

322076



322076

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BYK-GULDEN Lomborg Chemische Fabrik
G.m.b.H., de nacionalidad alemana, domi-
ciliada en KONSTANZ (Alemania); por: "PRO-
CEDIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVAS HIDRA-
CIDAS DE ACIDO MALONICO SUSTITUIDAS".

-----ooo000ooo-----

Es sabido que ciertas hidracidas cíclicas del ácido malónico del tipo de las 3,5-dicetopirazolidinas tienen típicas propiedades antiflogísticas, analgésicas y antipiréticas. Entre los compuestos de esta clase de sustancias, la 4-n-butyl-3,5-
5 diceto-N,N'-difenilpirazolidina conocida por el nombre de "Phenylbutazon" ha adquirido gran importancia terapéutica por la profusión que ha alcanzado en el curso de muchos años.

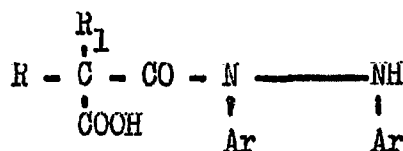
Se ha descubierto que en la preparación de soluciones acuoso-alcalinas inyectables de las 3,5-dicetopirazolidinas
10 y especialmente de la fenilbutazona, se produce un desdoblamiento



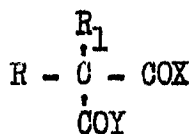
en anillo originado por saponificaci3n, por lo que en tales so-
 luciones, adem3s del producto en forma de anillo, existen tambi3n
 hidracidas del 3cido mal3nico en forma de cadena. La formaci3n
 de estos compuestos no c3clicos de soluciones alcalinas de los
 5 productos en forma de anillo, puede acelerarse considerablemen-
 te por calentamiento hasta unos 100°C.

El presente invento tiene por objeto un procedimiento
 para preparar nuevas hidracidas sustituidas del 3cido mal3nico,
 de la f3rmula

10



en la que R y R₁ pueden ser iguales o diferentes y representar
 un resto alquilo o alquenilo de cadena recta, ramificado o
 15 c3clico, de hasta 10 3tomos C, los cuales pueden estar interrump-
 pidos por un 3tomo de ox3geno, de azufre o de nitr3geno, luego
 un resto arilo o aralquilo, en el que el anillo arom3tico puede
 estar sustituido por hal3geno, un grupo hidroxilo, metoxi, nitro,
 amino o dialquilamino, y R₁ adem3s hidr3geno y Ar significa un
 20 resto fenilo no sustituido o uno sustituido por 3tomos de hal3-
 geno, grupos alquilo y/o alcoxi de hasta 3 3tomos C cada uno,
 caracterizado porque el 3cido mal3nico de la f3rmula



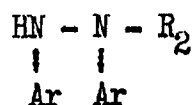
25

322076



en la que R y R₁ tienen el significado anterior, X significa un halógeno, de preferencia cloro, e Y el grupo hidroxilo, metoxi, etoxi o benciloxi, se hace reaccionar en un disolvente orgánico inerte a temperaturas hasta 90°C con una hidracina de la fórmula

5



en la que Ar tiene el significado anterior y R₂ significa hidrógeno, el resto de un ácido carboxílico alifático saturado o no saturado de hasta 5 átomos C, el resto benzilo así como el resto α-carbetoxicaproylo, y el producto de la reacción es sometido eventualmente a una saponificación.

10

Según la idea del invento los ácidos malónicos de la clase indicada se emplean en forma de sus hemihalogenuros, de preferencia hemicloruros o sus cloruros de éster, los cuales se basan en un alquiléster inferior, tal como metiléster o etiléster. Los otros componentes de la reacción son diarilhidracinas o, de acuerdo con la significación de R₂, N-monoacil-diarilhidracinas, cuyos anillos aromáticos están sin sustituir o pueden sustituirse del modo señalado. La transformación de los componentes reaccionantes se realiza como de costumbre en un disolvente que no altere la reacción interesando como tal hidrocarburos halogenados de un punto de ebullición por encima de 50°C, tales como por ejemplo cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano sim.; luego también, no obstante, dioxano, tetrahidrofurano, benzol,

