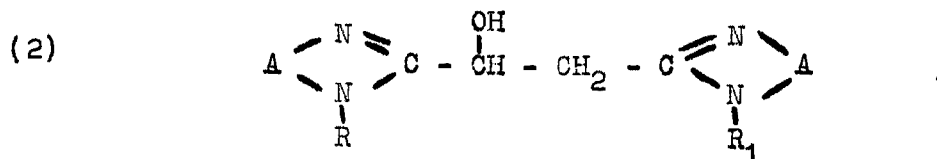


en la que significan

A un núcleo bencénico, eventualmente substituído, en el cual dos átomos de carbono vecinos están enlazados con ambos átomos de nitrógeno del imidazol, y

10.

R y R₁ hidrógeno, o substituyentes-iguales o diferentes, mediante disociación de agua de compuestos de fórmula



en la que A, R y R₁ tienen la significación antes indicada, caracterizado porque la disociación de agua se efectúa mediante calentamiento de los compuestos de fórmula (2), o de sus mezclas de formación, consistentes esencialmente en los compuestos o-diaminobenceno correspondientes, de fórmula

15.

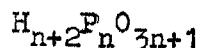




25 14 15

12 A

(en la que A y R tienen el significado indicado) y ácido málico, o bien derivados funcionales del ácido málico en ácidos que contienen fósforo de fórmula



en la que n significa un número entero.

5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como materias de partida compuestos de fórmula (2) en la que R y R_1 significan átomos de hidrógeno, o bien compuestos de fórmula (3), en la cual R significa un átomo de hidrógeno.
10. 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se utiliza alfa,beta-di- $\sqrt{}$ bencimidacil-(2)7-mono-oxietano como materia de partida.
4. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se utiliza 1,2-diaminobenceno y ácido málico como materias de partida.
15. 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se lleva a cabo la disociación del agua con ácido piro- o polifosfórico a temperaturas de entre 130 y 200°.
20. 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la disociación de agua es llevada a cabo con ácido ortofosfórico concentrado a temperaturas de entre 140 y 220°.
7. Procedimiento para la preparación de derivados del diimidazol.
25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de doce hojas, foliadas y escritas

25 14 15



a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 12 de Agosto de 1959

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

p.a.