

257093
BREVETE DE INVENTION

Ciba Case 4269/1-3.



Memoria Descriptiva 257093

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos halogenuros de ácido".

=====

Solicitante: Ciba, Societé Anonyme, entidad suiza domiciliada en:
BASILEA, Suiza.

=====

El objeto de la invención es la fabricación de halogenuros del ácido hidracina- N_1 -mono-carbónico, en los que el átomo de N_2 -nitrógeno lleva un resto dissociable por hidrólisis y, en caso dado, de las sales de estos compuestos.

5

Estos compuestos pueden estar sustituidos en forma más amplia, particularmente llevar en el átomo de N_1 -nitrógeno un sustituyente que es, preferentemente, un resto alifático, cicloalifático, aralifático, aromático, heterocíclico-alifático o heterocíclico, ligado a través

10



57093

de un átomo carbónico. En primer lugar entran en consideración p.e., restos bajos de hidrocarburo alifáticos o cicloalifáticos, saturados o sin saturar, tales como alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquelino, alquilo cicloalquílico, p.e., metilo, etilo propilo, isopropilo, butilo, butilo sec., pentilo, pentilo = (2), pentilo = (3), hexilo, heptilo, 2-metilo-butilo = (3), ciclopentilo o ciclohexilo, que también pueden estar sustituidos por grupos de hidroxilo, mercapto o amino libres o sustituidos, tales como grupos bajos de alcoxi, alquilomercapto o mono- o di-alquilamino, como es el caso, p.e., en el resto de 3-oxa o tia-pentilo o hexilo = (6) o en un resto mono- o di- alquilo bajo-amino-alquílico bajo. Además, como restos aralifáticos hay que mencionar especialmente restos bencílicos, que también pueden estar sustituidos en cualquier posición, p.e., por átomos de halógeno, tales como cloro, bromo o yodo, grupos bajos de alquilo, tales como restos de metilo, etilo, propilo, o butilo, grupos halógeno = alquílicos, tales como tri-fluorometilo, grupos de hidroxilo o amino libres o sustituidos, tales como grupos bajos de alcoxi, p.e., metoxi o etoxi, metilendioxi, mono- o di-alquilamino, tales como metilo, dimetilo, etilo o dietilamino o nitro. Los restos aromáticos en el átomo de N_1 -nitrógeno tienen ante todo dos núcleos como máximo, y representan, p.e., restos de fenilo o naftilo sustituidos o sin sustituir, entrando en consideración como sustituyentes, aquellos mencionados en relación con el res-



257093

to benéfico. Bajo restos heterocíclico-alifáticos hay que comprender, sobre todo, restos tienilo -alquílicos o furilo-alquílicos, tales como restos tenílicos o furfurílicos, y bajo restos heterocíclicos, en primer lugar, restos, sustituidos o sin sustituir, tienílicos o piridílicos, quinolílicos u otros heterocíclicos que contienen nitrógeno. El resto dissociable por hidrólisis en el átomo de N₂-nitrógeno es, sobre todo, un resto metilidénico o acíclico. Particularmente entran en consideración, como resto metilidénico, restos alquilidénicos, tales como restos etilidénicos, propilidénicos, butilidénicos o aralquilidénicos, p.e., restos bencilidénicos, que también pueden estar sustituidos, los restos arílicos, p.e., como arriba mencionado, o los restos metilidénicos heterocíclicamente sustituidos, p.e., restos furfurilidénicos, tales como los restos 5-nitrofurfurilidénicos, tenilidénicos o restos piridilometilidénicos. Restos acíclicos son, sobre todo, aquellos de ácidos carbónicos alifáticos, tales como de ácidos grasos bajos o ácidos grasos de halógeno, p.e., del ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido butírico, etc.

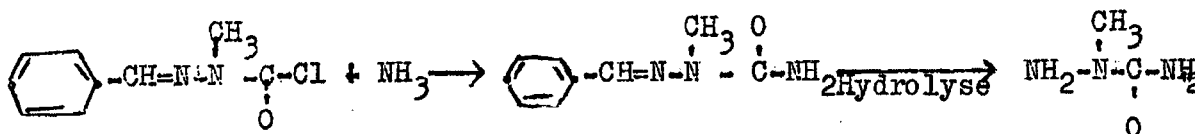
Como halogenuros de ácido entran en consideración los bromuros, figurando sin embargo, en primer lugar, los cloruros.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas y técnicas. Así pues son eficaces contra los microbios, tales como "Staph.