15

20

25



toluol. Para el enlace del hidrácido que se desprende durante la
reacción se anade una base que sea soluble en el pertinente agen-
te reaccionable, y que por lo demás no tome parte en la reacción.
Para esto interesan principalmente aminas terciarias, tales como
5 trietilamina, tributilamina, tri-n-octilamina y dimetilanilina.
La temperatura de reacción oscila dentro de los límites de 0°C a
90°C, de preferencia de 0°C a 30°C. La reacción se da por termina-
da después de remover varias horas, y a continuación se termina
de preparar la mezcla reaccionante y se pueden aislar los compues-
10 tos sugeridos por el invento, siempre que como materiales de par-
tida se hayan empleado nemihalogenuros del ácido malónico de la
clase señalada así como diarilhidracinas, en las que R₂ significa
hidrógeno. Si como materias de partida se han empleado halogenuros
de éster de la constitución indicada, a continuación del trata-
15 miento de la mezcla reaccionante tiene que efectuarse una saponi-
ficación de los ésteres obtenidos. Para ello se emplea lejía de
sosa o de potasa al 14 %, y la saponificación para conseguir un
agente de reacción homogéneo se hace por ebullición en solución
alcohólica. Transcurrido un tiempo de reacción de aproximadamente
20 1 hora, por tratamiento en la forma acostumbrada puede obtenerse
la correspondiente hidracida del ácido malónico sugerida por el
invento. Se ha comprobado que en la reacción de los cloruros de
éster con las hidracinas, incluso haciendo uso de cantidades casi
equimolares se forman, además de la monoacilhidracina de la clase
25 descrita que aparece principalmente, también diacilhidracinas



simétricas de aráloga estructura en cantidades apreciables. Por la saponificación anteriormente mencionada con álcali en solución acuoso-alcohólica se separa un grupo acilo de la diacilhidracina simétrica que aparece de paso, por lo que durante el tratamiento se obtiene un compuesto conforme al presente invento.

Con el fin de aclarar más todavía esta circunstancia que cabe dentro de la idea del invento, se hace reaccionar del modo antes descrito un cloruro de éster del ácido malónico con una hidracina de la clase indicada en una relación molar de 2:1, resultando de ahí la diacilhidracina, o sea la N,N'-[Bis-(α -carboxi-caproil)]-N,N'-difenilhidracida en el caso del ejemplo 2. Por saponificación en solución acuoso-alcohólica se separa de ahí no sólo uno de los grupos acilo, sino que también se saponifica el grupo éster existente en la monoacilhidracina que queda, por lo que después del tratamiento de la mezcla reaccionante se obtiene una hidracida sustituida del ácido malónico de la clase requerida.

Otra forma de realización del procedimiento sugerido por el invento consiste en hacer reaccionar un hemiclорuro o un cloruro de éster de un ácido malónico de la clase indicada, con una N-monoacil-diarilhidracina, en cuyo caso el resto acilo que contiene la hidracina respectiva responde a la definición de R_2 . Las condiciones de reacción corresponden a las que se siguen para la preparación de diarilhidracinas mono-aciladas. Con semejante reacción se obtienen por consiguiente N,N'-diacil-diarilhidracinas simétricas en el caso de que R_2 represente el resto α -carboxi-



caproilo, y asimétricas en los demás casos, las cuales son sometidas seguidamente a una saponificación por la que se separa el resto ácido definido por el resto R_2 , y un grupo éster que exista eventualmente en el resto de ácido malónico. Después de la preparación se obtiene un compuesto de la clase sugerida por el invento, conforme a los sustituyentes empleados.

Los compuestos según la idea del invento tienen valiosas propiedades farmacológicas, como se ha averiguado por comparación con las 3,5-dicetopirazolidinas que principalmente vienen al caso. Pudo comprobarse especialmente en la α -carboxi-caproilo-N,N'-difenilhidracida preparada según el invento, que ésta es menos tóxica y, después de la administración, acusa un efecto que aparece mucho antes que en la fenilbutazona.

Se citan los ejemplos siguientes para aclaración del procedimiento sugerido por el invento:

E J E M P L O S

1. α -carboxi-caproil-N,N'-difenilhidracida

Para preparar el hemicloruro de ácido n-butil-malónico se hierve durante 8 h bajo ligero reflujo una solución de 20 g de ácido n-butil-malónico, 15,3 g de cloruro de tionilo y 26 ml de éter absoluto, se deja reposar la solución 12 h a temperatura ambiente, con precaución se destila a 20 - 30°C el disolvente en vacío, y el residuo se disuelve en 240 ml de cloroformo absoluto (destilado haciéndolo pasar por P_2O_5).



