



281270

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

a favor de:

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-ARIL-AMINO-1,3-DIAZACICLOALQUENOS SUBSTITUIDOS".

Memoria descriptiva

Para la obtención de 2-amino-1,3-diazacicloalqueno substituidos han sido propuestos ya distintos procedimientos: para ello, se partía de adecuados 1,3-diazacicloalquenos substituidos, en los cuales se introducía el resto básico, o se condensaba alquilendiamina con derivados de ácido carbámico. Por la Patente U.S.A.

5

2 899 426 se sabe que se obtiene 1,3-diazacicloalqueno si se calientan sales de isotiuronio en disolventes polares que contienen grupos hidroxílicos, como agua o alcoholes inferiores, con etilen-



281270

10 diaminas y respectivamente propilendiaminas, a temperaturas de 20
a 140° C, y preferiblemente de 60 a 80° C. Las condiciones suaves
tienen en cuenta la facilidad de descomposición de las materias
primas. El tiempo de reacción que se indica es de 15 minutos a 24
horas; sin embargo, en ninguno de los ejemplos la duración de la
reacción es inferior a 8 horas.

15 La repetición de los Ejemplos demostró que dichos largos tiempos
de reacción son necesarios para conseguir buenos rendimientos.
Como medida del progreso de la transformación se interpretó aquí
la cantidad del mercaptano disociado. La repetición del Ejemplo II
de la Patente mencionada reveló que sólo después de 16 horas esta-
20 ba transformado el 99% de los componentes de la reacción; después
de la preparación, el rendimiento de yodhidrato de imidazolina era
del 60% de la teoría. Por consiguiente, el procedimiento conocido
es inadecuado para una ejecución de la reacción en escala indus-
trial.

25 Por consiguiente, la invención se proponía encontrar un pro-
cedimiento que, con un tiempo de reacción considerablemente más
corto que el de los procedimientos conocidos, condujera a la ob-
tención de buenos rendimientos en el producto final deseado.

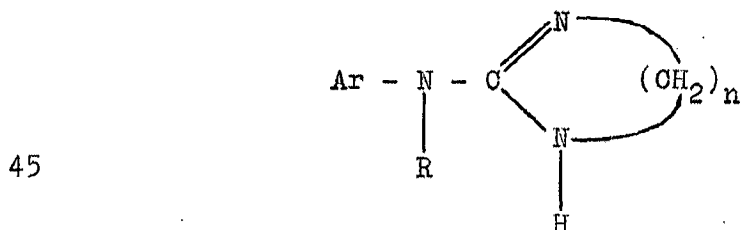
Ahora bien, se hizo la sorprendente comprobación de que se
30 obtienen con muy buenos rendimientos 2-arilamino-1,3-diazacicloal-
quenos substituídos si, sin empleo de disolvente, se calientan
los componentes de la reacción a temperaturas de 100-200° C. La
transformación se verifica en la mayoría de los casos en un pla-
zo de pocos minutos. A título de comparación, la disociación de
35 mercaptano, por ejemplo en la transformación de yodhidrato de N-
1-naftil-S-metilisotiuronio con etilendiamina, se había verifica-
do ya en un 90% a los 15 minutos, y la preparación produjo un 65%

281270

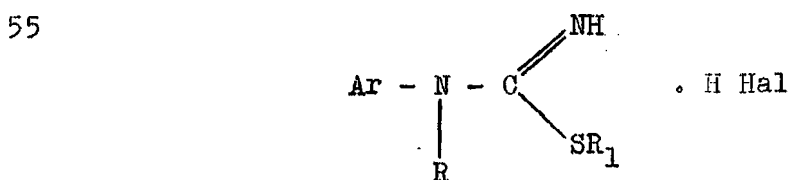


de la teoría de 2-(1'-naftilamino)-1,3-diazacicloalqueno-2.

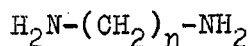
40 Por consiguiente, el objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de 2-arilamino-1,3-diazacicloalquenos de la fórmula general.