5 aureus" y hongos, tales como "Trichophyton inter-
 dig" y se pueden emplear, por lo tanto, como desin-
 fectantes. En cuanto a la técnica, son valiosos
 por su gran número de posibilidades en el empleo
 como productos intermedios. Para ello se aprove-
 cha la reaccionabilidad del átomo de halógeno, que
 reacciona muy fácilmente, pero sin que sea tan reac-
 cionable que los compuestos resulten inestables o de
 difícil manejo. Sin embargo, el compuesto sin sus-
 10 tituir en N₁, se emplea convenientemente en for-
 ma de sus sales. Así, el átomo de halógeno se pue-
 de sustituir fácilmente por grupos de amino o alco-
 xi. Además, en el N₂ - nitrógeno, después de la
 hidrólisis, se encuentra un agrupamiento reaccina-
 15 ble de hidracina, que se puede usar en una segunda
 fase de reacción, pudiéndose efectuar simultánea-
 mente también, o sin separación del producto inter-
 medio.

20 Ejemplos para las posibilidades de empleo
 son, p.e., la preparación de semi- carbazuros y és-
 teres del ácido hidracina - carbónico por transfor-
 mación con amoníaco, aminas o alcoholatos. La pre-
 paración de semi-carbazuero 2-metilico, p.e., se efec-
 túa según el siguiente esquema:



De particular importantes como desinfectan-
 tes, y también especialmente útiles como sustancias



257093

de partida para síntesis ulteriores, son los compuestos de la fórmula



5 donde R significa un resto bencilidénico o furfuri-
lidénico en caso dado sustituido, y R' representa
un resto bajo alquílico, cicloalquílico, o bencilí-
lico, fenílico o piridílico, en caso dado sustitui-
do.

10 Hasta ahora no se conocen todavía proce-
dimientos para la preparación de halogenuros del áci-
do hidracina-mono-carbónico. Ahora se ha encontra-
do que los compuestos arriba mencionados se pueden
preparar transformando hidracinas que llevan en un
15 átomo de nitrógeno un resto dissociable por hidró-
lisis, con di-halogenuros de ácido carbónico, so-
bre todo con fósgeno. Es sorprendente que, en es-
ta reacción, no se produzca un hidrazuro carbóni-
co sino, en buen rendimiento, el halogenuro esta-
20 ble del ácido carbónico.

La transformación, según el procedimien-
to, se efectúa convenientemente con el dihalogenu-
ro del ácido carbónico en presencia de un diluyente,
por ejemplo, de un hidrocarburo halogénico, tal co-
25 mo cloroformo, cloruro metilénico y similares, o
hidrocarburos aromáticos, tales como benzol, to-
luol etc., si se desea, en presencia de agentes de
condensación básicos.

Según las condiciones de reacción, los
30 compuestos básicos se obtienen en forma de sus sa-



257093

les o de las bases libres. De las sales se pueden obtener las bases libres en la manera usual. De éstas se pueden preparar sales de la manera en sí conocida. Como ácidos formadores de sal entran en consideración, p.e.; ácidos de hidrógeno halogénico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos, ácido nítrico, ácido perclórico; ácidos carbónicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como ácido fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, láctico, málico, lástrico, cítrico, ascorbínico, oximaléinico, dioximaléinico o pirogálico; ácido fenilo-acético, benzóico, p-aminobenzóico, antranílico, p-oxibenzóico, salicílico o p-aminosalicílico; ácidos metanosulfónicos, etanosulfónicos, naftalina-sulfónicos o ácido sulfanílico; metionina, triptofano, lisina, arginina, glutamina, o cisteína.

Las sustancias de partida son conocidas o se pueden preparar según métodos en sí conocidos. La invención comprende también aquellas formas de ejecución del procedimiento, según las cuales se parte del compuesto que se puede obtener como producto intermedio en cualquier fase del procedimiento, y se efectúan las medidas del procedimiento, que faltan, o se interrumpe el procedimiento en cualquier fase, o se forman las sustancias de partida bajo las condiciones de reacción.

La invención se describe más en detalle en los ejemplos siguientes.

