

PATENTE DE INVENCION

320115

Ref: Your Case No. 21.099.

27 NOV



Memoria Descriptiva
sobre

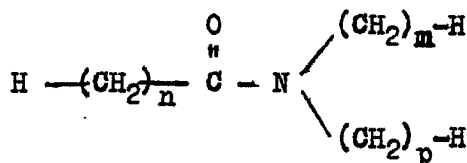
"Procedimiento para la preparación de dicloropiracinas".

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

5. Esta invención se relaciona con un proceso para la cloración de 2-cloropiracina en 2,6-dicloropiracina y 2,3-dicloropiracina, mediante cloración directa de la 2-cloropiracina con cloro en un catalizador disolvente que controla la concentra-

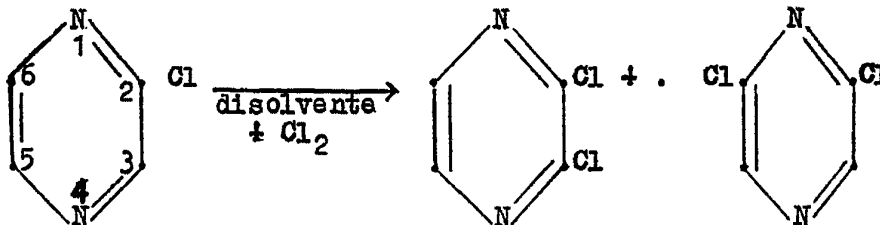


ción del ion hidronio hasta una cloración directa hacia los isómeros preferidos; usando particularmente una amida dialquilácida inferior como el disolvente, y oxiclورو de fósforo para controlar la humedad, y por lo tanto la concentración del ión hidrónico; la invención ampara también la síntesis in situ de la 2-cloropiracina. Un disolvente preferido es una dialquilamida de fórmula



en donde n es un número entero pequeño no mayor de 1 ni menor de 0, y cada uno de m y p son números enteros pequeños, no menores de 1 ni mayores de 2.

La reacción puede expresarse:



Las 2,3- y 2,6-dicloropiracinas son útiles como intermediarios en la preparación de drogas de sulfa, tales como las que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos Número 2,475,673, concedida a E. H. Northey y J. S. Webb, denominada "Aminobencenosulfonamidohalopiracinas y

320115



Métodos para preparar las mismas", de 12 de julio de 1949.

- Los métodos del arte anterior para preparar las dihalopiracinas, han sido complicados y costosos. La reacción del cloro con piracina en la fase líquida para formar las cloropiracinas, presentaba problemas especiales, puesto que bajo dichas condiciones se efectúa la descomposición hasta un grado serio y no pueden obtenerse productos útiles.
- 5.
10. Son conocidos varios métodos para la preparación de cloropiracinas que involucran reacciones de la fase vapor a temperaturas elevadas y a condiciones de presión ya sea atmosféricas o superiores a la atmosférica, mediante las cuales se obtienen las mezclas. La Patente de los Estados Unidos Número 2,524,431, concedida a J.K. Dixon, A. A. Miller y J. F. Bruesch, "Policloropiracinas Isoméricas y Preparación de las Mismas", del 3 de octubre de 1950, da a conocer la cloración de piracinas, a temperatura de 325° a 500°C., para rendir dicloropiracinas mezcladas, entre otros productos.
- 15.
20. La Patente de los Estados Unidos Número 2,573,268 concedida a A. A. Miller "Dicloropiracinas y Proceso para Preparar las mismas", de octubre 30 de 1951, da a conocer la manera de producir las monocloropiracinas a partir de monocloropiracina a temperatura de 325° a 525°C.
- 25.
30. La Patente de los Estados Unidos Número 2,540,476 concedida a J. K. Dixon y A. A. Miller, "Método para Separar las Dihalogenopiracinas", de Febrero 6 de 1951, da a conocer la separación de las dicloropiracinas isómeras. Aún cuando la piracina misma es bastante reactiva en pre-