50 - donde Ar representa un resto aromático, que puede eventualmente tener uno o varios substituyentes, R representa hidrógeno o alquilo inferior, y $-(\text{CH}_2)_n-$ representa una cadena de alquileno recta o ramificada con 2 a 3 átomos de carbono - así como de sus sales ácidas de adición fisiológicamente tolerable, que consiste en calentarse sin empleo de disolvente, durante 10 - 120 minutos, a una temperatura de 100 - 200° C, y preferiblemente de 140 - 180° C, una sal de isotiuronio de la fórmula general



60 donde Ar tiene el significado anteriormente indicado, R_1 representa un alquilo inferior y Hal representa cloro, bromo o yodo, con una alquilendiamina de la fórmula general



65 donde $-(\text{CH}_2)_n-$ tiene el significado indicado anteriormente, y se transforma eventualmente, de manera corriente, la base obtenida en sus sales ácidas de adición.

En detalle, se procede calentando una sal de isotiuronio con la cantidad equivalente o con un pequeño exceso de una alquilendia



281270

mina, durante 10 - 120 minutos, removiendo y con reflujo, a una temperatura de 100 - 200° C, y preferiblemente de 140 - 180° C. Tanto la duración como la temperatura de la reacción dependen esencialmente de la sal de isotiuronio empleada. Una vez concluido el desarrollo de mercaptano, se purifica de manera corriente la mezcla de reacción enfriada.

El procedimiento de la invención es adecuado en general para la obtención de 2-arilamino-1,3-diazacicloalqueno substituídos en el resto de arilo y/o en el nitrógeno. Además, se hizo la sorprendente comprobación de que, por el procedimiento reivindicado, pueden también obtenerse 2-fenilamino-1,3-diazacicloalquenos disubstituídos en posición 2 y 6 en el anillo del fenilo, que por los métodos hasta aquí conocidos no podían ser obtenidos. Por ejemplo, se hizo hervir en alcohol amílico durante 15 horas, con reflujo, yodhidrato de 2,6-dietilfenil-S-metiltiuronio con etilendiamina, según la Patente U.S.A. 2 899 426, sin poder obtener rendimiento alguno en base de imidazolina. Sin embargo, si se calentaba durante 2 horas hasta aprox. 170° C los componentes de la reacción, se obtenía después de la preparación el 2-(2',6'-dietilfenil)-amino-1,3-diazacicloalqueno, con un rendimiento equivalente al 50% de la teoría.

Los compuestos obtenidos según la invención pueden ser transformados de manera corriente en sus sales ácidas de adición fisiológicamente tolerables. Como ácidos, son de considerar para ello tanto ácidos inorgánicos, como por ejemplo ácidos hidrohalogénicos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, como también ácidos orgánicos, como por ejemplo ácido tartárico, ácido acético, etc.

Los 2-arilamino-1,3-diazacicloalquenos según la invención, especialmente los compuestos substituídos en posición 2 y 6 por cloro y/o metilo y/o etilo, así como sus sales ácidas de adición, po-



281270

seen valiosas propiedades vasoconstrictoras y piloerectoras, que permiten su empleo en medicamentos contra los resfriados o en productos para el afeitado.

100 Los ejemplos siguientes tienen que explicar más detalladamente el procedimiento, sin por otra parte limitarlo.

Ejemplo 1

2-(naftilamino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

105 Se calienta con un pequeño exceso de etilendiamina durante aproxim. 1 hora, removiendo, a 130 - 150° C, el yodhidrato de isotiuronio sintetizado en metanol absoluto, partiendo de 18 g de alfa-naftiltiourea (véase Houben-Weyl, tomo 9, página 887) y 10 ml de yoduro de metilo. Se desprende mercaptano. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción cristaliza al ser tratada con éter. Se recristaliza varias veces en metanol-éter con empleo de carbón animal. El rendimiento en yodhidrato de 2-(naftilamino)-1,3-diazaciclopenteno equivale al 65% de la teoría. La base liberada de la solución acuosa del yodhidrato con solución de sosa cáustica diluida funde a 150° C. Clorhidrato: se disuelve la base en metanol absoluto y se regula con ácido clorhídrico etérico sobre un valor 110 ácido de pH. Previo tratamiento con carbón, se adiciona con éter seco hasta que empieza la cristalización. El clorhidrato funde a 115 222 - 223° C.

