

274285



16 ABR. 1962

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 3 de Febrero de 1962, con el Nº 274.285.

en

E S P A Ñ A

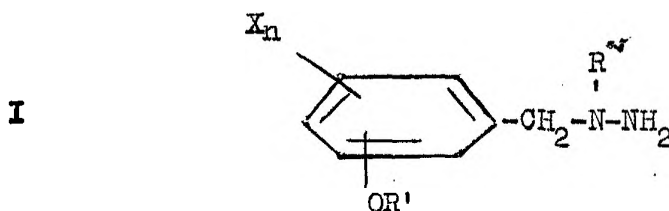
por VEINTE años

a nombre de T.J. SMITH & NEPHEW LIMITED, entidad británica,  
establecida en Neptune Street, Kingston-upon-Hull, Yorkshire,  
Inglaterra, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UN DERIVADO DE HIDRAZINA"

Esta invención se refiere a procedimientos para la  
preparación de derivados de hidracina y de intermediarios  
para ellos.

5 Se ha encontrado que los derivados de hidracina de  
la fórmula general:



274285



donde X representa un átomo de halógeno,

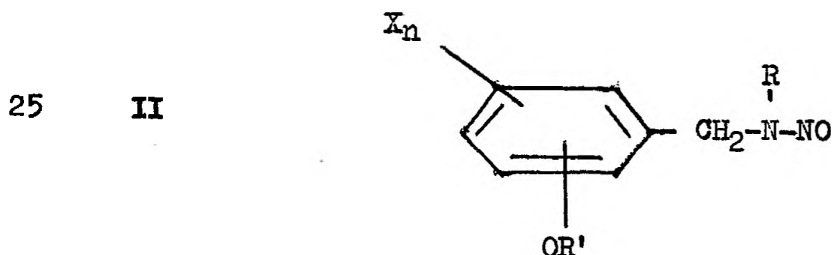
n representa 0, 1, 2 ó 3,

R representa un grupo alcoholo inferior, preferible-  
mente, uno que contenga desde 1 hasta 4 átomos de carbono,

5 y

R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo,  
y sus sales por adición de ácido son inhibidores potentes  
de los enzimas responsables de la descarboxilación in vitro  
e in vivo de la 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) y el 5-hi-  
droxitriptofano (5HTP). De igual manera, los compuestos son  
10 inhibidores de la hidroxilasa de la dopamina, enzima respon-  
sable de la oxidación de la beta-(3,4-dihidroxifenil) etil-  
amina (dopamina) a noradrenalina. Cuando se administra a  
los mamíferos, incluyendo al hombre, tienen un efecto sobre  
15 el sistema nervioso central y pueden ser utilizados para el  
tratamiento de las enfermedades mentales, especialmente las  
asociadas con niveles anormales de catecolaminas y 5-hidro-  
xitriptamina (5HT).

De acuerdo con la presente invención, el procedi-  
20 miento para la preparación de derivados de hidrazina de la  
fórmula general I, comprende la reducción de una N-nitrosa-  
mina de la fórmula general:



30 donde X, n, R y R' tienen los significados dados anterior-

274285

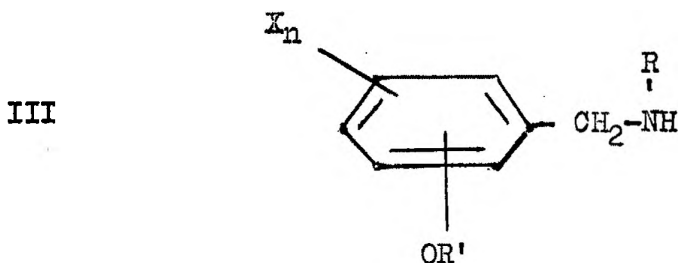


mente y, si se desea, separando por hidrólisis el grupo acilo, si está presente.

Esta reducción se puede efectuar con zinc en presencia de ácido acético.

5 La invención incluye, también, un procedimiento para la preparación de los intermediarios de la fórmula general II, que comprende la reacción de una amina secundaria de la fórmula general:

10



15

donde X, n, R y R' tienen los significados dados anteriormente, con ácido nitroso o un nitrico de alcohol inferior, en presencia de ácido.

En las fórmulas dadas arriba, el grupo alcohol inferior representado por R puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo o ciclobutilo, y el átomo de halógeno representado por X, si está presente, puede ser, por ejemplo, cloro o bromo. Si R' representa un grupo acilo, éste puede ser un grupo acilo carboxílico o un grupo acilo sulfónico, tal como un grupo bencenosulfónico o p-toluenosulfónico.

20

25

Las hidrazinas sustituidas pueden ser obtenidas en forma de sus sales por adición de ácido. Se pueden utilizar como tales, o en forma de sus sales por adición de ácidos tolerables fisiológicamente, para el tratamiento de in

30



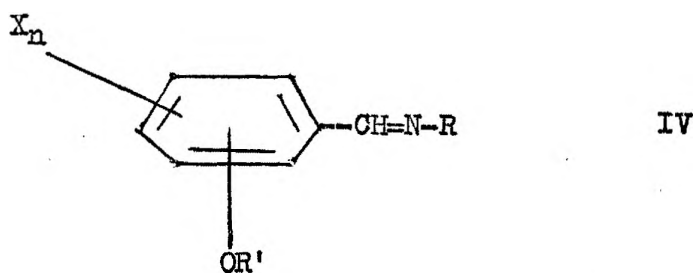
capacidades, incluyendo las enfermedades mentales. Estas sales se pueden formar, por ejemplo, a partir de ácido oxálico, ácido fosfórico, ácido mandélico o ácido clorhídrico.

Las composiciones usadas para tratamiento, pueden comprender el ingrediente activo y un vehículo o diluyente.

Son ejemplos de aminas secundarias de la fórmula general III, que pueden servir como materiales de partida para la producción de nitrosaminas de la fórmula general II:

1. N-(3-hidroxibencil) metilamina
2. N-(3-bromo-6-hidroxibencil)metilamina
3. N-(2-hidroxibencil)metilamina
4. N-(3-cloro-6-hidroxibencil)metilamina
5. N-(3-bencenosulfonilo-6-clorobencil)metilamina
6. N-(3-bencenosulfonilo-6-clorobencil)etilamina
7. N-(3-bencenosulfonilo-bencil)etilamina
8. N-(3-bencenosulfonilo-6-bromobencil)metilamina

Se puede obtener un compuesto de la fórmula general III, por hidrogenación de una base de Schiff de la fórmula general:



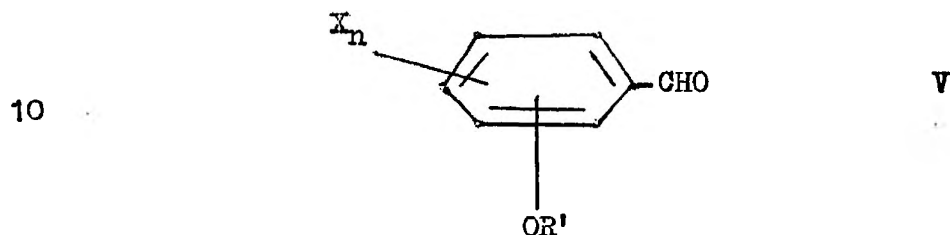
donde X, n, R y R' tienen los significados dados en lo que antecede y, si se desea, separando por hidrólisis el grupo acilo, si está presente.

27426



La hidrogenación se puede efectuar convenientemente, por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como platino.

Se puede preparar una base de Schiff de la fórmula general IV, condensando un aldehído de la fórmula general:



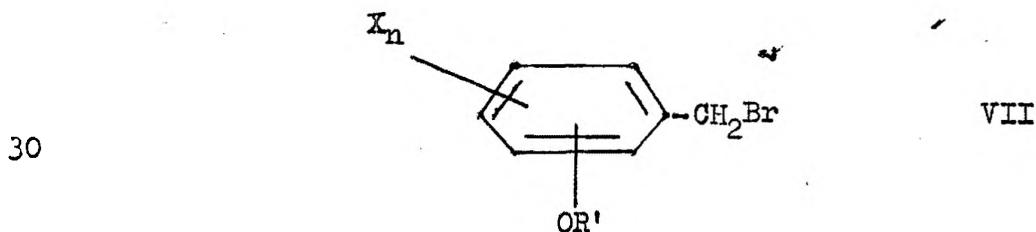
15 donde X, n y R' tienen los significados dados en lo que antecede, con una amina primaria de la fórmula general:



donde R tiene el significado dado en lo que antecede.