- sencia de cloro, la 2-cloropiracina no es reactiva en presencia de cloro y no se ha considerado posible convertir la 2-cloropiracina en un compuesto diclorado mediante halogenación directa en el estado líquido sin usar condiciones más bien severas de presión y de temperatura.
5. Además, cuando se efectúa dicha cloración, da por resultado usualmente una mezcla de isómeros de manera que la preparación y el aislamiento de cualquier isómero en un rendimiento razonable, no puede lograrse económicamente.
10. Un método para la preparación de 2,6-dicloropiracina mediante cloración de 2-cloropiracina con cloro, o cloruro de sulfurilo en la fase líquida a temperatura de 65° a 150°C., bajo presiones de 3.515 y 70.300 kilogramos por centímetro cuadrado, se ha dado a conocer en la patente de los Estados Unidos Número 2.797.219, concedida a W. E. Taft, "Método para Preparar la 2,6-dicloropiracina", de junio 25 de 1957.
15. En dicho proceso se requiere una autoclave, de manera que una herramienta conveniente, es una autoclave de 189,25 litros con un lote de 81.720 kilogramos. Sin embargo, debido a la naturaleza corrosiva de los reactivos, el forro de la autoclave, debe reemplazarse frecuentemente. El producto debe destilarse a vapor para pureza satisfactoria.
20. La dificultad de clorar las piracinas, se reconoce en el arte, según se muestra mediante las Patentes tales como Número 3,096,331, concedida a W. K. Langdon y M. Korudz, "Cloración de Alquilpiracinas", de julio 2 de 1963. Sólo se describe la monocloración.
25. La cloración de los compuestos no análogos en dime-
- 30.

320115



tilformamida se da a conocer en artículos tales como los de R. Adams, y R.R. Holmes, "Diimidas de Quinona", del Diario de la Sociedad Química Americana, 74, 3033 (1952).

5. Se ha encontrado que la 2-cloropiracina se clora fácilmente en dicloropiracina mediante una cloración directa, en la fase líquida a presión atmosférica, bajo condiciones de temperatura muy suaves, cuando la cloración se lleva a cabo en un vehículo catalítico y solvatante.

10. La presencia de un disolvente polar, que en presencia de agua induce la protonación de agua para formar el ión hidronio (H_3O^+), parece ser un requisito esencial. Por lo tanto, el disolvente polar debe ser miscible con agua para un mejor funcionamiento. Se desea la miscibilidad con agua de manera que en la purificación el disolvente pueda diluirse con el agua dejando las piracinas policloradas. Si hay presente una concentración efectiva del ión hidronio, de más de, aproximadamente, 2 por ciento molar, basada en la cantidad molar de cloropiracina, se favorece la sustitución hacia 2,6-dicloropiracina; si existe una
15. concentración mínima de ión de hidronio, se favorece la
20. orientación de la 2,3-dicloropiracina.

Los disolventes preferidos son dimetilformamida, dietilformamida o dimetilacetamida. La dimetilformamida es usualmente la más económica. Cuando puedan obtenerse
25. comercialmente a precios de competencia pueden usarse disolventes, que están parcialmente halogenados y/o en donde un grupo de alquilo está enlazado para formar un anillo.

Además de las dialquilacidamidas, otros disolventes polares miscibles con agua que proporcionan buena clo
30.

320115



- ración de cloropiracina incluyen los alcoholes inferiores tales como etanol y metanol, ácido acético, anhídrido acético, acetonitrilo, otros ácidos grasos inferiores solubles en agua, sus anhídridos y nitrilos que disuelven el agua y se disuelven en agua, piridina, picolininas, incluyendo las alfa, beta y gamma picolininas y sus mezclas, lutidinas, otras picolininas substituídas con alquilo, otras bases nitrogenosas solubles en agua, sulfóxido de dimetilo y sulfolano.
- 5.
10. El grado y la orientación de la substitución se afecta mediante humedad, temperatura y acidez. La cloropiracina comercial es un líquido que tiende a absorber el agua del aire ambiente de manera que, en ausencia de precauciones especiales, puede esperarse un contenido de agua
15. aproximadamente del 2 por ciento hasta aproximadamente 4 por ciento. A no ser que se suscite lo contrario, este es el material de partida de los ejemplos. A medida que el cloro se añade a la 2-cloropiracina, se elimina el cloruro de hidrógeno y el ácido formado de esta manera reacciona con el agua presente. Los resultados obtenidos son
20. compatibles con la teoría de que la protonización del agua ocurre con la formación de iones hidronio (H_3O^+), lo cual parece ser que interacciona con el núcleo de la piracina para desplazar la substitución hacia el isómero de 2,6-di
25. cloropiracina. Si se reduce la cantidad del agua, ocurre la substitución tanto en la posición 3 como en la posición 6, para dar la 2,3- y 2,6-dicloropiracina. El agua puede eliminarse mediante procedimientos de deshidratación convencionales. Convenientemente, el agua se elimina añadiendo
30. oxiclорuro de fósforo ($POCl_3$) que reacciona con el agua