Las temperaturas se indican en grados cen-

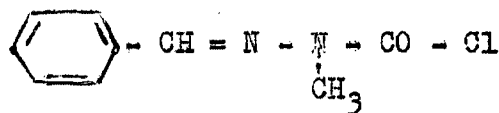


247093

tigrados.

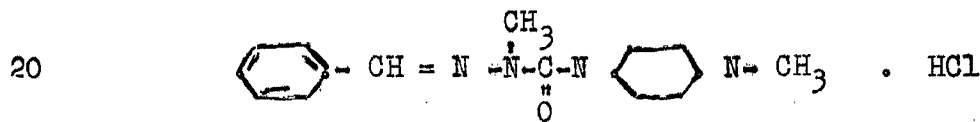
Ejemplo 1

Una solución de 9,8 g. de fósforo en 100
 cm³ de cloroformo se mezcla lentamente con una so-
 5 lución de 12,1 g. de hidracina N₂ - benzal-N₁- me-
 tólica en 100 cm³ de cloroformo. Se agita duran-
 te unas horas a temperaturas de ambiente, se aspi-
 ra del sedimento poco precipitado y la solución de
 cloroformo se evapora en el vacío. El residuo se
 10 recristaliza de éter isopropílico. Así se obtiene
 el cloruro del ácido N₂- benzal- N₁-metilo - hidra-
 cina- N₁- monocarbónico de la fórmula



15 en cristales amarillentos P.F. 92-93°.

Este compuesto se puede emplear, p.e.,
 como sigue para la síntesis del compuesto de pipe-
 tacina de la fórmula



Una solución de 4 g. de cloruro del áci-
 do N₂-Benzal - N₁- metilo-hidracina- N₁-monocarbó-
 nico en 100 cm³ de benzol se mezcla con una solu-
 25 ción de 2 gs. de piperacina N-metólica en 100 cm³
 de benzol. Luego se calienta al reflujo durante
 dos horas, se aspira el producto precipitado y se
 cristaliza de etanol. Así, se obtiene el cloruro



257083

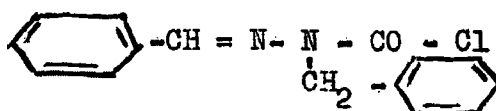
hídrico del piperazuro N₂-benzal-N₁- metilo-hidra-
cina - N₁-ácido carbónico -N- metílico en forma de
cristales blancos, P.F. 235 - 236°.

5 Además, se puede transformar en el carba-
zuro 2-metílico:

10 10 gs. de cloruro del ácido N₂-benzal-N₁-
metilo-hidracina - N₁-monocarbónico y 50 cm³ de una
solución de amoníaco alcohólica saturada en frío, se
calientan juntos en un recipiente cerrado durante
una hora a 50 - 60°. Luego se evapora hasta secar
en vacío, el residuo se recibe en ácido clorhídri-
co alcohólico, se deja reposar durante la noche, se
evapora de nuevo en vacío hasta secar, se pone al-
calino mediante sosa cáustica y se extrae con benzol
15 caliente. Después de un tiempo de reposo más lar-
go a temperatura de ambiente, se cristaliza del ben-
zol semi- carbazuro 2- metílico en agujas blancas,
P.F. 113°.

Ejemplo 2:

20 Una solución de 10 gramos de fósgeno. en
100 cm³ de cloroformo se mezcla lentamente con una
solución de 21 gramos de hidracina N₂ = benzal-N₁-
bencilica en 100 cm³ de cloroformo. Se agita du-
rante unas horas a temperatura de ambiente y la so-
lución de cloroformo se evapora en el vacío. EL re-
25 siduo se extrae con éter de petróleo, obteniéndose
cloruro del ácido N₂-benzal - N₁- bencilohidraci-
na - N₁-monocarbónico de la fórmula

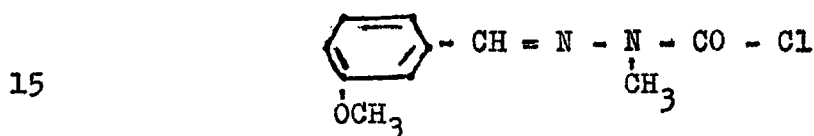




en cristales blancos, P.F. 75-76°. **257093**

Ejemplo 3:

Una solución de 9,8 gramos de fósgeno en
 100 cm³ de cloroformo se mezcla lentamente con una
 5 solución de 15,2 gramos de hidracina N₂- (m-meto-
 xi - benzal) - N₁- metílica en 1000 cm³ de cloroformo.
 Se agita durante unas horas a temperatura de ambiente,
 se aspira del poco sedimento precipitado, y la solución
 de cloroformo se evapora en el vacío.
 10 El residuo se recristaliza de éter isopropílico. Así
 se obtiene el cloruro del ácido N₂- (m - metoxi -
 benzal) - N₁- metilo - hidracina - N₁- monocarbónico
 de la fórmula



en cristales amarillentos, P.F. 73 - 74°.