20 Los grupos bencenosulfonilo y p-toluenosulfonilo son ejemplos de grupos acilo que pueden estar representados por R'. Estos pueden ser separados por hidrólisis producida por un álcali, tal como hidróxido potásico en metanol.

25 También puede ser obtenido un compuesto de la fórmula general III, por reacción de un bromuro de bencilo sustituido, de la fórmula general



274285



donde X, n y R' tienen los significados dados arriba, con una amina primaria de la fórmula general VI.

5 El derivado de hidrazina que resulta del procedimiento de la presente invención puede ser aislado, de acuerdo con una característica más de la invención, en forma de una hidrazona formada a partir de un aldehído volátil en vapor tal como benzaldehído o aldehído salicílico, y ser regenerado, después, sometiendo la hidrazona a la acción de ácido acuoso a elevada temperatura, y eliminando  
10 el aldehído así formado, por destilación con vapor.

La realización de las reacciones descritas arriba, se puede conseguir por el procedimiento descrito en los siguientes ejemplos, a los cuales no se limita la invención. En estos ejemplos, todas las temperaturas se dan en grados  
15 centígrados.

Ejemplo 1. N-(3-hidroxibencil)-metilnitrosamina

(i) Se disolvió N-(3-hidroxibencil)-metilamina  
20 (6,85 g., 0,05 moles) en etanol seco (100 ml.) que contenía cloruro de hidrógeno (1,825 g., 0,05 moles), añadiéndose nitrito de amilo (6,97 g., 0,055 moles). La solución se calentó a reflujo durante 2 horas, y, a continuación, se separó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo oleoso pardo se repartió entre acetato de  
25 etilo y agua, separándose la capa acuosa y desechándola. Después de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico, se concentró el extracto en acetato de etilo a presión reducida, y se recristalizó el residuo en éter di-n-butílico,  
30 2,6 gramos. (31%), P.F. 77-78°C.

274285



La nitrosamina pura cristalizó en éter di-n-butí-  
lico, en forma de láminas incoloras de P.F. 77-78°C.

5 (ii) Se suspendió N-(3-hidroxibencil)-metilamina  
(2,74 g., 0,02 moles) en agua (20 ml.) y se añadió un e-  
quivalente de ácido clorhídrico 4 N. Se añadió ácido acé-  
tico (1,2 ml., 0,02 moles) a la solución, la cual se en-  
frió, a continuación, hasta 0°C, y se añadió nitrito só-  
dico (1,38 g., 0,02 moles), en porciones, a lo largo de  
10 15 minutos; la temperatura de la mezcla de reacción se  
mantuvo a 0-5°C.

La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el ex-  
tracto se secó sobre sulfato sódico, evaporándose, a con-  
tinuación, hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite  
residual se cristalizó en éter di-n-butílico, para propor-  
15 cionar 1,0 g. del producto (30%), P.F. 76-77°C.

Ejemplo 2. A. N-(3-hidroxibencil)-N-metilhidracina

Se añadió polvo de zinc (de calidad analítica)  
20 (10,45 g., 0,16 átomo-gramos) en pequeñas porciones, a lo  
largo de 3/4 de hora, a una solución, vigorosamente agi-  
tada, de N-(3-hidroxibencil)-metilnitrosamina (6,64 g.,  
0,04 moles) en ácido acético acuoso al 75% (45 ml.). Se  
continuó la agitación durante 15 minutos y, a continua-  
25 ción, se filtró la mezcla de reacción. La torta de filtra-  
ción se lavó con un poco de agua caliente, y el filtrado  
reunido con las aguas de lavado, se evaporó hasta seque-  
dad en un evaporador de película, a 50-60°C y bajo presión  
reducida. El residuo se disolvió en agua (50ml.) y se eli-  
30 minaron los iones zinc de la solución, por tratamiento de

274285



ésta con una solución alcohólica de oxina (16 g. en 64 ml. de solución). El oxinato de zinc se separó por filtración, y el filtrado se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). La evaporación de la solución acuosa bajo presión reducida, proporcionó un aceite amarillo (9,25 gramos).

B. N-(3-hidroxi-bencil)-N-metil-hidrazona del aldehído salicílico.

El aceite amarillo procedente de la parte A de este Ejemplo, se disolvió en etanol acuoso al 25% (20 ml), y se trató la solución con aldehído salicílico (4,88 gramos, 0,04 moles). Después de calentar la mezcla con agitación sobre un baño de vapor, durante 5 minutos, se enfrió y se separó por filtración la N-(3-hidroxi-bencil)-N-metilhidrazona del aldehído salicílico, 6,89 gramos, (67%), P.F. 110-114°. El compuesto recristaliza en etanol acuoso al 50%, en forma de prismas incoloros, de P.F. 113-114°.

C. Oxalato de di-N-(3-hidroxi-bencil)-N-metil-hidracinio (1 +)7

Se suspendió N-(3-hidroxi-bencil)-N-metil-hidrazona del aldehído salicílico (4 gramos, 0,0156 moles), en una solución de ácido oxálico (1,4 gramos, 0,0156 moles) en agua (40 ml), y se destiló con vapor la mezola, hasta que no se pudo detectar nada de aldehído salicílico en el destilado. La solución acuosa transparente se evaporó bajo presión reducida, hasta obtener un aceite que cristalizó en isopropanol caliente. 3,13 gramos, P.F. 125-130°.



27285

Una sola recristalización en una mezcla de isopropanol (20 ml) y agua (4 ml), elevó el P.F. hasta 175-177°C con descomposición, 1,22 gramos (39% basado en la hidrazona).

5 El compuesto puro se separa del isopropanol acuoso, en forma de láminas incoloras, de P.F. 179-180°C con descomposición. Se analiza como oxalato de di-(N-(3-hidroxibencil)-N-metil-hidracinio (1+)).

10 D. Fosfato primario de N-(3-hidroxibencil)-N-metil-hidracinio (1+)

La N-(3-hidroxibencil)-N-metil hidrazona del aldehído salicílico (12,25 gramos, 0,0478 moles) se suspendió en agua (120 ml.), que contenía 90% de ácido ortofosfórico (5,33 gramos, 0,0478 moles) y se sometió la mezcla a la destilación con vapor, hasta que el destilado no dió más precipitado con solución de 2,4-dinitrofenil-hidracina. La solución se enfrió y se extrajo con éter hasta eliminar cualquier material insoluble en agua, y la solución acuosa se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo oleoso solidificó y se recristalizó en metanol. El fosfato primario de N-(3-hidroxibencil)-N-metil-hidracinio (1+) cristalizó como cristales incoloros, de P.F. 146-147°C. 9,5 gramos, (79%).

Ejemplo 3. N-(2-hidroxibencil)-metilnitrosamina.

Se añadió nitrito sódico (1,54 gramos, 0,022 moles) a una solución de cloruro de N-(2-hidroxibencil)-metilamonio



7485

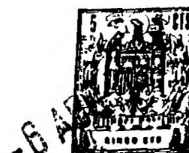
(3,45 gramos, 0,02 moles) en agua (10 ml.). La solución se calentó sobre un baño de vapor durante 30 minutos, se enfrió y se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró a través de una columna de alúmina, y se evaporó para proporcionar 1,88 gramos de la nitrosamina de P.F. 107-108,5°C. El producto cristalizó en éter di-n-butílico, en prismas de color pardo pálido, 1,5 gramos, (45%), P.F. 109-110°C.

10 Ejemplo 4 A. N-(2-hidroxibencil)-N-metilhidracina.

Se añadió polvo de zinc de calidad analítica (33,5 gramos, 0,515 átomo-gramo) en pequeñas porciones, a lo largo de 30 minutos, a una suspensión en agua, vigorosamente agitada y enfriada, de N-(2-hidroxibencil)-metilnitrosamina (19,5 gramos, 0,12 moles) en ácido acético acuoso al 75% (148 ml). La temperatura se mantuvo a 33-45°C durante toda la adición. Se continuó la agitación durante 30 minutos y se filtró la mezcla de reacción. La torta de filtración se lavó con un poco de agua caliente, y el filtrado y las aguas de lavado reunidos, se evaporaron hasta sequedad en un evaporador de capa fina, bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (200 ml) y se eliminaron los iones zinc de la solución, tratándola con una solución alcohólica de oxina (46 gramos en 180 ml. de etanol). El oxinato de zinc se separó por filtración, y el filtrado se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml.). La evaporación de la solución acuosa bajo presión reducida, proporcionó un aceite amarillo.