-7-
320115



- y elimina el agua de la mezcla de reacción. Un exceso de oxiclорuro de fósforo, es tan eficaz para eliminar el agua que parece ser que actúa como un catalizador para inducir la 2,3-substitución. Es fácil suponer los mecanismos teóricos que atribuyen un efecto catalítico, o una influencia que dirige la substitución hacia el oxiclорuro de fósforo; a atribuir su efecto en exceso de la cantidad teóricamente necesaria para reaccionar con el agua presente hasta un efecto de acción en masa que elimina más completamente el agua, y los iones hidronio, que tienen influencia en la dirección 2,6-. Esta invención no está basada en ninguna de estas teorías, y si hay otro mecanismo involucrado, no es esencial a la descripción.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Es útil una temperatura de reacción de aproximadamente 40°C., a 120°C., siendo la temperatura preferida de 60°C. a 80°C. Las temperaturas más bajas proporcionan buenos rendimientos, pero prolongan el tiempo para la reacción. Las temperaturas más elevadas ocasionan pérdida de los reactivos o complican el control de la reacción. Se prefiere una temperatura inferior a la temperatura de reflujo. Puede usarse una autoclave y temperaturas más elevadas si hay un equipo disponible, particularmente para disolventes muy volátiles.
- Un aumento en la temperatura y la disponibilidad de cloro, tienden hacia la producción de 2,3,5-tricloropiracina o aún a un producto completamente clorado. Estos productos, asimismo, pueden producirse según se describe aumentando la disponibilidad de cloro y forzando la reacción.
- La deshidratación del disolvente y por lo tanto el



320115

desplazamiento hacia el 2,3-isómero, se obtiene fácilmente añadiendo cloruro de sulfurilo, ya que el dióxido de azufre, absorbe el agua presente proporcionando una deshidratación efectiva, es por si un disolvente y el cloro se usa como una fuente de parte o de todo el cloro para la cloración.

5. La reacción se lleva a cabo de preferencia a temperatura comprendida entre aproximadamente 50° y 90°C., y de preferencia de aproximadamente 70° a 75°C. Cuando menos se usa aproximadamente 0,3 moles de una dialquilamida y de preferencia aproximadamente un mol de dimetilformamida por mol de 2-cloropiracina y de manera más económica. Se usan aproximadamente de 1 a 2 moles de cloruro de sulfurilo por mol de 2-cloropiracina y de preferencia aproximadamente 1,8 moles.

10. Se obtienen buenos rendimientos, aproximadamente del 60 por ciento y más en 2,3-dicloropiracina. El 2,3-dicloroisómero se forma casi exclusivamente y en una prueba típica, el producto consistía de aproximadamente 95 por ciento de 2,3-dicloropiracina siendo el resto una mezcla de 2,6-dicloropiracina y 2-cloropiracina.

15. Puede usarse anhídrido acético para eliminar el agua del sistema.

20. Pueden usarse varias mezclas de disolventes y de agentes de deshidratación; sin embargo, las operaciones usualmente son más sencillas y se usan únicamente un vehículo líquido y un agente de deshidratación.

25. Una particularidad adicional del proceso de la in ve nci ón es el uso conveniente de la 2-hidroxipiracina o una sal metálica tal como la sal sódica de la misma, como

30.