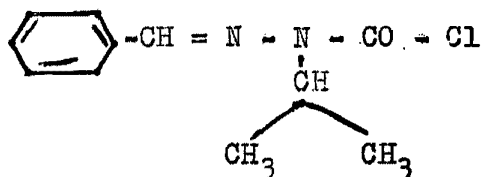
Ejemplo 4:

Una solución de 49 gramos de fósgeno en
 20 500 cm³ de cloroformo se mezcla lentamente con una
 solución de 81 gramos de hidracina N₂- benzal- N₁-
 isopropílica en 500 cm³ de cloroformo. Se agita du-
 rante unas horas a temperatura de ambiente, y la so-
 lución de cloroformo se evapora en vacío.

25 El residuo se extrae mediante ciclohexa-
 no. De la solución de ciclohexano evaporada se ob-
 tiene el cloruro del ácido N₂- benzal- N₁- isopro-
 pilo - hidracina - N₁- monocarbónico de la fórmula



257093



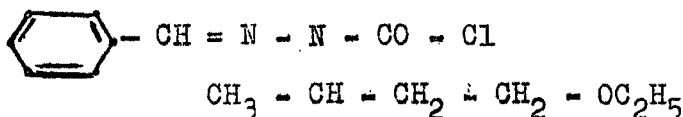
en forma de aceite amarillo.

5

Ejemplo 5:

A una solución de 25 gramos de fósgeno en 250 cm³ de cloroformo se añade goteando, en el plazo de una hora, una solución de 46 gramos de hidracina de N₂-benzal- N₁- [4 -etoxi-butilo- (2)] en 250 cm³ de cloroformo. Después de 8 horas, se evapora la solución de cloroformo y el residuo se extrae mediante éter de petróleo. De la solución de éter de petróleo evaporada se obtiene el cloruro del ácido N₂- Benzal - N₁- [4 -etoxi-butilo- (2)]- hidracina - N₁- monocarbónico de la formula

15



en forma de aceite amarillo.

Ejemplo 6:

Una solución de 4,95 gramos de fósgeno en 300 cm³ de cloroformo se mezcla lentamente con una solución de 13,75 gramos de hidracina de N₂- (5-nitrofurfurilideno) - N₁- (p-metoxi - bencilo) en 700 cm³ de cloroformo. Se sigue agitando durante 12 horas a temperatura de ambiente y se reduce en vacío a la mitad del volumen. El residuo se mezcla con éter, se filtra de lo poco sin disolver y se concentra algo, por evaporación, separándose el cloruro del

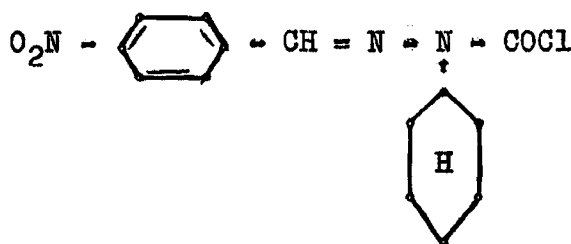
25



257093

ra de ambiente y se evapora hasta secar. El resi-
 duo se extrae mediante éter de petróleo, obtenién-
 dose cloruro del ácido N₂- (p - nitro-benzal)- N₁-
 ciclohexilo-hidracina - N₁- monocarbónico de la fór-
 mula

5

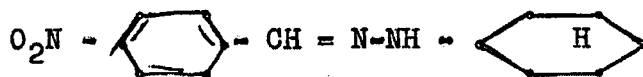


en cristales amarillentos, P.F. 162 - 163°.