30

2747



B. N-(2-hidroxibencil)-N-metil-hidrazona del al  
dehido salicílico.

5 El aceite amarillo procedente de la parte A de es  
te ejemplo, se disolvió en etanol acuoso al 25% (66 ml),  
y la solución se trató con aldehido salicílico (14,4 gra  
mos, 0,12 moles). Después de calentar la mezcla sobre un  
baño de vapor durante 5 minutos, se enfrió y se separó  
por filtración la N-(2-hidroxibencil)-N-metil-hidrazona  
10 del aldehido salicílico, sin purificar. Se reoristalizó  
en éter de petróleo 100-120 para proporcionar 22,9 gramos  
(75% de rendimiento), P.F. 95-96°. En el éter de petróleo  
100-120, recristalizó en prismas amarillo pálido, P.F. 96-  
97°C.

15

C. Oxalato ácido de N-(2-hidroxibencil)-N-metil-  
hidracinio (1+)

20 Se suspendió N-(2-hidroxibencil)-N-metilhidrazona  
del aldehido salicílico (2,6 gramos, 0,01 moles) en una  
solución de ácido oxálico (0,9 gramos, 0,01 moles) en a-  
gua (80 ml), y se destiló con vapor la mezcla, hasta que  
no se pudo detectar aldehido salicílico en el destilado.  
La solución acuosa se extrajo con éter (50 ml) y se eva-  
poró bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter,  
25 para dar 2,1 gramos de oxalato ácido de N-(2-hidroxiben-  
cil)-N-metil-hidracinio (1+), (87%), P.F. 140-141°. Cris-  
talizado éste en etanol, proporcionó 0,93 gramos de agu-  
jas, de P.F. 142,5-143°.

30

274205



Ejemplo 5 N-(3-cloro-6-hidroxibencil)-metilnitrosamina.

5 Se añadió nitrito sódico (13,8 gramos, 0,2 moles)  
a una solución de cloruro de N-(3-cloro-6-hidroxibencil)-  
metilamonio (26,9 gramos, 0,18 moles) en agua (100 ml.).  
Al cabo de dos horas se separaron por filtración 25,0 gra  
mos de N-(3-cloro-6-hidroxibencil)-metilnitrosamina, (95%),  
P.F. 117-117,5°. Dos cristalizaciones en éter di-n-butí-  
lico, dieron el producto en forma de prismas de color par  
do pálido de P.F. 120-120,5°C.

Ejemplo 6 A. N-(3-cloro-6-hidroxibencil)-metilhidracina

15 Se obtuvo este compuesto a partir de N-(3-cloro-  
6-hidroxibencil)-metilnitrosamina, por el procedimiento  
del ejemplo 4, Parte A.

B. N-(3-cloro-6-hidroxibencil)-N-metil hidrazo  
na del aldehído salicílico.

20

Se obtuvo este compuesto a partir del producto de  
la Parte A de este Ejemplo, por el procedimiento del Ejem  
plo 4, Parte B. Cristalizó en éter de petróleo 100-120,  
en forma de láminas de color amarillo pálido, con un 48%  
de rendimiento, y un P.F. 100-101°.

25

C. Oxalato de N-(3-cloro-6-hidroxibencil)-N-  
metilhidracinio (1<sup>+</sup>)

30

Se obtuvo este compuesto a partir del producto de

274285



la Parte B de este Ejemplo, por el procedimiento del Ejemplo 4, Parte C.

Ejemplo 7. N-(3-bromo-6-hidroxibencil)-metilnitrosamina

5

Se obtuvo este compuesto a partir del cloruro de N-(3-bromo-6-hidroxibencil)-metilamonio; por el procedimiento del Ejemplo 5, con excepción de que la mezcla de reacción se dejó en reposo durante la noche a temperatura ambiente. El compuesto se obtuvo con un 71,5% de rendimiento, en forma de agujas de color amarillo pálido, de P.F. 118-119°, cristalizadas en etanol acuoso al 50%.

10

Ejemplo 8. A. N-(3-bromo-6-hidroxibencil)-metilhidracina

15

Se obtuvo este compuesto a partir de la N-(3-bromo-6-hidroxibencil)-metilnitrosamina, por el procedimiento del Ejemplo 4, Parte A.

20

B. N-(3-bromo-6-hidroxibencil)-N-metil hidrazona del aldehído salicílico.

Se obtuvo este compuesto a partir del producto de la Parte A de este Ejemplo, por el procedimiento del Ejemplo 4, Parte B. Cristalizó en éter de petróleo 100-120, con un 70% de rendimiento, y un P.F. 107-108°.

25

C. Oxalato de N-(3-bromo-6-hidroxibencil)-N-metilhidracinio (1<sup>+</sup>)

30

274285



Se obtuvo este compuesto a partir del producto de la Parte B de este Ejemplo, por el procedimiento del Ejemplo 4, Parte C.

5 Ejemplo 9 N-(3-bencenosulfoniloxi-6-clorobencil)-metilnitrosamina

Se disolvió cloruro de N-(3-bencenosulfoniloxi-6-clorobencil)-metilamonio (17,4 g., 0,05 moles) en agua caliente (270 ml), enfriándose rápidamente la solución turbia hasta 40°C (hay algo de hidrólisis). Se añadió una solución de nitrito sódico (3,45 g., 0,05 moles) en agua (30 ml), con agitación vigorosa, y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a la temperatura ambiente, y, durante otros 30 minutos más, sobre un baño de vapor. El producto se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 2N, agua, solución de hidróxido sódico N/2 y, de nuevo, con agua. (A las aguas de lavado se les añadió un poco de cloruro sódico para facilitar la separación). La solución en acetato de etilo se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), evaporándose a sequedad bajo presión reducida, hasta obtener un aceite (12,85 g., 75%) que no se pudo hacer solidificar.

25 Ejemplo 10. A. N-(3-bencenosulfoniloxi-6-clorobencil)-metilhidracina

Se disolvió N-(3-bencenosulfoniloxi-6-clorobencil)-metilnitrosamina sin purificar (12,6 g., 0,04 moles), en una mezcla de ácido acético (60 ml) y agua (20 ml), aña-



26/10/01

diéndose, en pequeñas porciones y agitando, polvo de zinc de calidad analítica (10,45 g., 0,16 átomos-gramo) de manera que la temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta 40-45°, manteniéndose en este punto. La adición tuvo lugar en aproximadamente 45 minutos, y la agitación se continuó durante 15 minutos. El zinc no disuelto se separó por filtración, lavándose la torta de filtración con un poco de agua. El filtrado y las aguas de lavado reunidos, se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en agua (100 ml). Se añadió solución de hidróxido sódico 10N en cantidad suficiente para volver a disolver el precipitado inicial de hidróxido de zinc, y se extrajo el producto con éter (200 ml). La solución etérea se secó sobre sulfato sódico.

B. Oxalato de Di-N-(3-bencenosulfoniloxi-6-clorobencil)-N-metil-hidracinio (1+)

La solución etérea obtenida en la Parte A de este Ejemplo, se trató con una solución de ácido oxálico (3,60 g, 0,04 moles) en acetato de etilo caliente (25 ml). Se recogió el producto (11,4 g., P.F. 140-150°) y se recristalizó en isopropanol acuoso al 50% (80 ml). Se obtuvo como cristales incoloros, de P.F. 167-169° con descomposición (8,23 g., 54,6%).

Ejemplo 11. A. N-(2-cloro-5-hidroxibencil)-N-metil-hidracina.

Se añadió oxalato de di-(N-(3-bencenosulfoniloxi-6-



clorobencil)-N-metilhidracinio (1+)) (5,53 g., 0,0149 moles), a una solución de hidróxido potásico al 85% (4,94 g., 0,075 moles) en metanol (40 ml), calentándose la mezcla de reacción bajo reflujo durante 30 minutos. Se añadió agua (30 ml) que contenía ácido acético (4,2 ml., 0,07 moles), y se separó por destilación la mayor parte del metanol.

B. N-(2-cloro-5-hidroxibencil)-N-metilhidrazona del aldehído salicílico

10

Se añadió aldehído salicílico (1,83 g., 0,0149 moles) al producto de la Parte A de este Ejemplo, y se calentó la mezcla sobre un baño de vapor, con agitación, durante 5 minutos. Una vez enfriada la mezcla hasta la temperatura ambiente, se extrajo el producto con éter.