En la solución del hemiclорuro de ácido n-butyl-malónico preparado de esta manera se añade a gotas en el transcurso de 1 h y a 0 - 5°C, agitando al mismo tiempo, una solución de 15,4 g de hidrazobenzol, 8,5 g de trietilamina en 300 ml de cloroformo absoluto, y seguidamente se continúa removiendo 2 a 3 h a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se agita 3 veces con 100 ml de ácido clorhídrico 2n cada vez, y luego otras 3 veces con 100 ml de agua cada vez, se seca la fase orgánica con MgSO₄ y con precaución se destila el disolvente al vacío. Quedan como residuo 23,4 g de un aceite rojo muy viscoso que ha recogido poco benzol y que es mezclado con éter de petróleo. El precipitado se aspira y se seca.

Rendimiento 19 g = 69,6 % del teórico; punto fusión 75°C.

15 2. α-carboxi-caproil-N,N'-difenilhidracida

Se disuelven 30 g de cloruro de etiléster de ácido n-butyl-malónico en 120 ml de benzol absoluto, y esta solución se añade a gotas en el transcurso de 1 h bajo buena remoción simultánea en una solución de 12 g de hidrazobenzol en 80 ml de benzol absoluto y 16 g de trietilamina. La temperatura se conserva ahí en 20 a 30°C. La mezcla se sigue removiendo todavía durante 5 h a 20°C, se agita con 50 ml de ácido clorhídrico n helado y seguidamente con 100 ml de agua. Después se extrae 2 veces con 50 ml de lejía de sosa n cada vez, se separa la fase orgánica, y la solución acuoso-alcalina se acidula fuertemente con ácido clorhídrico



2n, se extrae 2 veces con 100 ml de cloroformo cada vez, los extractos clorofórmicos reunidos se lavan 3 veces con 150 ml de agua, la fase orgánica se seca a través de sulfato de magnesio calcinado, y en vacío se evapora a sequedad a 30°C. Se recoge el
5 residuo en 50 ml de benzol absoluto y se mezcla con el doble volumen de éter de petróleo (punto ebullición 40 a 70°C), precipitándose en forma cristalina la N,N'- [Bis-(α -carbetoxicaproil)]-
N,N'-difenilhidracida. La sustancia es purificada por disolución en un poco de benzol y precipitación repetida con éter de petróleo en exceso.
10

Rendimiento 24 g = 70 % del teórico; punto fusión 90 a 92°C.

21 g de este compuesto se calientan a ebullición en 40 ml de alcohol etílico, se agregan 46 ml de lejía de sosa al 15 % y se hierve durante 1 h bajo reflujo y remoción simultánea. Segui-
15 damente se destilan 25 a 30 ml de alcohol a 50°C bajo un vacío moderado, de la mezcla reaccionante se elimina el hidrazobenzol precipitado por filtraje y se agita 2 veces con 30 ml de benzol cada vez. La fase acuosa y alcalina se mezcla con 33 ml de ácido clorhídrico al 15 %, se extrae 2 veces con 30 ml de benzol cada
20 vez, se reúnen los extractos benzólicos, se lavan, se secan a través de $MgSO_4$ y el disolvente se destila al vacío. Quedan como residuo 15 g de un aceite amarillento muy viscoso que es recogido con un poco de benzol y mezclado con éter de petróleo en exceso. El precipitado es aspirado y secado. Rendimiento 7,6 g = 81,5% del
25 teórico; p.f. 75°C (desc.).

322076

21 ENE



3. α -carboxi-caproil-N,N'-difenilhidracida.

En una suspensión de 56,5 g de N-acetil-hidrazobenzol en 38,4 g de trietilamina y 500 g de benzol absoluto se añade a gotas, a 20 - 30°C, una solución de 68 g de hemicloruro de etiléster de ácido n-butilmalónico en 50 g de benzol en el transcurso de 1 h. Se sigue removiendo todavía durante 1 h, se separa por aspiración del clorhidrato de trietilamina, se agita el filtrado primero con ácido clorhídrico 2n y seguidamente otra vez con lejía de sosa 1n y agua y se destila el disolvente. Se obtienen 90 a 95 g de N-acetil-N'-(α -carboxi-caproil)-hidrazobenzol en bruto del punto de fusión de 58 a 63°C. Después de la recristalización a partir de éter de petróleo se obtienen 85 g (= 86 % del teórico) de producto puro del punto de fusión de 65 a 66°C.