La hidracina N₂- (p - nitro - benzal)-N₁-
 ciclohexílica empleada como sustancia de partida, se
 obtiene como sigue:

A una solución de 15,1 gramos de p - nitro-
 benzaldehido en 150 cm³ de etanol abs. se le añade
 una solución de 12 gramos de hidracina ciclohexíli-
 ca en 100 cm³ de etanol abs., y luego se hierve
 al reflujo durante 30 minutos. Después de refrige-
 rar el hielo, se aspiran los cristales precipitados.
 Así, se obtiene la hidracina N₂- (p - nitro - ben-
 zal)- N₁- ciclohexílica de la fórmula

20

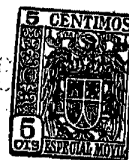


P.F. 111-113°.

Ejemplo 8:

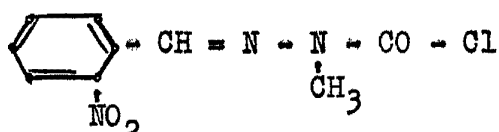
Una solución de 10 gramos de fósgeno en
 100 cm³ de cloroformo se mezcla lentamente con una
 solución de 17,9 gramos de hidracina N₂-nitro-ben-

25



4 A
257093

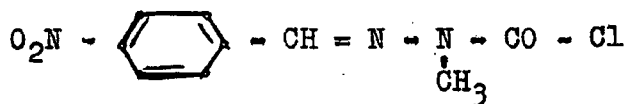
5 zal - N₁- metílica en 100 cm³ de cloroformo, Se agita durante 6 horas a temperatura de ambiente, se evapora en vacío hasta secar, y el residuo se cristaliza de éter isopropílico. El cloruro del ácido N₂- (o- nitro - benzal - N₁- metilo - hidracina - N₁- monocarbónico de la fórmula



10 se obtiene así en cristales amarillentos.
P.F. 115 - 116°.

Ejemplo 9:

15 Una solución de 10 gramos de fósgeno en 100 cm³ de cloroformo se mezcla lentamente con una solución de 17,9 gramos de hidracina - N₂- (p- nitro-benzal) - N₁- metílica en 200 cm³ de cloroformo. Se agita durante 10 horas a temperatura de ambiente, se aspira del sedimento precipitado y se cristaliza de benzol. Así se obtiene el cloruro del ácido N₂- (p - nitro- benzal) - N₁- metilo - hidracina - N₁- monocarbónico de la fórmula



20 en cristales amarillentos, P.F. 182 - 183°.

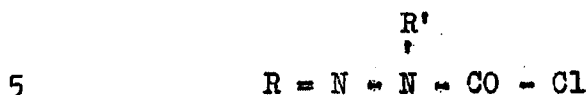
Ejemplo 10:

25 A una solución de 9,8 gramos de fósgeno en 100 cm³ de cloroformo se le añaden 28,5 gramos de hidracina de N₂- (p - nitro - benzal) -N₁- (p - metoxi- bencilo) en 300 cm³ de cloroformo y se sigue agitando durante 12 horas a temperatura de ambiente.



257093

nuevos halogenuros de ácido, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula



donde R representa un resto bencilidénico, en caso dado sustituido, y donde R' representa un resto bajo alquílico, cicloalquílico, o fenílico o piridílico, en caso dado sustituido.

10 4ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos halogenuros de ácido, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula



donde R representa un resto bencilidénico o furfuralidénico, en caso dado sustituido, y R' representa un resto bajo alquílico o cicloalquílico, o bencílico, fenílico o piridílico, en caso dado sustituido.

20 5ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos halogenuros de ácido, según las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque se prepara el cloruro del ácido N₂-benzal-N₁-metilo-hidracina-N₁-monocarbónico.

25 6ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos halogenuros de ácido, según las reivindicaciones 1ª, 2ª, y 4ª, caracterizado porque se prepara el cloruro del ácido N₂- (5 - nitro-furfurilideno) - N₁- (p - metoxi - bencilo) -hidracina- N₁-mo-

30



257093

nocarbónico.

5 7^a.- Procedimiento para la obtención de nuevos halogenuros de ácido, según las reivindicaciones 1^a - 6^a, caracterizado porque se parte del compuesto que se puede obtener como producto intermedio en cualquier fase del procedimiento, y se efectúan las medidas del procedimiento, que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier fase, o las sustancias de partida se forman bajo las condiciones de reacción.

10

8^a.- Procedimiento para la obtención de nuevos halogenuros de ácido; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

15 Esta Memoria consta de diez y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 ABR. 1930

Ciba, Societé Anonyme.

1. LICENCIA DE FABRICA Y MODELO