15

La N-(2-cloro-5-hidroxibencil)-N-metilhidrazona del aldehído salicílico se aisló del extracto en éter como un aceite que solidificó en un sólido, de P.F. 117-121°, 2,63 g., (61%). La hidrazona se puede purificar por extracción repetida con éter de petróleo hirviente (100-120°), o por recristalización en tolueno (3 partes v/p). La hidrazona forma cristales incoloros, de P.F. 123-124,5°.

20

Esta hidrazona se puede utilizar para la preparación de otras sales de N-(2-cloro-5-hidroxibencil)-N-metilhidracina. Sin embargo, puede ser preparada, más convenientemente, para esta finalidad, a partir de la base libre aislada de la Parte A del Ejemplo 10, por hidrólisis de ésta con 3 moles de hidróxido potásico disueltos en metanol, de una manera similar a la descrita en la Parte A del Ejemplo 11, procediendo a continuación, como en la Parte B del Ejem

30





614205

Ejemplo 13. A. N-(2-cloro-5-hidroxibencil)-N-etilhidra-  
zona del aldehído salicílico.

5 Este compuesto se obtuvo a partir del producto del  
Ejemplo 12, por el procedimiento dado después de la Parte  
B del Ejemplo 11, con un rendimiento total de 38%, con P.  
F. 109-110<sup>o</sup> una vez recristalizado en éter de petróleo  
100-120.

10 B. Oxalato de di-N-(2-cloro-5-hidroxibencil)-  
N-etil-hidracinio (1+)7

15 Este se obtuvo por el procedimiento de la Parte B  
del Ejemplo 10, con un rendimiento del 69%, en forma de  
cristales incoloros de P.F. 161-162<sup>o</sup>, después de recrista-  
lización en etanol.

Ejemplo 14. N-(3-bencenosulfoniloxi-bencil)-etilnitrosa-  
mina.

20 Este compuesto se obtuvo como un aceite amarillo  
muy pálido (89% de rendimiento) por el procedimiento del  
Ejemplo 9, partiendo de cloruro de N-(3-bencenosulfonilo-  
xi-bencil)etilamonio.

25 Ejemplo 15. A. N-(3-bencenosulfoniloxi-bencil)-N-etil-  
hidracina.

30 Este compuesto se obtuvo por el procedimiento de  
la Parte A del Ejemplo 10, partiendo del producto del Ejem



plo 14.

274285

B. Oxalato ácido de N-(3-bencenosulfoniloxi-bencil)-N-etil-hidracinio (14)

5

Este compuesto se obtuvo por un procedimiento similar al de la Parte B del Ejemplo 10, a partir del producto de la parte A del presente Ejemplo. Se obtuvo como cristales incoloros, a partir de 10 partes v/p de una mezcla 5:1 de isopropanol y agua, con un P.F. 145-145,5° con descomposición. (50% de rendimiento).

10

Ejemplo 16. N-(3-bencenosulfoniloxi-6-bromobencil)-metilnitrosemína.

15

Este compuesto se obtuvo como un aceite de color amarillo pálido (93% de rendimiento) por el procedimiento del Ejemplo 9, partiendo de cloruro de N-(3-bencenosulfoniloxi-6-bromobencil)-metilamonio. Sin embargo, en este caso se realizó la nitrosación a la temperatura ambiente, en solución en ácido acético acuoso (7 partes de ácido acético glacial para 3 partes de agua) con calentamiento final hasta 60° durante 30 minutos. La nitrosamina se obtuvo como un aceite de color amarillo pálido (93% de rendimiento).

20

25

Ejemplo 17. A. N-(3-bencenosulfoniloxi-6-bromobencil)-N-metilhidracina.

30

Este compuesto se obtuvo por el procedimiento de la parte A del Ejemplo 10, partiendo del producto del Ejemplo 16.

274285



B. Oxalato ácido de N-(3-bencenosulfoniloxi-6-bromobencil)-N-metil-hidracinio (1+)

5 Este compuesto se obtuvo por un procedimiento similar al de la parte B del Ejemplo 10, partiendo del producto de la parte A del presente Ejemplo. Se obtuvo como cristales incoloros, a partir de 10 partes v/p. de una mezcla 10:1 de isopropanol y agua, y mostró un P.F. de 169-171°C con descomposición (49% de rendimiento).

10

Ejemplo 18. A. N-(3-hidroxibencil)-N-etilhidracina.

15 La N-(3-bencenosulfoniloxi-bencil)-N-etilhidracina, sin purificar, obtenida por el procedimiento de la parte A del Ejemplo 10, partiendo del producto del Ejemplo 14 (10 gramos, 0,032 moles), se disolvió en metanol (20 ml), añadiendosele hidroxido potásico en metanol al 17% (40 ml, 0,05 moles). La solución se calentó hasta reflujo durante 20 minutos, se enfrió, y se acidificó con cloruro de hidrogeno  
20 en etanol. Se filtró el precipitado, se evaporó el filtrado hasta sequedad, se trató el residuo con exceso de carbonato potásico anhidro, y se extrajo con cloroformo (200 ml). El sólido se separó por filtración, y el cloroformo se evaporó.

25

B. Oxalato ácido de N-(3-hidroxibencil)-N-etilhidracinio (1+)

30 El producto de la parte A de este ejemplo, se disolvió en isopropanol (15 ml) y se trató con una solución de

274285



ácido oxálico (3 gramos) en isopropanol (10 ml). El sólido que precipitó por reposo a  $-10^{\circ}$ , se recristalizó en isopropanol/agua (10:1), para dar oxalato de N-(3-hidroxibencil)-N-etilhidracinio (1+), como cristales incoloros, de P.F.

5 133-4 $\mu$  (4,5 gramos, 54%).

Ejemplo 19. A. N-(3-hidroxi-6-bromobencil)-N-metilhidracina.

10 La N-(3-bencenosulfoniloxi-6-bromobencil)-N-metilhidracina sin purificar, obtenida en la parte A del Ejemplo 17, (22,9 gramos, 0,06 moles) se disolvió en metanol (34 ml), añadiéndosele hidróxido potásico en metanol al 17% (66 ml, 0,18 moles). La solución se calentó hasta reflujo  
15 durante 20 minutos, se enfrió, y se añadió ácido acético glacial (10 ml). El precipitado se filtró, y el filtrado se evaporó hasta sequedad.

20 B. N-(3-hidroxi-6-bromobencil)-N-metilhidrazona del aldehído salicílico.

Se disolvió el producto de la parte A de este Ejemplo en etanol (50 ml) y agua (100 ml), y se añadió aldehído salicílico (6,7 ml, 0,06 moles). La mezcla se calentó sobre  
25 baño de vapor durante 30 minutos, se enfrió, y se extrajo con éter. La solución etérea se lavó con ácido clorhídrico 2 N, con agua, con carbonato sódico diluido, y con agua, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se destiló el éter, dando un residuo (10,35 gramos) de salicil hidrazona que no solidificaba.

30



13205  
C. Oxalato ácido de N-(3-hidroxi-6-bromobencil)-  
N-metilhidracinio (1+)

5 El producto de la parte B de este Ejemplo se trató con agua (150 ml) y ácido oxálico (2,78 gramos), y la mezcla se destiló por vapor hasta que el destilado dió un ensayo negativo de aldehído salicílico (6 horas). La solución acuosa residual se extrajo con éter y se evaporó hasta sequedad, proporcionando un residuo semisólido. La recristalización en isopropanol/agua (10:1) proporcionó cristales  
10 incoloros de oxalato ácido de N-(3-hidroxi-6-bromobencil)-N-metilhidracinio (1+), de P.F. 163-4<sup>o</sup> (descomposición) (5,1 gramos, 26%).

15 Ejemplo 20 N-(2-p-toluenosulfoniloxi-bencil)-metil-nitrosamina.

Se disolvió cloruro de N-(2-p-toluenosulfoniloxibencil)-metilamonio (10 gramos, 0,031 moles) en una mezcla de  
20 ácido acético glacial (50 ml) y agua (50 ml) a 35<sup>o</sup>, y se añadió nitrito sódico (2,11 gramos, 0,031 moles). La solución se agitó revolviendo, hasta que se hubo disuelto el nitrito, y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener un sólido incoloro, 8,3 gramos, de P.F. 83,5-84,5<sup>o</sup>. Por dilución de las  
25 aguas madres con agua (200 ml), se obtuvo una porción más de P.F. 82-82,5<sup>o</sup> (0,72 gramos). Rendimiento total 9 gramos (92%).