20 partes del N-acetil-N'-(α -carboxi-caproil)-hidrazobenzol obtenido se calientan en una mezcla de 220 g de 1n NaOH y 160 g de etanol durante 1 h al baño maría en ebullición, y luego se destila el alcohol al vacío. Se mezclan con 250 g de agua, se enfrían hasta 10°C, se filtra el hidrazobenzol precipitado, se acidula el filtrado con ácido clorhídrico diluido y el aceite precipitado se recoge en benzol. Después de mezclar con éter de petróleo se obtienen 14,1 g (=85 % del teórico) de N-(α -carboxi-caproil)-N,N'-difenilhidracida del punto de fusión de 77 a 78°C. El mismo producto se obtiene con rendimiento análogo e idéntica pureza si se hace la saponificación del N-acetil-N'-(α -carboxi-caproil)-hidrazobenzol en ausencia de alcohol o si en lugar de



alcohol se emplea como disolvente la misma cantidad de dioxano.

4. α -carboxi-caproil-N,N'-difenilhidracida.

En una solución de 11,3 g de N-caproil-hidrazobenzol y 4,6 g de trietilamina en 90 g de cloroformo absoluto, se añade a gotas bajo remoción simultánea a 20 - 30°C una solución de 8,3 g de hemicloriguro de etiléster de ácido n-butyl-malónico en 30 g de benzol absoluto, en el transcurso de 1/2 h. Se sigue removiendo todavía durante 2 h, se separa del clorhidrato de trietilamina precipitada por aspiración, se agita el filtrado primero con ácido clorhídrico 2n y luego varias veces con 1n NaOH y H₂O y se destila el disolvente. Se obtienen 15,2 g (= 84 % del teórico) de N-caproil-N'-(α -carbetoxi-caproil)-hidrazobenzol. Después de la recristalización a partir de éter de petróleo, el producto tiene un punto de fusión de 52 a 53°C.

20 g de N-caproil-N'-(α -carbetoxi-caproil)-hidrazobenzol se calientan durante 1 h en el baño maría en ebullición en una mezcla de 200 g 1n NaOH y 185 g de dioxano y seguidamente se destila el alcohol al vacío. La mezcla reaccionante se termina de tratar tal como se explica en el ejemplo 1. Se obtienen así 10,7 g (= 81 % del teórico) de N-(α -carboxi-caproil)-N,N'-difenilhidracida del punto de fusión de 78 a 82°C.

5. α -carboxi-caproil-N,N'-difenilhidracida

En un matraz de 4 litros con cierre de remoción hermético



al vacío y refrigerador de reflujo con tubo de cloruro de calcio se calientan durante 20 h hasta 50°C 1000 g de ácido n-butilmalónico, 970 g de cloruro de tionilo en 880 g de benzol seco. A continuación se destila al vacío, bajo remoción simultánea, benzol y cloruro de tionilo en exceso. El aceite amarillo claro que queda se disuelve en 2600 g de toluol seco, y esta solución de hemicloruro o dicloruro de ácido n-butyl-malónico se echa en un recipiente de 20 litros de capacidad en forma de ampolla, susceptible de calentarse con campana de calefacción en forma de hongo y dotado de una válvula de descarga por el fondo y de un agitador V2A. En esta solución se deja afluir en el transcurso de 1 h bajo remoción constante simultánea la suspensión - agitada en un recipiente de admisión de 10 litros de capacidad - de 1000 g de N-acetilhidrazobenzol, 540 partes de N,N-dimetilanilina en 2600 g de toluol seco. La temperatura sube entonces hasta unos 45°C, y una vez concluída la adición, la solución es clara. Se calienta la mezcla reaccionante lentamente durante 3 h hasta 70°C, se mezcla con 3000 g de ácido clorhídrico 2n, se agita dicha mezcla durante 10 minutos, se separa la fase acuosa, y la fase orgánica se vuelve a lavar seguidamente con 1500 g de agua caliente. Después de separar la fase acuosa el N-acetil-N'-(α -carboxi-caproil)-hidrazobenzol se separa por cristalización. El precipitado es aspirado a 10-15°C, suspendido en 4000 g de agua caliente, es liberado del disolvente adherido soplando con vapor de agua, y el residuo se seca después de la aspiración, en la estufa de vacío a