- 320115



- un material de partida. Esta puede clorarse con oxiclورو de fósforo para formar 2-cloropiracina y en presencia de oxiclورو de fósforo desde el primer paso la 2-cloropiracina sin aislamiento puede convertirse de manera sencilla y fácil en 2,3-dicloropiracina.
- 5.
- Puede usarse la 2-cloropiracina misma como el material de partida, pero para preparaciones prácticas a una escala comercial, es conveniente y económico comenzar con 2-hidroxipiracina en la forma de su derivado sódico y reaccionar ésta con oxiclورو de fósforo; el oxiclورو de fósforo se usa tanto como disolvente que como reactivo, usando de aproximadamente 1,5 a 4 moles de oxiclورو de fósforo por mol de hidroxipiracina y de preferencia aproximadamente 2,5 moles. La temperatura de reacción para la cloración de la hidroxipiracina es convenientemente la temperatura de reflujo de la mezcla que es aproximadamente de 100° a 108°C. La cloración puede efectuarse fácilmente a temperaturas inferiores a la temperatura de reflujo, aún cuando se requiere más tiempo. Después de que se ha completado la cloración inicial, la 2-cloropiracina en la mezcla de reacción que contiene un exceso de oxiclورو de fósforo y otros productos, se hace reaccionar con aislamiento con cloro en presencia de un vehículo solvatante o catalítico para convertirse en 2,3-dicloropiracina.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Es sorprendente que pueden obtenerse dichos resultados excelentes, en vista de la creencia anterior de que eran necesarias condiciones vigorosas para efectuar la cloración.
- 30.
- El uso de dialquilacidamida con un vehículo líquido solvatante y catalítico es una particularidad importante.



320115

te.

5. La escala preferida de vehículo, de preferencia la dimetilformamida, es desde un mínimo de aproximadamente 0,3 hasta aproximadamente 2 moles por mol de cloropiracina. Puede usarse una mayor cantidad, pero esto es antieconómico. Con menos de 0,3 moles, la mezcla se hace difícil de manejar y notablemente menos eficiente.

10. Pueden usarse cuando menos cantidades estequiométricas de cloro. El cloro se hace pasar simplemente hacia la mezcla de reacción. Debido a una leve reacción exotérmica, puede necesitarse un leve enfriamiento. Cuando no se despidan más calor, la temperatura disminuye y la reacción se completa esencialmente. Por lo menos puede añadirse parte del cloro al disolvente líquido polar antes de la adición de la 2-cloropiracina.

15. Aún cuando está encaminada a la cloración como la modalidad comercialmente importante, pueden usarse procedimientos análogos para la bromación de las piracinas.

20. La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos que se dan a continuación, en donde todas las partes son en peso a no ser que se especifique lo contrario. Cuando se especifican porcentajes molares, estos son sobre la base de la cantidad de cloropiracina en el sistema.

25.

EJEMPLO 1

30. Se burbujeó cloro durante 10 minutos en 64,6 partes de dimetilformamida, mantenida a temperatura entre 70° y 75°C. Luego se añadieron 202 partes de 2-cloropiracina gradualmente durante un período de 15 minutos. La adición de cloro se continuó mientras que se mantenía la

320115 - 11 -



temperatura entre 70° y 75°C., con enfriamiento. Cuando cesó la reacción exotérmica leve y la temperatura de la mezcla de reacción disminuye hasta aproximadamente 60°C., se considera que se ha completado la reacción. La mezcla se deja enfriar hasta temperatura de 40°C., luego se vacía sobre una pasta de 220 partes de hielo y 135 partes de agua, con agitación. La 2,6-dicloropiracina sólida se separa mediante filtración y se lava con agua. Tiene un rendimiento del 90 por ciento de 2,6-dicloropiracina.

5.

10.

EJEMPLOS 2 a 6

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, variando las cantidades de dimetilformamida (DMF) y de 2-cloropiracina. Las reacciones se verificaron a temperatura de 70° a 75°C., usando un exceso de cloro. Los resultados

15.

se muestran a continuación:

Ej.	Moles 2-cloropiracina.	Moles DMF	Relación de DMF a 2-cloropiracina.	Rendimiento en gramos.	Teórico	% de rendimiento.
2	0.28	0.28	1.0	33	41.6	80
3	0.56	0.64	1.07	80	83	96
4	0.28	0.14	0.50	35	41.6	84
5	0.28	0.323	1.08	36.4	41.6	87
6	0.42	0.28	0.66	55	63	87

EJEMPLO 7

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 usando 0,37 moles de 2-cloropiracina y 0,425 moles de DMF con la excepción de que la temperatura de cloración se mantuvo



entre 100° y 108°C. El producto obtenido era una mezcla de 2,3-dicloropiracina y 2,6-dicloropiracina, según se muestra mediante las curvas infrarrojas.

5. Estas se separaron mediante cristalización fraccionada basada en las diferencias de sus puntos de solidificación respectivos.

EJEMPLO 8

10. Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, usando 0,28 moles de 2-cloropiracina y 0,323 moles de DMF, con la excepción de que la cloración se llevó a cabo a temperatura de 90 a 100°C. Se usó un reactor cerrado bajo presión manométrica de 1.757 kilogramos por centímetro cuadrado para disminuir la volatilización del producto y la separación por medio de los gases de salida.

15. El producto obtenido estaba formado por 16,5 gramos de material cristalino sólido, 80 por ciento de compuesto 2,6-dicloro y 20 por ciento del compuesto 2,3-; y 11,2 gramos de aceite que estaba constituido de partes aproximadamente iguales de los isómeros 2,3- y 2,6-dicloro.
- 20.

Quando se separaron mediante cristalización fraccionada, los rendimientos fueron de:

2,6-isómero -- 18,8 gramos ó 45 por ciento
2,3-isómero -- 8,9 gramos ó 21 por ciento.

25.

EJEMPLO 9

30. Se disolvieron 12,7 partes de 2-cloropiracina en 9,45 partes de dimetilacetamida y la mezcla se mantuvo a temperatura entre 70° y 75°C., con enfriamiento leve, según era necesario. Se burbujeó gas de cloro a través de la mezcla, hasta que ya no despedía calor. La mezcla de

320115



5. reacción se echó en 100 partes, la mitad de hielo y la mitad de agua, con agitación y el producto cristalino se aísla mediante filtración y se lavó con agua. Se obtuvo un rendimiento de 8,5 partes de 2,6-dicloropiracina que tenía un análisis de 2,6-dicloropiracina de pureza de 91,6 por ciento mediante análisis infrarrojo, siendo el resto principalmente agua.

Se obtienen resultados semejantes, usando dimetilformamida como disolvente.

10. EJEMPLO 10

15. A una solución de 32 partes de 2-cloropiracina en 23,6 partes de dimetilformamida a temperatura de 70° a 75°C., se añaden gradualmente con agitación 67 partes de cloruro de sulfurilo. La temperatura se mantiene a 70° hasta 75°C., con enfriamiento externo, según sea necesario. Después de que se ha completado la reacción según se indica mediante el cese de la evolución de calor, la mezcla se enfría a menos de 40°C., y se añaden 100 partes de agua cuidadosamente a la mezcla de reacción, mientras que la temperatura se mantiene a menos de 40°C. El pH de la mezcla se ajusta hasta entre 7,0 y casi 8,0 mediante la adición de una solución de hidróxido sódico. El producto, la 2,3-cloropiracina se destila de la mezcla de reacción.

25. La capa orgánica se aísla, proporcionando 26 partes de 2,3-dicloropiracina (rendimiento del 62,5 por ciento), que se identifica mediante su espectro infrarrojo.

30. Se repite la prueba con la dietilformamida y la dimetilacetamida en las mismas relaciones molares. Se

320115

- 14 -



obtienen buenos rendimientos de 2,3-dicloropiracina.

EJEMPLO 11

- La temperatura de 1130 partes de oxiclорuro de fósforo se mantiene a 25° a 30°C., mientras que se añaden lentamente 400 partes de piracínolato sódico a través de un período de 30 a 40 minutos. La adición es muy exotérmica, y se requiere el enfriamiento. Después de un período de agitación de 15 minutos, a temperatura de 20 a 25°C., la mezcla se calienta cuidadosamente hasta 90°C. Ocurre una reacción exotérmica, durante el período de calentamiento. Puede requerirse enfriamiento de los recipientes grandes, para controlar la reacción exotérmica. Después de que la temperatura se nivela hasta 90°C., la mezcla se calienta adicionalmente hasta 106°C., y se agita a temperatura de 106°C. a 109°C., durante 3 horas. La mezcla de reacción que contiene la 2-cloropiracina, se enfría hasta 20°C., y se añaden cuidadosamente 735 partes de dimetilformamida, mientras que se mantiene la temperatura a 20° hasta 25°C. La adición es muy exotérmica de manera que se requiere el enfriamiento. La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura de 20° a 25°C., y luego se calienta a temperatura de 75°C. Mientras que se mantiene la temperatura de 70° a 75°C., se burbujea gas cloro a través de la mezcla hasta que cese la reacción exotérmica leve, y la temperatura disminuya sin enfriamiento extra hasta 60°C. Luego después de enfriarse hasta 25°C., la mezcla se sumerge cuidadosamente en 500 partes de hielo y agua, manteniendo la temperatura de 25° a 30°C., con enfriamiento externo de acetona y hielo seco, e internamente con hielo en escamas.

320115-15-



La mezcla de reacción sumergida, se neutraliza cuidadosamente hasta un pH de 7,0 a 8,0 mediante la adición de una solución de sosa cáustica al 50 por ciento. La neutralización es muy exotérmica y la temperatura se mantiene de 25°C., a 30°C., por medio de enfriamiento externo con acetona y hielo seco. El producto se quita de la mezcla mediante destilación de vapor. Se enfría el destilado de dos fases y la capa interior de 2,3-dicloropiracina se separa. Se obtiene un rendimiento del 70 al 75 por ciento.

Además de los experimentos bajo condiciones semejantes, se obtuvieron rendimientos de 70 por ciento a 80 por ciento, basados en la 2-hidroxipiracina de partida.

La dietilformamida y la dimetilacetamida proporcionan buenos rendimientos.

Fuera de la escala preferida, puede usarse la 2-cloropiracina como material de partida, con, aproximadamente, de 1 a 4 moles de oxiclóruo de fósforo y de 0,3 a 2 moles de dimetilformamida u otra dialquilacidamina y se obtienen buenos rendimientos de 2,3-dicloropiracina.

EJEMPLO 12

Una mezcla de 5,0 moles de cloropiracina que contienen 0,2 por ciento molar de agua y 2,5 moles de dimetilformamida, se calienta a temperatura de 100°C., en un matraz de vidrio, recubierto con resina, de dos litros. El cloro se burbujea gradualmente en el líquido, manteniendo una temperatura entre 100° y 105°C., por medio de agua y vapor. Después de que se añaden 6,25 moles de cloro, la mezcla de reacción se enfría hasta 60°C., y se añade agua hasta un volumen de 1,2 litros. La mezcla de reacción



diluida se vacia sobre 500 gramos de hielo con agitaci3n. La 2,6-dicloropiracina s3lida, se separa por filtraci3n y se lava con agua. El an3lisis cromatogr3fico en fase va
 5. por de la torta s3lida, indic3 un rendimiento del 76 por ciento de 2,6-cloropiracina y un rendimiento de 6,0 por ciento de 2,3-dicloropiracina.

(En este y en los siguientes ejemplos, las moles se refieren a gramo-moles a no ser que se manifieste cla
 10. ramente de otra manera. Los porcentajes molares est3n ba sados en la cloropiracina 3nicamente).

EJEMPLOS 13 a 16

En cada uno de estos ejemplos, el n3mero de moles de dimetilformamida, cloropiracina y cloro son iguales que en el ejemplo 1. La torta s3lida que se obtiene se
 15. analiza mediante cromatografia en fase vapor para deter minar el contenido de is3mero tanto de 2,6- como de 2,3- dicloropiracina. Las variables que se usan y los rendimien tos obtenidos en cada ejemplo son los siguientes:

Ej.	% Molar de cloropiracina, de agua.	Temperatura de cloraci3n.	% de rendimient del 2,6-is3mero.	% del rendimient del 2,3-is3mero.
13	12,8	100-105 °C.	79,7	3,2
14	25,5	100-105 °C.	69,1	2,3
15	13,2	70-75 °C.	86,2	0,7
16	26,2	70-75 °C.	83,0	0,8

EJEMPLO 17

Una mezcla de 5,0 moles de cloropiracina contien
 20. do 0,2 por ciento molar de agua y 2,5 moles de dimetilfor

320115-17 -



- mamida, se calienta a temperatura de 70°C., en un matraz con camisa de resina, de dos litros. Se burbujea cloro gradualmente en el líquido, manteniendo una temperatura de 70° a 75°C., por medio de agua templada. Después de
5. que se añaden 6,25 moles de cloro, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura de 60°C., y se añade agua hasta un volumen de 1,2 litros. La mezcla de reacción diluida se vacía sobre 500 gramos de hielo con agitación. La 2,6-dicloropiracina sólida se separa por filtración y
10. se lava con agua. Se separa una capa aceitosa que contiene 2,3 y 2,6-isómeros, a partir de los licores acuosos combinados. La torta y la capa aceitosa se analizan mediante cromatografía en fase vapor. Se obtiene un rendimiento del 32,8 por ciento de 2,6-dicloropiracina y un
15. rendimiento de 50,4 por ciento de 2,3-dicloropiracina.

EJEMPLOS 18 a 21

En cada uno de estos ejemplos, el número de moles tanto de cloropiracina como de cloro son iguales que en el Ejemplo 17. La torta sólida y la capa aceitosa se analizan

20. mediante cromatografía en fase vapor para determinar el contenido del isómero de 2,6- y de 2,3-dicloropiracina. Las variables usadas y los rendimientos obtenidos en cada ejemplo, son los siguientes:

Ej.	% Molar de cloropiracina, de agua.	Moles de DMF	Temperatura de cloración.	% de rendimiento de 2,6-isómero.	% de rendimiento de 2,3-isómero.
18	6,5	2,5	70-75°C.	49,0	33,2
19	0,2	2,5	40-45°C.	73,2	11,6
20	0,4	5,0	70-75°C.	33,5	57,1
21	13,1	5,0	70-75°C.	66,6	18,5



320115

EJEMPLO 22

5. 1,11 moles de oxiclорuro de fósforo se añaden lentamente, a una mezcla de 1,0 mol de cloropiracina y 1,15 moles de dimetilformamida que contiene 0,2 por ciento molar de agua que se expresa sobre la base de cloropiracina, en un matraz de fondo redondo de un litro (tres cuillos). La reacción exotérmica no se permite que exceda los 65°C. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de 70°C. Se burbujea cloro gradualmente en el líquido, manteniendo una escala de temperatura entre 70° y 75°C., por medio de enfriamiento externo y/o calentamiento. Después de que se han añadido 1,25 moles de cloro, la mezcla de reacción se enfría a temperatura de 60°C., y se vacía lentamente y de manera cuidadosa sobre 500 mililitros de agua de hielo con agitación. La capa aceitosa se separa de la capa acuosa a temperatura de 35° a 40°C. La cromatografía en fase vapor de la capa aceitosa indicó un rendimiento de 1,0 por ciento de 2,6-dicloropiracina y un rendimiento del 84,3 por ciento de 2,3-dicloropiracina.
- 10.
- 15.

20. EJEMPLOS 23 a 27

- En cada uno de estos ejemplos, el número de moles tanto de la cloropiracina como de la dimetilformamida es igual que en el Ejemplo 22. La capa aceitosa obtenida se analiza mediante cromatografía en fase vapor para determinar los isómeros de 2,6- y 2,3-dicloropiracina. Las variables usadas y los rendimientos obtenidos en cada ejemplo son los siguientes:
- 25.

320115 - 19 -



Ej.	% molar de agua	Moles de POCl_3	Moles de cloro	Temperatura de cloración.	% de rendimiento del 2,6-isómero.	% de rendimiento del 2,3-isómero.
23	0,4	0,2	1,25	70-75°C.	1,8	87,4
24	13,0	0,2	1,25	70-75°C.	4,1	91,0
25	0,2	2,0	1,25	70-75°C.	0,7	84,2
26	0,2	1,11	2,4	70-75°C.	1,1	87,4
27	0,2	1,11	2,5	100-105°C.	3,4	69,4

EJEMPLO 28

Se añaden lentamente 0,25 moles de oxiclورو de fósforo a una mezcla de 5,0 moles de cloropiracina y 5,75 moles de dimetilformamida que contienen 0,2 por ciento molar de agua en un matraz de vidrio de dos litros, dotado de camisa de resina. La reacción exotérmica no se permite que exceda de 65°C. Se burbujea cloro gradualmente en el líquido manteniendo una temperatura de 70° a 75°C. Después de que se han añadido 6,25 moles de cloro, la mezcla de reacción se enfría a temperatura de 60°C., y se añade agua fría lentamente, hasta un volumen de 2,0 litros. La mezcla de reacción diluida se vacía sobre 500 gramos de hielo con agitación. La 2,3-dicloropiracina sólida se separa por filtración y se lava con agua. El análisis se cromatografió en fase vapor, e indicó un rendimiento del 2,8 por ciento de 2,6-dicloropiracina y un rendimiento del 82,7 por ciento de 2,3-dicloropiracina.

EJEMPLO 29

Una mezcla de 0,5 moles de cloropiracina y 1,0 mol de ácido acético que contenga 27,8 por ciento molar de



- agua, se calentó a temperatura de 90°C ., en un matraz de tres cuellos de 500 centímetros cúbicos. Se burbujeó un exceso de cloro a través de la mezcla mientras que se mantenía a una temperatura de 90° a 97°C .. Después de enfriar
5. se hasta temperatura de 50°C ., la mezcla se vació sobre 200 gramos de hielo, se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua de hielo. Basado en el análisis de la torta cromatográfico en fase vapor, los rendimientos de dicloropiracina fueron: 55,0 por ciento de 2,6-dicloropiracina y 1,1 por ciento de 2,3-dicloropiracina.
- 10.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
15. indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DICLOROPIRACINAS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.
- 1a.- "Procedimiento para la preparación de dicloropiracinas", caracterizado porque se hace reaccionar cloro con 2-cloropiracina en un disolvente orgánico polar que es soluble en agua y en la relación de cuando menos
25. 0,3 moles de dicho disolvente por mol de 2-cloropiracina, a una temperatura de aproximadamente 40° a 120°C ., y que tiene más de aproximadamente 0,02 por ciento molar, basado en la 2-cloropiracina de agua presente para la orientación del producto hacia el isómero de la 2,6-cloropiracina y menos de dicho 0,02 por ciento de agua, para la orienta
- 30.

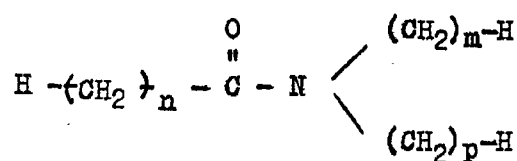
320115-21-



ción del producto hacia el isómero de la 2,3-dicloropiracina y, si se desea la reacción se lleva a cabo en presencia de aproximadamente 0,05 a 4 moles de oxiclóruo de fósforo por mol de 2-cloropiracina.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la temperatura está comprendida aproximadamente entre 70° y 105°C.

10. 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el disolvente polar tiene la fórmula:



en la que n es un número entero pequeño no mayor de 1 ni menor de 0, y cada una de m y p son números enteros pequeños/menores de 1 ni mayores de 2.

15. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el disolvente polar es dimetilformamida, dietilformamida o dimetilacetamida.

20. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la mezcla de reacción tiene cuando menos aproximadamente 0,02 por ciento molar de agua en la misma.

320115-22-



6ª.- "Procedimiento para la preparación de dicloropiracinas", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

27 NOV. 1965

AMERICAN CYANAMID COMPANY

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
c/ P. Francisco F. Hernández 101