Ejemplo 2

2-(2',6'-diétilanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

120 Se calientan durante varias horas con reflujo, en 50 ml de metanol, 37,5 g de la tiourea obtenida de manera conocida partiendo de 2,6-dietilanilina y rodanuro de amonio (p.f. = 162 - 164° C), juntamente con 29,4 g de bromuro de etilo. A continuación, se destila en vacío el disolvente y se calienta removiendo, durante 1 125 a 2 horas, a 150 - 170° C el bromhidrato de isotiuronio que que-



281270

da como residuo con un pequeño exceso de etilendiamina (120%). Se desprende etilmercaptano. Después del enfriamiento, se disuelve la mezcla de reacción en agua, se filtra el residuo oleoso, se purifica el producto de filtración a través del carbón y se alcaliniza con NaOH 2n. La base precipita entonces y es filtrada por aspiración y lavada bien con agua helada. Rendimiento: 50% de la teoría, de p.f. 155 - 157 \pm C; el clorhidrato revela un punto de fusión de 209 \pm C.

Ejemplo 3

135 2-(2'-cloro-6'-metilanilino)-1,3-diazaciclohexeno-(2)

Se calientan durante aprox. 5 horas a 95 \pm C 42,5 g de 3-cloro-2-amino-toluol (0,3 mol) juntamente con 45,6 g de rodanuro de amonio (0,6 mol) en 210 ml de agua y 45 ml de ácido clorhídrico al 32%. La tiourea substituída aislada después del enfriamiento (p.f. = 170 a 173 \pm C) es calentada durante 1 1/2 horas con reflujo con 36 de yoduro de metilo en 50 ml de metanol. Luego se destila en vacío el disolvente y se calienta el yodhidrato de isotiuronio que queda como residuo (rendimiento 83 g, p.f. = 163 - 165 \pm C) con un pequeño exceso de propilendiamina-1,3-, durante aprox. 2 horas, removiendo, a 120 - 150 \pm C. Se desprende mercaptano. Previo enfriamiento, se cristaliza el residuo con acetona y se filtra por aspiración. Después de disolver en agua caliente y purificar la solución haciéndola pasar por carbón, se alcaliniza con NaOH 5n, precipitando la base de tetrahidropirimidina en forma de aceite que, sin embargo, cristaliza después de 1 a 2 horas. Después de filtrar por aspiración y lavar con poca agua helada, el rendimiento es de 10,2 g. de la base: p.f. = 133 - 135 \pm C. Se obtiene de la base el clorhidrato de la manera corriente que, después de una doble recristalización en metanol/éter, con empleo de carbón animal, funde a 234 - 238 \pm C.



281270

Ejemplo 4

2-(2',6'-dietil-anilino)-4-metil-1,3-diazaciclopenteno-(2)

Se calientan removiendo durante 1 - 2 horas, a 130 - 160° C, 0,2 mol del yodhidrato de isotiuronio sintetizado según el Ejemplo 2 partiendo de 2,6-dietil-anilina, juntamente con un pequeño exceso de propilendiamina-(1,2). Después del enfriamiento, se adiciona con agua la mezcla de reacción, se filtra y se alcaliniza con NaOH 5n, separándose la base en forma oleosa. Para su purificación, se disuelve el ácido clorhídrico y se vuelve a disolver y precipitar con solución de sosa cáustica con empleo de carbón animal. El clorhidrato de la base cristalino, obtenido como de costumbre, es fuertemente higroscópico.