100°C. Se obtienen 980 g (= 60 % del teórico) de N-acetil-N'-(α -carboxi-caproil)-hidrazobenzol del punto de fusión de 158 a 160°C. Después de la recristalización a partir de acetona el producto funde a 161-163°C.

5 500 partes del N-acetil-N'-(α -carboxi-caproil)-hidrazobenzol preparado de esta manera se introducen en 5700 g de 1n NaOH calentado hasta 90-95°C y se hacen reaccionar 45 minutos a esta temperatura bajo remoción simultánea. Se enfría la solución hasta 20°C, se filtra el hidrazobenzol separado por cristalización y
10 se gradúa el filtrado en pH 8 con ácido clorhídrico 2n. Se calienta la solución hasta 40°C, se la remueve a esta temperatura después de la adición de 10 g de carbón activo y 5 g de tonsilo durante 10 minutos, se aspira y con ácido clorhídrico 2n se gradúa hasta pH 3. El aceite precipitado se recoge en 1740 g de benzol y se mezcla con 990 g de éter de petróleo. Se obtienen 355
15 partes (= 80 % del teórico) de N-(α -carboxi-caproil)-N,N'-difenilhidracida del punto de fusión de 77 a 79°C.

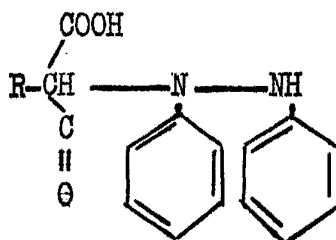
6. α -carboxi-caproil-N,N'-difenilhidracida

20 Una solución de 15,2 g de ácido n-hexil-malónico y 10,1 g de cloruro de tionilo en 36 g de éter absoluto se calienta durante 6 horas al reflujo, el disolvente es destilado seguidamente al vacío a 20-30°C y el residuo se recoge en 40 g de benzol absoluto. En esta solución benzólica se echa a gotas, a 5-10°C y en el transcurso de 1/2 horas, una solución de 14,7 g de



hidrazobenzol y 12,6 g de dimetilanilina en 80 g de benzol, bajo remoción simultánea. Se continua removiendo 2 horas a 20-25°C, se aspira del clorhidrato de dimetilanilina precipitado, y la solución benzólica se agita con 30 g de ácido clorhídrico 2n y agua, y seguidamente con 50 g de lejía de sosa 3n. Se separa la fase acuoso-alcalina, se diluye con 50 g de agua y se acidula con ácido clorhídrico 6n. El aceite precipitado se extrae con cloroformo, la solución clorofórmica se seca a través de MgSO₄ y el disolvente se destila al vacío. Se obtienen como residuo 13,3 g de N-(α-carboxi-caproil)-N,N'-difenilhidracida (= 48 % del teórico) en forma de aceite ligeramente amarillo, el cual se va cristalizando poco a poco. Después de la recristalización a partir de benzol/éter de petróleo (2:1), el producto tiene un punto de fusión de 115°C.

Si en lugar de ácido n-hexilmalónico se emplean otros ácidos malónicos sustituidos, se obtienen entonces por el mismo procedimiento y con rendimiento análogo las siguientes N-(α-carboxi-alcanoil)-N,N'-difenilhidracidas que aparecen en el cuadro, de la siguiente fórmula:



322076^{21 E}



C U A D R O

	Sustituyente R	Puntos de fusión forma de	
		bajo punto de fusión	alto punto de fusión
5	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	77-79°C (benzol/PA)	125-127°C (éter/PA)
	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	77-79°C (benzol/PA)	115-117°C (benzol)
10	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH-CH}_2\text{-} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	75-78°C	-
	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	71-74°C	106-108°C (éter/PA)
15	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	74-77°C	-
	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	113-115°C	123-124°C (éter/PA)

PA = Eter de petróleo.