30



2742

Ejemplo 21. A. N-(2-hidroxibencil)-N-metilhidrazona del  
aldehído salicílico.

Se disolvió N-(2-p-toluenosulfoniloxibencil)-metil  
5 nitrosamina (9 gramos, 0,0285 moles) en metanol (40 ml)  
por calentamiento, y se añadió una solución de hidróxido  
potásico (6 gramos, 0,09 moles) en metanol (40 ml), mante  
niéndose la mezcla bajo nitrógeno desde el principio has-  
ta el fin. La mezcla se calentó hasta 50° durante 10 minu-  
10 tos, y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante  
2 horas. Se añadió ácido acético glacial (6 ml), se sepa-  
ró por filtración el p-toluenosulfonato de potasio preci-  
pitado, y se lavó con un poco de metanol, se añadió ácido  
acético glacial (32 ml) y agua (16 ml), y se separó el me-  
15 tanol por destilación bajo un vacío ligero. El residuo se  
calentó hasta 50° con agitación, y se añadió, en porciones,  
a lo largo de 30 minutos, polvo de zinc de calidad analí-  
tica (8 gramos, 0,123 átomo-gramo) para mantener la tempe-  
ratura a 50-55°. La agitación se continuó durante 1 hora  
20 después de terminada la adición, se filtró el zinc no reac-  
cionado, se diluyó el filtrado con agua hasta 200 ml, y se  
añadió aldehído salicílico (3,2 ml, 0,0285 moles). La mez-  
cla se calentó sobre baño de vapor durante 5 minutos, se  
enfrió, y se separó por filtración el aceite precipitado,  
25 el cual solidificó por rascado, se lavó con agua y se secó:

El rendimiento en salicilhidrazona de P.F. 91-3°,  
fue de 5,8 gramos (75% de rendimiento total).

B. N-(2-hidroxibencil)-N-metilhidracina.

30 EL producto de la parte A de este Ejemplo, se sus-

271285



pendió en una solución de ácido sulfúrico (2,4 gramos, 0,0245 moles) en agua (50 ml), y la mezcla se destiló por vapor. El aldehído salicílico estaba ausente del destilado, al cabo de una hora. El residuo se extrajo con éter (50 ml) y la fase acuosa se trató con un equivalente de solución de hidróxido bórico saturado. El precipitado se trató con CO<sub>2</sub> durante un corto tiempo, y se centrifugó para eliminar el carbonato y sulfato de bario. Por ensayo de la solución, se encontró que contenía 3,1 gramos (90%) de la hidracina libre.

C. Mandelato de N-(2-hidroxibencil)-N-metilhidracinio (1+)

Una solución acuosa de la hidracina libre (50 ml que contenían 1 gramo) se trató con ácido mandélico racémico (1,0 gramos). La solución se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo se lavó con éter para dar mandelato de N-(2-hidroxibencil)-N-metilhidracinio (1+) de P.F. 120-121<sup>o</sup>, 1,8 g. Este cristalizó como prismas incoloros en isopropanol, con un P.F. de 123-4<sup>o</sup>.

Ejemplo 22. N-(2-bencenosulfonilo-3-bromobencil)-metilnitrosamina.

Este compuesto se preparó a partir de cloruro de N-(2-bencenosulfonilo-3-bromobencil)-metilamonio, por el procedimiento del Ejemplo 16. El compuesto se obtuvo como un aceite de color amarillo pálido.



14285

Ejemplo 23. N-(3-bencenosulfoniloxi-4-bromobencil)-metil-  
nitrosamina.

5 Este compuesto se preparó a partir de cloruro de  
N-(3-bencenosulfoniloxi-4-bromobencil)-metil amonio, por  
el procedimiento del Ejemplo 16. El compuesto se obtuvo co  
mo un aceite de color amarillo pálido, que no se pudo so-  
lidificar.

10 Ejemplo 24. N-(3-bencenosulfoniloxi-bencil)-isopropil  
nitrosamina.

15 Este compuesto se preparó a partir de cloruro de  
N-(3-bencenosulfoniloxi-bencil)-isopropil amonio, por el  
procedimiento del Ejemplo 16. El compuesto se obtuvo con  
un rendimiento del 81%, como un sólido incoloro de P.F.  
64,5-65º.

20 Ejemplo 25. N-(2-p-toluenosulfoniloxi-bencil)-isopropil  
nitrosamina.

25 Este compuesto se preparó a partir de cloruro de  
N-(2-p-toluenosulfoniloxi-bencil)-isopropil amonio, por el  
procedimiento del Ejemplo 16, pero, en este caso el disol-  
vente fué ácido acético al 90%. El producto se aisló eva-  
porando la mezcla de reacción hasta aproximadamente la mi-  
tad de su volumen inicial, y vertiéndola a continuación,  
lentamente y con agitación, en agua. La nitrosamina se ob-  
tuvo con un rendimiento del 59%, y con un P.F. de 92-93,5º,  
30 después de recristalización en etanol (2 partes v/p). El

27-285



compuesto puro cristaliza en etanol en largas agujas de color crema pálido, de P.F. 93,5-94,5°.

Ejemplo 26. A. N-(2-hidroxibencil)-isopropil nitrosamina

5

Se suspendió N-(2-p-toluenosulfoniloxi-bencil)-isopropil nitrosamina (74,3 g., 0,213 moles) en metanol (150 ml), yase agitó la suspensión bajo nitrógeno, mientras se añadía lentamente una solución de hidróxido potásico (42,1 g., 0,64 moles) en metanol (280 ml). La mezcla se agitó durante una hora a la temperatura ambiente y, a continuación, se acidificó hasta pH6 con ácido acético, antes de ser evaporada en un evaporador giratorio de película. Se añadió agua al residuo y se extrajo el producto con éter. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó hasta obtener un aceite (47,5 g) que se disolvió en éter di-n-butílico caliente (60 ml). Por enfriamiento de la solución cristalizó el producto en prismas de color amarillo pálido, de P.F. 79-81°C. Se obtuvo una segunda porción de cristales por concentración de las aguas madres hasta aproximadamente 30 ml, obteniéndose así un rendimiento total de 35,02 g, (84,7%).

10

15

20

25

La N-(2-hidroxibencil)-isopropil nitrosamina cristaliza en éter di-n-butílico (5 partes v/p) en prismas de color crema muy pálido, de P.F. 79-80°.

B. N-(3-bromo-2-hidroxibencil)-metil nitrosamina.

30

Este compuesto se obtuvo por el procedimiento de la parte A de este Ejemplo, con un rendimiento total del

274285



97%, partiendo de cloruro de N-(2-bencenosulfoniloxi-3-bromobencil)-metil amonio, pero, en este caso, el producto sin purificar cristalizó al ser vertido en agua, haciendo así innecesaria una extracción con éter. El producto sin purificar tenía un P.F. de 85-90°. La N-(2-hidroxi-3-bromobencil)-metil nitrosamina pura cristaliza en éter di-n-butílico (10 partes v/p) en prismas incolores, de P.F. 108-109°.

5 )

10

C. N-(4-bromo-3-hidroxibencil)-metil nitrosamina.

Este compuesto se obtuvo por el procedimiento de la parte A de este Ejemplo, con un rendimiento total del 92% y con P.F. 132-134,5°, partiendo de N-(4-bromo-3-hidroxibencenosulfoniloxibencil)-metil nitrosamina. El compuesto puro cristalizó en éter di-n-butílico, en forma de pequeños bastoncillos (20 partes v/p), P.F. 134,5-135,5°.

15

D. N-(3-hidroxibencil)-ciclopropil nitrosamina.

Este compuesto se obtuvo por el procedimiento de la parte A de este Ejemplo, a partir de N-(3-hidroxibencenosulfoniloxibencil)-ciclopropil nitrosamina. El producto sin purificar se aisló como un aceite, con un rendimiento total del 85%. No se pudo inducir a cristalizar la nitrosamina.

20

25

Ejemplo 27. A. N'-(2-hidroxibencil)-N'-isopropil hidrazona del aldehído salicílico.

30



Se disolvió N-(2-hidroxibencil)-isopropil nitrosamina (33,5 gramos, 0,173 moles) en ácido acético (150 ml.), y se añadió agua (50 ml) a la solución. A la solución agitada a 50°, se añadió, en pequeñas porciones, durante 15 minutos, polvo de zinc de calidad analítica (45,05 gramos, 0,69 átomo-gramo). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más a 50° y, a continuación, se filtró. La torta de filtración se suspendió en agua (50 ml) y se volvió a filtrar.

Se reunieron los dos filtrados, y se les añadió aldehído salicílico (20,4 gramos, 0,167 moles) y, después de dejar en reposo la mezcla durante 15 minutos, se añadió agua (aprox. 200 ml), lentamente y con agitación. Los 41,37 gramos de producto, (84,3%), de P.F. 130-132,5°, se recrystalizaron en tolueno caliente (125 ml).

Se obtuvieron 39,1 gramos (79,7%) de la hidrazona de P.F. 132-134°.

El compuesto puro cristaliza en éter di-n-butílico (10 partes v/p) en prismas incoloros, de P.F. 133-134°C.

B. N'-(3-bromo-2-hidroxibencil)-N'-metil hidrazona del aldehído salicílico.

Este compuesto se obtuvo por el procedimiento de la parte A de este Ejemplo, a partir de N-(3-bromo-2-hidroxibencil)-metil nitrosamina, con un rendimiento del 62%. y P.F. 124,5-126,5°, después de recrystalizar el producto sin purificar en etanol (10 partes v/p).

El compuesto puro cristaliza en etanol, en prismas de P.F. 129-130°.



1207  
76 Ad

C. N'-(4-bromo-3-hidroxibencil)-N'-metilhidrazona del aldehído salicílico.

5 Este compuesto se obtuvo por el procedimiento de la parte A de este Ejemplo, a partir de N-(4-bromo-3-hidroxibencil)-metil nitrosamina, con un rendimiento del 78%, y P.F. 123,5-125° después de recristalizar el producto crudo en etanol.

10 D. N'-(3-hidroxibencil)-N'-ciclopropilhidrazona del aldehído salicílico.

15 Este compuesto se obtuvo por el procedimiento de la parte A de este Ejemplo, a partir de N-(3-hidroxibencil)-metil nitrosamina, con rendimiento del 55,4% y P.F. 135-138° después de recristalizar el producto sin purificar en éter di-n-butílico (aproximadamente 8 partes v/p).

20 La hidrazona pura cristaliza en el disolvente anterior, en forma de prismas de color amarillo muy pálido, de P.F. 139-140,5°.

Ejemplo 28. N-(3-bencenosulfoniloxibencil)-ciclopropil nitrosamina.

25 Este compuesto se preparó a partir de N-(3-bencenosulfoniloxibencil)-ciclopropilamina, por el procedimiento del Ejemplo 16. Se aisló como un aceite de color ámbar pálido, y no se pudo inducir a solidificar.

30 Ejemplo 29. N'-(3-hidroxibencil)-N'-isopropil hidrazona del aldehído salicílico.



Una solución en metanol de N-(3-hidroxibencil)-isopropil nitrosamina, obtenida por el procedimiento de la Parte A del Ejemplo 26, partiendo de N-(3-bencenosulfoniloxibencil)-isopropil nitrosamina, se acidificó con ácido acético y, a continuación, se redujo con zinc por el procedimiento descrito en la parte A del Ejemplo 27. El producto se obtuvo con un rendimiento total del 65%. La recristalización en tolueno (1,5 partes v/p) proporcionó pequeños prismas de P.F. 116-7º.

10

Ejemplo 30. N-(3-bromo-4-hidroxibencil)-metil nitrosamina

Una solución de cloruro de N-(3-bromo-4-hidroxibencil)-metil-amonio (2 gramos, 0,008 moles) en agua (25 ml) que contenía ácido acético glacial (0,5 ml), se trató con nitrito sódico (0,55 gramos, 0,008 moles). Después de reposo a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se separó el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó.

15

La recristalización en éter di-n-butílico (10 partes v/p) proporcionó el producto en forma de prismas amarillos de P.F. 139,5-140,5º, con un rendimiento del 77%.

20

Ejemplo 31. N'-(3-bromo-4-hidroxibencil)-N'-metil hidrazona del aldehído salicílico.

Este compuesto se obtuvo por el procedimiento del Ejemplo 27, parte A, partiendo de N-(3-bromo-4-hidroxibencil)-metil nitrosamina, con un rendimiento del 81%, en forma de prismas de P.F. 184,5-185,5º después de recristalización del producto crudo en tolueno (10 partes v/p).

25

30



434255 -6A

Ejemplo 32. Fosfato primario de N'-(3-hidroxi-bencil)-N'-isopropilhidracinio (1+)

5 Se suspendió N'-(3-hidroxi-bencil)-N'-isopropilhidra  
zona del aldehído salicílico (5,42 gramos, 0,019 moles) en  
ácido sulfúrico N (28 ml) y se sometió la mezcla a destila  
ción con vapor, hasta que no se pudo detectar aldehído sa  
licílico en el destilado con vapor. La solución se trató  
con ácido o-fosfórico del 88% (2,12 gramos, 0,019 moles)  
10 y, a continuación, con carbonato potásico (2,62 gramos,  
0,019 moles), y, a continuación, con carbón activo. La so  
lución se filtró, y se evaporó hasta sequedad en un evapo  
rador de película rotatorio conectado a la trompa de agua.  
Para eliminar las trazas de agua, se trató el residuo por  
15 dos veces con isopropanol (2 x 50 ml) y se evaporó hasta  
sequedad en el evaporador de película. Seguidamente, se ex  
trajo el residuo con metanol hirviente (100 ml) y se eli  
minó el sulfato potásico por filtración. Por evaporación  
de la solución en metanol hasta sequedad, se obtuvo en for  
20 ma sólida, fosfato primario de N'-(3-hidroxi-bencil)-N'-iso  
propilhidracinio (2,36 gramos, 44,7%) de P.F. 173-175°. Se  
purificó por disolución en isopropanol acuoso al 75% y ce  
liente (15 ml), por filtración de la solución y por adición  
de isopropanol (15 ml) al filtrado, obteniéndose 2,19 gra  
25 mos (41,4%) de P.F. 176-178°.

La sal pura se separa en isopropanol al 75% calien  
te, en forma de prismas de P.F. 177-178°C.

Ejemplo 33. Fosfato primario de N'-(2-hidroxi-bencil)-N'-isopropilhidracinio (1+)

30

274285



Este compuesto se preparó por el procedimiento del  
Ejemplo 32, a partir de N'-(2-hidroxibencil)-N'-isopropil  
hidrazona del aldehído salicílico. El residuo procedente  
del extracto en metanol, no cristaliza hasta que no se di-  
5 suelve en una mezcla caliente de etanol e isopropanol (apro-  
ximadamente 10 partes v/p, 1:1), cristalizando entonces muy  
lentamente, con un rendimiento del 40,5% y un P.F. 155-160°.

El fosfato de hidracinio puede ser purificado por  
disolución en metanol caliente (5 partes v/p) y añadiendo  
10 isopropanol (5 partes v/p) a la solución filtrada. Prismas  
incolores, de P.F. 164,5-165,5°.

Ejemplo 34. Oxalato de di(N'-3-hidroxibencil)-N'-ciclopro-  
15 pil hidracinio (1+)

Este compuesto se preparó por el procedimiento del  
Ejemplo 32, a partir de N'-(3-hidroxibencil)-N'-ciclopro-  
pil hidrazona del aldehído salicílico, pero sustituyendo la  
cantidad teórica de ácido oxálico, por ácido fosfórico. El  
20 rendimiento en producto de P.F. 174-174,5° con descomposi-  
ción, fué del 51% después de recrystalizar la sal cruda, en  
10 partes v/p de isopropanol acuoso al 60%. El compuesto pu-  
ro cristaliza en metanol (20 partes v/p) en rombos incolo-  
ros de P.F. 174,5-175° con descomposición.

25

Ejemplo 35. Fosfato primario de N'-(3-bromo-2-hidroxiben-  
cil)-N'-metil-hidracinio (1+).

Este compuesto se preparó por el procedimiento del  
30 Ejemplo 32, a partir de N'-(3-bromo-2-hidroxibencil)-N'-

274285



5 metil hidrazona del aldehído salicílico, con excepción de que se eliminaron los iones sulfato de la solución, después de la destilación con vapor, añadiendo la cantidad teórica de solución de hidróxido de bario, y separando el sulfato bórico precipitado, en una centrífuga. Seguidamente, se añadió ácido fosfórico a la solución, y se aisló el fosfato de hidracinio por evaporación de la solución hasta sequedad purificándose, a continuación, como se describe en el Ejemplo 32. 43% de rendimiento, P.F. 185-186°.

10 La sal pura cristaliza en isopropanol acuoso, en forma de laminillas de P.F. 191-192°.

Ejemplo 36. Fosfato primario de N'-(4-bromo-3-hidroxibencil)-N'-metil-hidracinio (1+).

15

Este compuesto se preparó por el procedimiento del Ejemplo 35, partiendo de N'-(4-bromo-3-hidroxibencil)-N'-metil hidrazona del aldehído salicílico, con un rendimiento del 76%. Se obtuvo como láminas incoloras, de P.F. 176-7° después de recristalización en metanol.

20

Ejemplo 37. Cloruro de N'-(3-bromo-4-hidroxibencil)-N'-metil hidracinio (1+)

25

Este compuesto se preparó por el procedimiento del Ejemplo 32, a partir de N'-(3-bromo-4-hidroxibencil)-N'-metil hidrazona del aldehído salicílico, con excepción de que la solución de sulfato sin purificar resultante de la destilación con vapor, se trató con exceso de solución de carbonato sódico para precipitar la hidracina libre como un

30



285  
6

sólido gomoso. Este se disolvió en etanol, se añadió un ligero exceso de HCl en etanol, se calentó la solución hasta ebullición, y se trató con coadyuvantes de filtración Super cell y carbón activo, se filtró en caliente, se enfrió, y se diluyó con éter. La sal cristalina así obtenida, se re-  
5 cristalizó en etanol (10 partes v/p) para dar prismas incoloros de P.F. 182-182,5°, con un rendimiento del 35%.

10 Las siguientes preparaciones describen como preparar los materiales de partida para algunos de los Ejemplos anteriores.

Preparación 1.

15 El cloruro de N-(3-bromo-6-hidroxibencil)-metilammonio necesario para el Ejemplo 7, se preparó como sigue:

A. 6-bromo-N-metil-3,4-dihidro-1,3,2-benzoxacina.

20 Preparada a partir de p-bromo-fenol, 25-30% de metilamina acuosa y 37-41% de formaldehído acuoso, por el método descrito por W.J. Burke & C. Wayne Stephens. J.Am.C.S. 74, 1518. Rendimiento 36,5 en prismas incoloros de P.F. 86-7°C.

B. Cloruro de N-(3-bromo-6-hidroxibencil)-metilamonio.

25 Preparado por reflujo de 6-bromo-N-metil-3,4 dihidro-1,3,2-benzoxacina con ácido clorhídrico concentrado en etanol, según el método descrito por W.J. Burke & C. Wayne Stephens. J.Am.C.S. 74, 1518. Rendimiento 78%, P.F. 174-5°C,  
30 cubos incoloros.



74285

Preparación 2.

5

El cloruro de N-(3-bencenosulfoniloxi-6-clorobencil)-metilamonio necesario para el Ejemplo 9, se preparó como sigue:

A. Bromuro de 3-bencenosulfoniloxi-6-clorobencilo

10

Se disolvió 3-bencenosulfoniloxi-6-clorotolueno (133 gramos, 0,471 moles) en tetracloruro de carbono hirviente (650 ml) y se calentó la solución bajo reflujo, mientras se añadía bromo (75,5 gramos, 0,472 moles), gota a gota, a una velocidad tal que no persistiera un color permanente en la mezcla de reacción. La bromación se catalizó por irradiación de la solución con una lámpara de filamento de tungsteno de 500 vatios, de vidrio no deslustrado.

15

El disolvente se eliminó bajo presión reducida, para obtener un líquido viscoso que cristalizó por reposo, en cantidad de 175 gramos (rendimiento teórico 171 gramos). El producto sin purificar se utilizó para la siguiente etapa; pero el compuesto puede ser recristalizado en etanol (3 partes v/p), en el cual se separa como agujas incoloras de P.F. 60,5-61,5°.

20

25

B. Cloruro de N-(3-bencenosulfoniloxi-6-clorobencil)-metil-amonio.

30

Se añadió, lentamente y con agitación, bromuro de 3-bencenosulfoniloxi-6-clorobencil (18,07 gramos, 0,05 moles), a una solución enfriada (0°) de metilamina en benceno

74285



5 (84,5 ml de solución al 7,33%, 0,2 moles). La mezcla de reac-  
ción se dejó en reposo durante 2 horas a 0°, y se dejó ca-  
lentar hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml)  
y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo una  
vez con éter, y el extracto etéreo se añadió a la solución  
10 en benceno que, a continuación, se lavó una vez con agua y  
se secó sobre sulfato magnésico. Evaporando la solución ba-  
jo presión reducida, se obtuvo un aceite (14,2 gramos) que  
se convirtió en cloruro de N-(3-bencenosulfoniloxi-6-cloro-  
bencil)-etil-amonio, disolviéndolo en una mezcla de éter  
y etanol (20 ml, 1:1), y añadiendo un ligero exceso de solu-  
ción de cloruro de hidrógeno en etanol 5,6N. La sal (8,1 gra-  
mos, 46,5%) se obtuvo como cristales incoloros de P.F. 212-  
215°.

15 El compuesto se puede purificar por recristalización  
en etanol, en el cual se separa como laminillas de P.F. 214,5-  
216°.

### 20 Preparación 3.

El cloruro de N-(3-bencenosulfoniloxi-6-clorobencil)-  
etil-amonio necesario para el Ejemplo 12, se preparó como  
se describe en la parte B de la Preparación 2, utilizando  
etilamina en lugar de metilamina. Se obtuvo con un 51% de  
25 rendimiento, y un P.F. de 142-143°C. Se recristalizó en iso-  
propanol, en forma de cristales incoloros de P.F. 146-147,5°.

### Preparación 4.

30 El cloruro de N-(3-bencenosulfoniloxibencil)-etil-



214285

amonio necesario para el Ejemplo 14, se preparó como sigue:

A. Bromuro de 3-bencenosulfoniloxi-bencilo.

5 Este compuesto se preparó por el procedimiento de la parte A de la Preparación 2, a partir de 3-bencenosulfoniloxitolueno. Cristalizó en metanol, en prismas incoloros (1,5 partes v/p, P.F. 64-66°). (60% de rendimiento)

10 B. Cloruro de N-(3-bencenosulfoniloxi-bencil)-etilamonio.

15 Este compuesto se preparó por el procedimiento de la parte B de la Preparación 2, a partir del producto de la parte A de la presente Preparación.

Se obtuvo como cristales incoloros, con un 57% de rendimiento, y un P.F. de 152-3° después de recristalización en etanol.

20 Preparación 5.

El cloruro de N-(3-bencenosulfoniloxi-6-bromobencil)-metilamonio necesario para el Ejemplo 17, se preparó como sigue:

25

A. Bromuro de 3-Bencenosulfoniloxi-6-bromobencilo

30 Este compuesto se preparó por el procedimiento de la parte A de la Preparación 2, a partir de 3-bencenosulfoniloxi-6-bromotolueno. Cristaliza en etanol, en prismas in

274285



coloros (3 partes v/p), P.F. 89-90° (68% de rendimiento).

B. Cloruro de N-(3-bencenosulfoniloxi-6-bromoben-  
cil)-metilamonio.

5

Este compuesto se preparó por el procedimiento de la parte B de la Preparación 2, a partir del producto de la parte A de la presente Preparación. Se obtuvo como cristales incoloros, con un rendimiento del 76%, y un P.F. de 195-200° después de recristalización en etanol.

10

Preparación 6.

El cloruro de N-(2-p-toluenosulfoniloxi-bencil)-metilamonio necesario para el Ejemplo 20, se preparó como sigue:

15

A. 2-p-toluenosulfoniloxi-bencilideno-N-metilamina

Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (50 gramos, 0,26 moles), en proporciones y a lo largo de 10 minutos, a una solución agitada de aldehído salicíco (30,5 gramos, 0,25 moles) en piridina (100 ml), manteniéndose la temperatura a 0°-5° por medio de un baño de enfriamiento. La solución se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas, y se vertió en agua (750 ml). El aceite precipitado que se solidificó por rascado, se preparó por filtración, se lavó por completo con agua, y se suspendió en etanol (50 ml) la torta húmeda. Se añadió solución de metilamina en etanol al 33% (37,5 ml, 0,4 moles) y se agitó la mezcla, revolvién-

25

30

274285



do, hasta que se hubo disuelto el sólido. Después de reposo durante 1 hora a la temperatura ambiente, se diluyó con agua la solución (100 ml) y se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con un poco de isopropanol, y se  
5 recristalizó en isopropanol (75 ml), para dar el producto en forma de prismas incoloros, P.F. 88-88,5°. Rendimiento 58,7 gramos (31,5%),

10 B. Cloruro de N-(2-p-toluenosulfoniloxi-bencil)-metil-amonio.

En un autoclave de 1 litro de capacidad, agitada por sacudidas, se colocaron 2-p-toluenosulfoniloxi-bencilideno-N-metilina (224 gramos, 0,775 moles), platino al  
15 5% sobre carbón (10 gramos) y etanol (400 ml), y se llenó el aparato con hidrógeno a presión de 80 atmósferas. Después de 12 horas a 70°, la presión había descendido hasta 35 atmósferas (temperatura ambiente). La solución parda resultante se separó por filtración del catalizador, y se  
20 añadió HCl en etanol (100 ml.  $\approx$  30 gramos HCl). El precipitado incoloro se separó por filtración y se recristalizó en etanol, para dar el producto en forma de agujas incoloras de P.F. 194-5°. Rendimiento 142 gramos (56%).

25 Preparación 7.

A. 2-(p-toluenosulfoniloxi-bencilideno)-N-isopropilina.

Se trató aldehído salicílico (73 gramos, 0,6 moles)  
30 en piridina (270 ml), con cloruro de p-toluenosulfonilo



204235



El compuesto puro cristaliza en etanol, en prismas incoloros de P.F. 189,5-190,5º.

Preparación 8.

5           A. Bromuro de 2-bencenosulfoniloxi-3-bromobencilo.

Este compuesto se preparó a partir de 2-bencenosulfoniloxi-3-bromo-tolueno por el procedimiento de la parte A de la Preparación 2. Se obtuvo con un rendimiento del 66% y un P.F. de 114-116º, después de recristalización en una mezcla 1:4 de cloroformo y éter de petróleo (60-80º). El compuesto cristaliza en agujas incoloras de P.F. 117-118º, en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (60-80º).

15           B. Cloruro de N-(2-bencenosulfoniloxi-3-bromobencil-metil-amonio.

Este compuesto se preparó a partir de 2-bencenosulfonil-3-bromobencilo, con un rendimiento del 70% y un P.F. de 167-169º, por el procedimiento de la parte B de la Preparación 2. Cristalizó en isopropanol (12 partes v/p), en cristales incoloros de P.F. 173-174º.

Preparación 9.

25           A. Bromuro de 3-bencenosulfoniloxi-4-bromobencilo

Este compuesto se preparó a partir del 3-bencenosulfoniloxi-4-bromo-tolueno por el procedimiento de la parte A de la Preparación 2, pero no se pudo obtener sólido.

30

274285



B. Cloruro de N-(3-bencenosulfoniloxi-4-bromobencil)-metil-amonio.

Este compuesto se preparó a partir del producto sin purificar de la parte A de esta Preparación, con un rendimiento del 45% y un P.F. de 184-62 por el procedimiento de la parte B de la Preparación 2. Cristalizó en etanol (10 partes v/p), en agujas incoloras de P.F. 185-62.

10 Preparación 10.

A. Cloruro de N-(3-bromo-4-hidroxibencil)-metilamonio

Se añadió solución de metilamina en etanol al 33% (9,4 ml, 0,1 moles) a una suspensión de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído (10,05 gramos, 0,05 moles) en etanol (40 ml), se calentó brevemente la solución resultante, se enfrió y se añadió a una suspensión de platino prerreducido (procedente de 100 mg de PtO<sub>2</sub>) en etanol (10 ml). La solución se redujo a la temperatura y presión ambiente, siendo completa la absorción de hidrógeno al cabo de 1 y 1/4 horas.

El catalizador se filtró, se añadió HCl en etanol (11 ml  $\approx$  3,3 gramos de HCl), se evaporó hasta sequedad el filtrado, y la goma resultante se trituró con éter, proporcionando un sólido incoloro de P.F. 185-92.

La recristalización en etanol (8 partes v/p) proporcionó el producto en forma de prismas incoloros de P.F. 200-12, con un rendimiento del 56%.

30 Preparación 11.

274205

Cloruro de N-(3-bencenosulfoniloxibencil)-isopropilamonio.

5 Este compuesto se preparó a partir de bromuro de 3-bencenosulfoniloxibencilo e isopropilamina, con un rendimiento del 85%, y un P.F. de 180-2º, por el procedimiento de la parte B de la Preparación 2. Cristalizó en etanol, en cristales incoloros de P.F. 183,5-184,5º.

10. Preparación 12.

Cloruro de N-(3-bencenosulfoniloxibencil)-ciclopropilamonio.

15 Este compuesto se preparó a partir de bromuro de 3-bencenosulfoniloxibencilo y ciclopropilamina, con un rendimiento del 81% y un P.F. de 151-153º por el procedimiento de la parte B de la Preparación 2. Cristalizó en isopropanol (5 partes v/p), en pequeños bastoncillos incoloros de P.F. 156-157º.

20 Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña, el 4 de Febrero de 1961, bajo el Nº 4285/61, el 1 de Junio de 1961, bajo el Nº 19835/61 y el 29 de Diciembre de 1961, bajo el Nº 46610/61, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad  
25 Industrial.

N O T A

30 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención

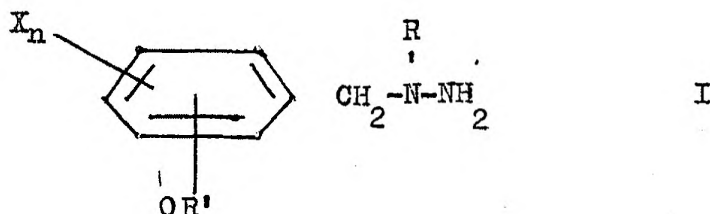
274285



en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1ª.- Un procedimiento para producir un derivado de hidrazina de la fórmula general

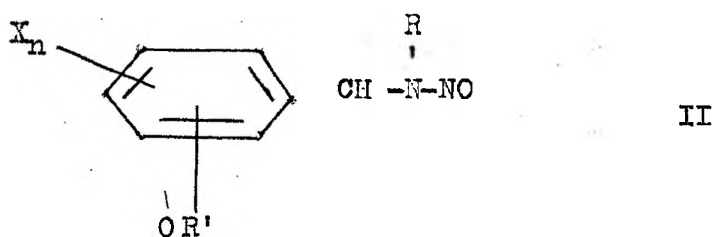
5



10

donde X representa un átomo de halógeno, n representa 0, 1, 2 ó 3, R representa un grupo alcohol inferior, y R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, que comprende reducir una N-nitrosoamina de la fórmula general

15



20

donde X, n, R y R' tienen los significados antes dados.

25

2ª.- Un procedimiento según el punto 1ª, caracterizado porque la reducción se efectúa con cinc en presencia de ácido acético.

3ª.- Un procedimiento según los puntos 1ª o 2ª, caracterizado porque la N-nitrosoamina que se reduce es N-(3-hidroxibencil) metilnitrosoamina.

30

4ª.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1ª a 3ª, caracterizado porque la hidrazina se aísla en

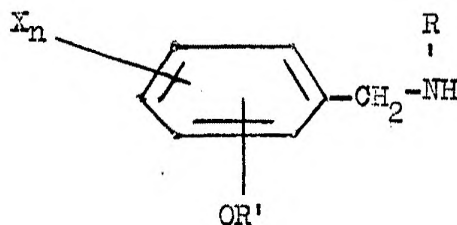
28-405



forma de una hidrazona formada a partir de un aldehído volátil en vapor y luego se regenera sometiendo la hidrazona a la acción de ácido acuoso a temperatura elevada y retirando el aldehído así formado por destilación en vapor.

5                    52.- Un procedimiento para hacer una nitrosoamina de la fórmula general II dada en el punto 12, caracterizada por que una amina secundaria de la fórmula general

10



15                    donde K, n, R y R' tienen los significados dados en el punto 12, se hace reaccionar con ácido nitroso o con un nitrito de alcohol inferior en presencia de ácido.

62.- Un procedimiento para producir un derivado de hidrazina.

20                    Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

16 ABR. 1962

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzabera  
For Poder.