Ejemplo 5

2-(2'-metil-N-etil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

Se calientan durante aprox. 8 horas, a 95° C, 71 g de N-etil-o-toluidina juntamente con 80 g de rodanuro de amonio en 370 ml de agua, con 80 ml de ácido clorhídrico al 32%. La tiourea aislada después del enfriamiento es calentada durante 2 horas, con reflujo, con 68 g de yoduro de metilo en 50 ml de metanol absoluto. A continuación, se destila el disolvente en vacío y se calienta removiendo durante aprox. 1 hora a 120 - 150° C el yodhidrato de isotiuronio que queda como residuo (oleoso) con un pequeño exceso de etilendiamina. Se desprende metilmercaptano. Después del enfriamiento, se absorbe en H₂O y se alcaliniza con NaOH 5n, separándose la base en forma oleosa. Para su purificación, se disuelve en ácido clorhídrico y se vuelve a precipitar con solución de sosa cáustica y con empleo de carbón. El clorhidrato de la base es higroscópico.

Ejemplo 6

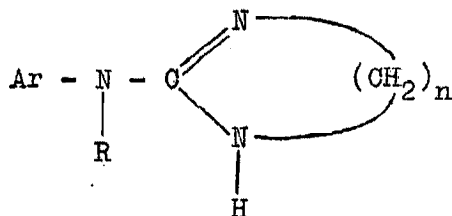
2-(2,6-diclorofenil)-amino-1,3-diazaciclopenteno-(2)



281270

190 Se calientan en 150 ml de metanol, durante 2 1/2 horas, con re-
flujo, 16,0 g de la tiourea (p.f. 149g) obtenida de manera conocida
partiendo de 2,6-dicloroanilina (obtenida según la prescripción de
Org. Synth. III, 262-63) y rodanuro de amonio, juntamente con 16 g
de yoduro de metilo. Se destila en vacío el disolvente y se calien-
ta el yodhidrato de isotiuronio que queda como residuo (22 g de p.
f. 170g) con un pequeño exceso de etilendiamina (120g) removiendo
durante aprox. 1 hora a 130 - 150g. Se desprende mercaptano. A con-
195 tinuación se absorbe en ácido acético caliente diluido la mezcla de
reacción y se alcaliniza con NaOH 2n la solución obtenida. Se filtra
por aspiración la base que entonces precipita, se lava con agua y se
seca. Rendimiento: 4,0 g de p.f. 130g; clorhidrato: p.f. 305g.

Se obtuvieron además los compuestos siguientes de la fórmula ge-
neral



281270



200

205

210

215

Ejem plo Nr.	Ar	R	$-(CH_2)_n-$	Base P.f. °C	Clorhi- drato P.f. °C	Obtenido según el Ejemplo
7		H	$-CH_2-CH_2-$	156-157,5	117-121	1,2
8		H	$-CH_2-CH_2-$	125	158-160	1,2
9		H	$-CH_2-CH_2-$	106	146	1,2
10		H	$-CH_2-CH_2-$	135-136	157-159	1,2
11		H	$-CH_2-CH_2-$	143	202-205	1,2
12		H	$-CH_2-CH_2-$	105-106	Higroscó pico	1,2
13		H	$-CH_2-CH_2-$	131-133	194-196	1,2

281270



Ejemplo Nr.	Ar	R	-(CH ₂) _n -	Base P.f. °C	Clorhidrato P.f. °C	Obtenido según el Ejemplo
14		H	-CH ₂ -CH ₂ -	143-145	217-220	1,2
15		H	-CH ₂ -CH ₂ -	oleoso	160-163	1,2
16		H	-CH ₂ -CH ₂ -	94-98	higroscópico	1,2
17		H	-CH ₂ -CH ₂ -	133-137	240-243	1,2
18		H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	oleoso	94-98	3
19		H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	oleoso	162-165	3



281270

245

Ejem plo Nr.	Ar	R	$-(CH_2)_n-$	Base P.f. °C	Clorhi drato P.f. °C	Obtenido según el Ejemplo
20		H	$-CH_2-CH-CH_3$	105-107	higrosco pico	4
21		C_2H_5-	$-CH_2-CH_2-$	oleoso	higrosco pico	5
22		CH_3-	$-CH_2-CH_2-$	oleoso	higrosco pico	5

250



281270

ALQUENOS SUBSTITUIDOS.

285

Esta Memoria consta de trece hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, a 3 de Octubre de 1962

ban