Como se desprende de este cuadro, los compuestos descritos existen parcialmente en una modificación de bajo y otra de alto punto de fusión. La forma de bajo punto de fusión aparece siempre con cristalización rápida, mientras que la forma de alto



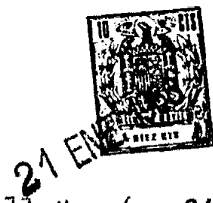
punto de fusión se produce con la cristalización muy lenta. Ambas modificaciones pueden ser traspasadas una a otra, y cada una es de por sí cromatográficamente pura.

7. α -carboxi-caproil-N,N'-difenilhidracida

5 En una solución de 18 g de N-benzoil-hidrazobenzol y
8,8 g de trietilamina en 160 g de benzol absoluto se echa a go-
tas a 20-30°C en el transcurso de 1/2 horas una solución de 17,9 g
de hemicloloruro de etiléster de ácido n-butil-malónico en 20 g de
benzol absoluto. Se sigue removiendo todavía durante 2 horas, se
10 aspira del clorhidrato de trietilamina precipitado, se agita el
filtrado primero con ácido clorhídrico 2n y luego varias veces
con 1n NaOH y agua, y se destila el disolvente al vacío. Se ob-
tienen 26,6 g (= 92 % del teórico) de N-benzoil-N'-(α -carbetoxi-
caproil)-N,N'-difenil-hidracida en forma de aceite muy viscoso,
15 que cristaliza al triturar con 65 g de ciclohexano y tiene un punto
de fusión de 97°C. Después de la recristalización a partir de ci-
clohexano, el compuesto tiene un punto de fusión de 103°C.

20 20 g de N-benzoil-N'-(α -carbetoxi-caproil)-N,N'-difenil-
hidracida se calientan en el baño maría en ebullición durante 1 1/2
horas en una mezcla de 175 g de 1n NaOH y 140 g de etanol, y a con-
tinuación se destila el alcohol al vacío. Se mezcla con 250 g de
agua, se enfría hasta 10°C, se filtra del hidrazobenzol precipitado,
se acidula el filtrado con ácido clorhídrico diluido y se recoge
en benzol el aceite precipitado. Después de mezclar con éter de

322076



petróleo y de aspirar el precipitado se obtienen 11,6 g (= 84 % del teórico) de N-(α -carboxi-caproil)-N,N'-difenilhidracida del punto de fusión de 76-78°C.

8. α -carboxi-caproil-N,N'-difenilhidracida

5 20 g de N-carbobenzoxi-N'-(α -carboxi-caproil)-N,N'-
difenil-hidracida del punto de fusión de 61-63°C (preparada aná-
logamente al ejemplo 5 a partir de N-carbobenzoxi-hidrazobenzol
y hemicloruro de etiléster de ácido n-butil-malónico) se calien-
tan en el baño maría a ebullición en una mezcla de 175 g de 1n
10 NaOH y 140 g de etanol durante 6 horas, y seguidamente se termi-
na de tratar la mezcla reaccionante como se explica en el ejemplo
5. Se obtienen 10,2 g (= 81 % del teórico) de N-(α -carboxi-ca-
proil)-N,N'-difenil-hidracida del punto de fusión de 75 a 78°C.

9. α -carboxi-caproil-N,N'-difenilhidracida

15 41,5 g de ácido n-butil-malónico se calientan durante
20 horas hasta 50°C con 40,5 g de cloruro de tionilo en 36 g y
el cloruro de tionilo en exceso es destilado al vacío bajo re-
moción simultánea. El aceite amarillo claro que queda se disuel-
ve en 106 g de benzol absoluto, y en el transcurso de 30 minutos
20 se echa a gotas una suspensión removida de 54 g de benzoilhidrazo-
benzol y 22,7 g de dimetilnilina en 106 g de benzol absoluto,
se continúa removiendo durante 1 hora, se extrae 2 veces con 100
g de ácido clorhídrico 2n cada vez, se separa la fase acuosa y se



concentra la fase benzólica por evaporación. Se obtienen 76 g (= 93 % del teórico) de un aceite muy viscoso de N-benzoil-N'-(α -carboxi-caproil)-hidrazobenzol, que cristaliza sólo muy despacio.

5 50 g del N-benzoil-N'-(α -carboxi-caproil)-hidrazobenzol rojo obtenido se calientan con 485 g de 1n NaOH durante 1 1/2 horas bajo remoción simultánea al reflujo. Después del enfriamiento se filtra del hidrazobenzol precipitado, se acidula la fase acuosa, el aceite precipitado se recoge en 130 g de benzol y se mezcla con 100 g de éter de petróleo (punto de ebullición 40 a 70°C).

10 Se obtienen 21 g (= 52 % del teórico) de N-(α -carboxi-caproil)-N,N'-difenil-hidracida del punto de fusión de 77 a 79°C.

10. Sal sódica de α -carboxicaproil-N,N'-difenilhidracida.

15 100 g de N-acetil-N'-(α -carboxicaproil)-hidrazobenzol (preparado según el ejemplo 5) se echan, bajo remoción simultánea, en 1100 ml de lejía de sosa n calentada hasta 95°C. Al cabo de un tiempo de reacción de 40 minutos a esta temperatura se enfría la mezcla reaccionante en el baño de hielo hasta unos 10°C, se mezcla con 370 ml de solución saturada, acuosa, de cloruro sódico, se sigue removiendo durante 1,5 horas a una temperatura de 5 a 10°C
20 y se aspira la sal sódica precipitada. Esta se lava en la nucha con 50 ml de solución de cloruro sódico saturada y seguidamente se disuelve en 250 ml de agua a una temperatura de 30 a 35°C, se filtra, y en el filtrado se introduce anhídrido carbónico hasta



alcanzar un valor pH de 7. La solución templada a 30°C se extrae luego tres veces con 100 ml de ligroina cada vez. Se deslíe la solución acuosa con el mismo volumen de benzol y se agita, con lo cual se forman 3 fases. La fase intermedia se separa y se deslíe con el mismo volumen de agua, formándose así una capa benzólica de tono rojizo que se tira. La capa acuosa casi incolora se deslíe con 100 ml de solución de cloruro sódico saturada, se recubre con 300 ml de benzol, se agita, y de las 3 fases que se forman se reúnen la superior y la del medio y se concentran por evaporación. La capa acuosa inferior se tira. Después de la concentración por evaporación se obtiene la sal sódica de la α -carboxiproil-N,N'-difenilhidracida con un rendimiento de 76 a 78 g, equivalente al 80 a 82 % del teórico.

322076

21 EN

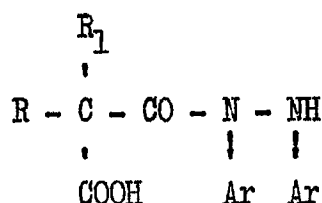


----- N O T A -----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento de fabricación de nuevas hidracidas de ácido malónico sustituidas de la fórmula

5

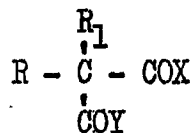


10

en la que R y R₁ pueden ser iguales o diferentes y significar un resto alquilo o alquenilo de cadena recta, ramificado o cíclico, de hasta 10 átomos C, los cuales pueden estar interrumpidos por un átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno, luego un resto ari-

lo o aralquilo, en el que el anillo aromático puede estar sustituido por halógeno, un grupo hidroxilo, metoxi, nitro, amino o dialquilamino, y R₁ además hidrógeno, y Ar significa un resto fenilo no sustituido o uno sustituido por átomos de halógeno, grupos alquilo y/o alcoxi de hasta 3 átomos C cada uno, caracterizado porque el ácido malónico de la fórmula

15



20

en la que R y R₁ tienen el significado anterior, X significa un halógeno, de preferencia cloro, e Y el grupo hidroxilo, metoxi, etoxi o benciloxi, se hace reaccionar con una hidracina de la fórmula



322076 21 ENE

HN - N - R₂
' '
Ar Ar

5 en la que Ar tiene el significado anterior y R₂ significa hidrógeno, el resto de un ácido carboxílico alifático saturado o no saturado de hasta 5 átomos C, el resto benzoilo así como el resto α -carbetoxi-caproilo, en un disolvente orgánico inerte a temperaturas de hasta 90°C, y el producto de la reacción es sometido eventualmente a una saponificación.

10 2.- PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE NUEVAS HIDRACIDAS DE ACIDO MALONICO SUSTITUIDAS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 ENE, 1966

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS