



13 J

No. 324.051

324051

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY.

Residencia: 10th and Market Streets, Wilmington, Delaware 19898, ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 4-IMINO-2,2,5,5-TETRAQUIS(POLIHALOMETIL)IMIDAZOLIDINAS".

PRIORIDAD: de las solicitudes de patentes estado-unidenses nº 439.476 del 12.3.65, nº 461.151 del 3.6.65 y nº 521.317 del 9.2.66.

15

Este invento se relaciona con compuestos heterocíclicos de nitrógeno, nuevos, que poseen una excelente actividad biológica y con la preparación de los mismos, siendo los objetos principales del invento el proporcionar dichos compuestos.

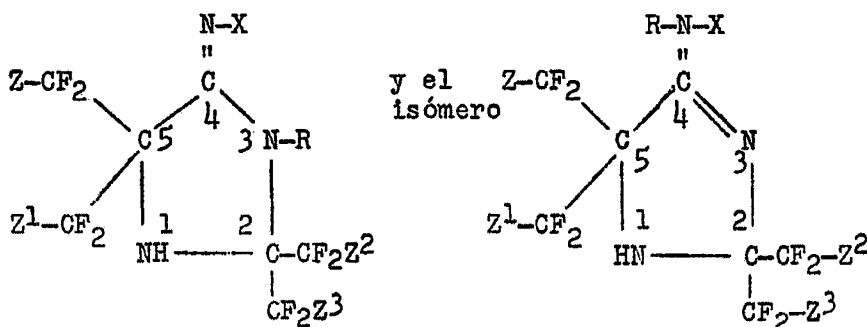
20

Los nuevos compuestos de este invento consisten en las 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(polihalometil)imidazolidinas, sus formas isómeras y tautómeras, las 4-amino-2,2,5,5-tetraquis(polihalometil)-3-imidazolidinas, y los derivados N-hidrocarbilo y N-acilo escogidos de dichas sustancias. Las fórmulas correspondientes a dichos compuestos se escriben en la forma siguiente:

25



324051



I. Forma Imidazolidina

II. Forma Imidazolina

(1) El símbolo R puede representar hidrógeno, un grupo hidrocarbilo o un grupo hidrocarbilo sustituido de hasta 6 halógenos (flúor, cloro, bromo) y/o otro grupo escogido de entre el grupo que consiste en los radicales -OH, -NH₂, hidrocarbiloxi o hidrocarbiloamino, radicales que pueden contener O ó N en la cadena de carburo y/o pueden ser sustituidos por -OH, -NH₂, -COOH, -COOM o un halógeno (correspondiendo el halógeno a la definición anterior) y correspondiendo el símbolo M a un metal alcalino o a un equivalente de un metal alcalinotérreo.

(2) El símbolo X puede representar uno cualquiera de los radicales que se definen con respecto al símbolo R

20 $\overset{O}{\parallel}$ $\overset{O}{\parallel}$
ó -C-R, ó -C-OR (correspondiendo el símbolo R a la defición anterior); y

(3) los símbolos Z, Z¹, Z² y Z³ pueden consistir en hidrógeno o flúor y pueden ser iguales o diferentes;

(4) Con la condición de que R y X juntos contienen

25

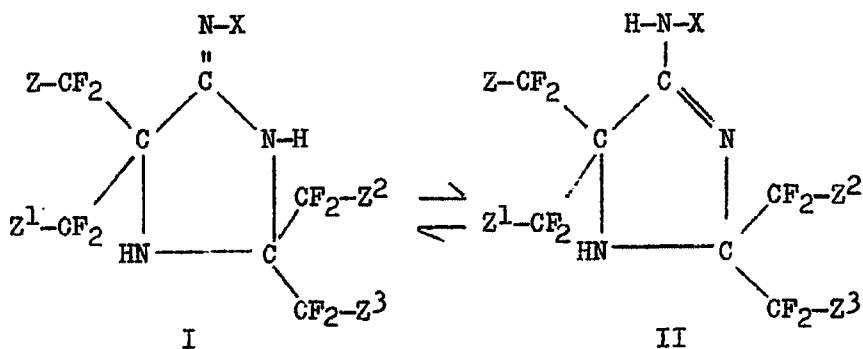


324051

no más de 30 átomos de carbono.

El término "hidrocarbilo", según se emplea en esta memoria descriptiva, significa el radical de un hidrocarburo, y abarca los radicales alcohileno, alquenilo, alquilo, cicloalcohileno, cicloalquenilo, arilo, alcarilo y aralcoholo.

Los compuestos que poseen la estructura anterior, en la que R representa hidrógeno y X y Z tienen los significados ya apuntados, son compuestos tautómeros y existen en equilibrio tautomérico, especialmente en solución, según se indica en las fórmulas que se insertan a continuación:



20 Como es de esperarse en vista del equilibrio tautomérico que abarca un protón movable, estos compuestos poseen marcadas propiedades ácidas. Por ejemplo, el hidrógeno se intercambia rápidamente con el deuterio al agregarse D₂O a una solución de acetona del compuesto, como lo demuestra la desaparición de la banda de absorción NH en el

25

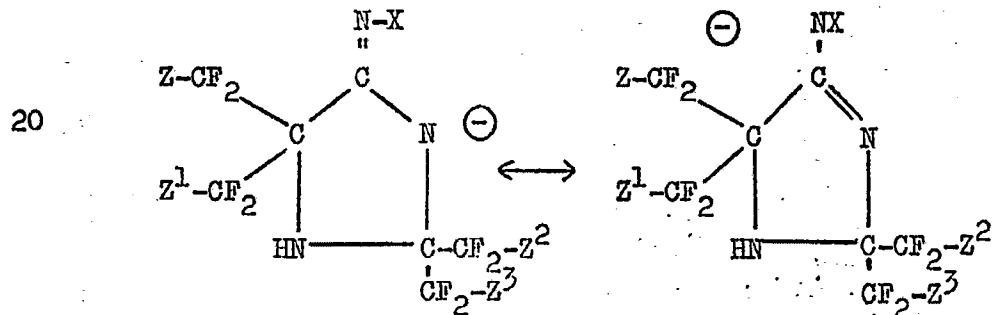


324051

espectro de resonancia magnética nuclear.

En el caso especial de la 4-imino-2,2,5,5-tetraquis-
 (trifluorometil)imidazolidina, en la que tanto la R como
 la X representan H, y todas las Zetas representan F, la
 5 transformación recíproca de estos dos hidrógenos es tan
 rápida que solo se observa una única banda de absorción
 a una temperatura de 25º C. en el espectro de resonancia
 magnética nuclear con respecto a estos dos protones; ambos
 experimentan una rápida transformación recíproca al utili-
 10 zarse el D₂O.

Como los compuestos de los tipos I y II en los cua-
 les la R representa H poseen propiedades acídicas, dichos
 compuestos pueden formar sales con las bases. Las sales
 que se obtienen de estos dos tautómeros son idénticas,
 15 pues los aniones pueden representarse por las siguientes
 formas de resonancia que corresponden a las formas tauto-
 méricas de los tipos I y II.



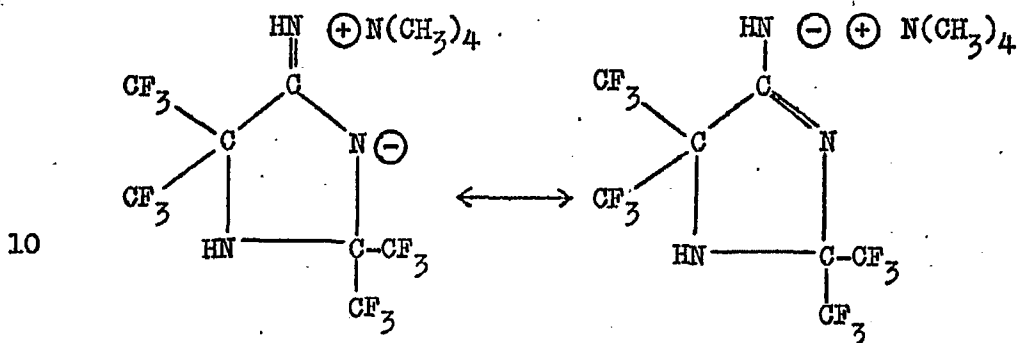
Por ejemplo, la 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-
 25 imidazolidina consiste en un ácido débil. Puede someterse



324051

valoración o titulación empleando una base fuerte, tal como el hidrato de tetrametilamonio, a fin de impartir un punto final bien definido. La sal que se obtiene mediante esta valoración puede representarse por las siguientes estructuras de resonancia:

5



10

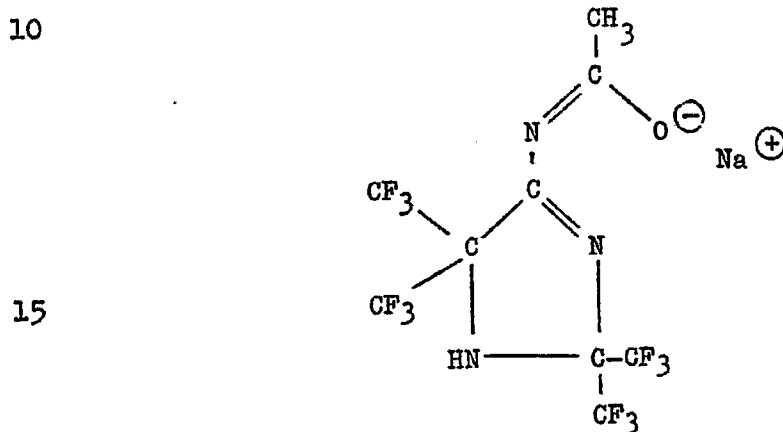
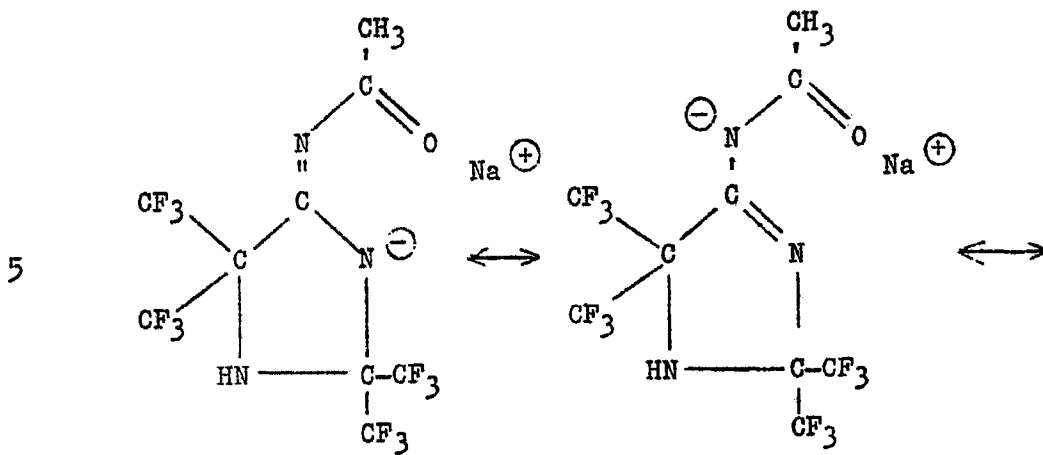
La 4-acetilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina ($R = H$, $X = CH_3CO-$, y todas las Zetas = F) consiste en un ácido fuerte. Puede someterse a valoración en agua con el hidrato de sodio, obteniéndose una sal que puede representarse por medio de las siguientes fórmulas de resonancia:

15

20

25

324051



20

25

Los compuestos representados en general por la fórmula anterior, en los que ni la R ni la X representan H, existen en forma de estructuras isoméricas semejantes a los tipos I y II ya apuntados. Ya sea uno o ambos tipos de estos compuestos pueden prepararse mediante una sola reacción, haciendo que la mezcla tautomérica en la que R representa H o R y X representan H reaccione con un reactivo de alcoholación o acilación. Por ejemplo, puede pre-

324051



pararse un derivado dimetílico correspondiente al tipo I
(R y X = CH₃) y un derivado dimetílico correspondiente al
tipo II (R= X = CH₃ y todas las Zetas = F) mediante una
sola reacción, tratando la 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(tri-
5 fluorometil)imidazolidina con sulfato de dimetilo.

Los compuestos de este invento en los cuales R o X
contienen una mitad aminica forman sales con ácidos, como,
por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido acético y otros
ácidos por el estilo y forman sales de amonio cuaternarias
10 con los haluros alcohólicos, como, por ejemplo, el yoduro
de metilo. Dichas sales son por lo general más solubles
en agua que los compuestos de que se derivan, sin perder
ninguna de sus otras funciones generales. Debe entender-
se que para los fines farmacológicos de este invento
15 (véase más adelante), tanto los ácidos como las bases em-
pleados en la formación de las sales deben ser aceptables
desde el punto de vista de la farmacología.

Los compuestos de este invento producen destacados
efectos farmacológicos que son sumamente útiles desde el
20 punto de vista terapéutico para tratar desórdenes neuro-
lógicos y psiquiátricos. Así, pues, dichos compuestos
ejercen efectos deprevisos respecto del sistema nervioso
central, disminuyendo el tono muscular esquelético, una
de las propiedades que se persiguen en el tratamiento de
25 desórdenes hipertónicos y hiperkinéticos. Esta propiedad

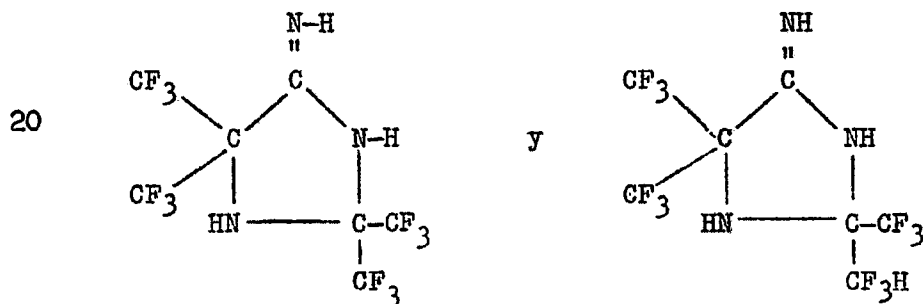
324051



es útil también para provocar el relajamiento durante la anestesia general.

Los compuestos que se prefieren abarcan los compuestos ya definidos con respecto al grupo activo en los que cualquier sustituyente alcohilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono; cualquier sustituyente aralcohilo o alcarilo contiene de 6 a 8 átomos de carbono y cualquier sustituyente hidrocarbilo carbonilo contiene de 1 a 13 átomos de carbono.

Los compuestos de este invento que se presentan en la fórmula que se inserta en primer término, pueden prepararse haciendo reaccionar la polifluoroisopropilidenoimina con un cianuro de un metal alcalino y sometiendo al calor el producto de reacción a fin de producir el siguiente grupo de compuestos que consiste en los compuestos de la fórmula que se inserta en primer término, en los que tanto la R como la X representan H, en la forma siguiente:



Los compuestos que se acaban de mencionar constituyen de por sí los agentes farmacológicos preferidos del

324051



invento y además sirven como precursores de otros compuestos preparados por métodos químicos corrientes, ya bien conocidos por los peritos en el arte de la química.

5 La síntesis discutida en forma general en los párrafos que anteceden, puede considerarse de modo más específico como un método de dos etapas el cual abarca (1) la reacción entre la polifluoroaclohilidenoimina y un cianuro de un metal alcalino, como, por ejemplo, cianuro de sodio o cianuro de potasio, a fin de formar un producto inter-

10 mediario polifluorometilettilamino-sustituido y luego (2) el calentamiento el producto intermediario a fin de despojarlo del sustituyente polifluorometilettilamino, de preferencia en un ácido, como, por ejemplo, un ácido mineral, prefiriéndose más que todo, como se ilustra luego, utilizar el ácido sulfúrico concentrado. Una ecuación destinada a ilustrar el método, en la cual las Zetas tienen el significado ya apuntado, puede escribirse (haciendo caso

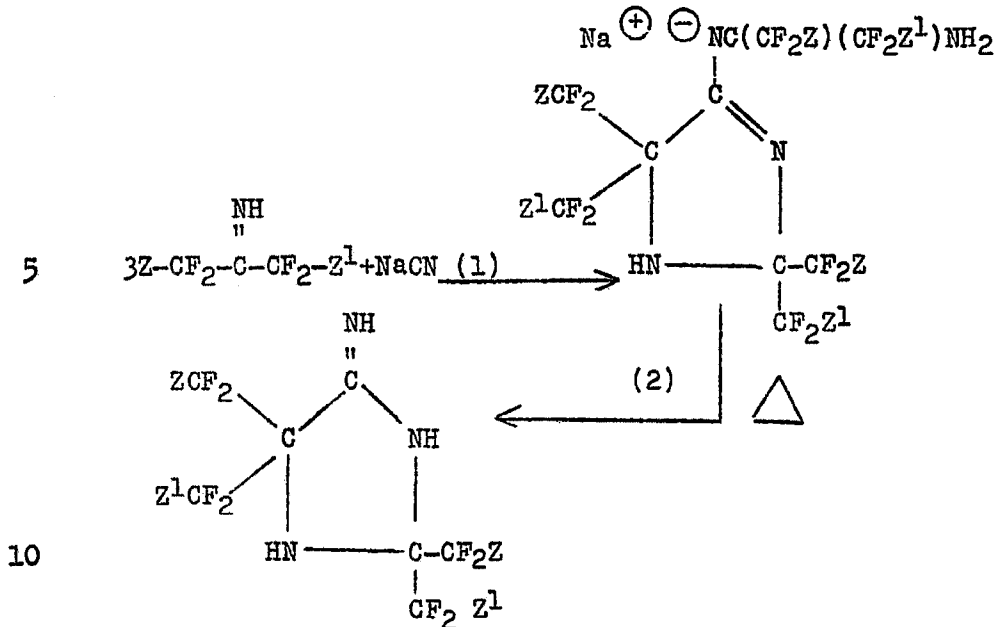
15 omiso de nuevo del isomerismo) en la forma siguiente:

20

25



324051



El producto intermedio polifluorometiletilamino-sustituido puede aislarse y constituye por sí mismo uno de los compuesto del invento.

15 Se comprende que si se desea que más de dos Zetas sean diferentes tratándose de la reacción que antecede, deben emplearse más de una imina en la mezcla de reacción obteniéndose más de un producto. Se entiende también que si bien la estequiometría del intermediario necesita que

20 tres moles de la imina reaccionen con una mol del cianuro inorgánico, las proporciones de los reactivos que se emplean en la mezcla de reacción no tienen mucha importancia y lo único que debe tenerse en mente es la economía de los materiales. El orden en que se mezclan los reactivos no

25 es un factor crítico.

324051



El método anterior se lleva a cabo, de preferencia, en un medio de reacción inerte, como, por ejemplo, la dimetilformamida; el sulfóxido de dimetilo; los nitrilos líquidos, como, por ejemplo, el acetonitrilo y el benzonitrilo; los éteres glicólicos, como, por ejemplo, los éteres dimetílicos de los etilenoglicoles y los dietilenoglicoles; etc.

La reacción es una reacción exotérmica y la tasa a la cual se agrega la imina al cianuro de un metal alcalino, o el cianuro a la imina, se ajusta de modo que la temperatura de reacción permanezca dentro de los límites de como -40° C. y como 100° C. De preferencia la temperatura se mantiene en la parte inferior de esta escala de temperaturas, a fin de reducir a un mínimo la formación de productos secundarios. La mezcla de reacción que se obtiene al terminarse de agregar los reaccionantes se acidula con una solución acuosa diluida de un ácido mineral, como, por ejemplo, una solución de 10 % de ácido clorhídrico, a fin de formar, en el caso en que la hexafluoroisopropilidiminina se utiliza como reaccionante para la imina, la 4-[1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etilamino]-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina. Esta sustancia intermedia se disuelve en ácido sulfúrico concentrado y se calienta por espacio de unos pocos minutos, como, por ejemplo, por espacio de 10 minutos, a una tempe-

324051



ratura que varía entre como 100 y 150° C. Después de en-
friarse a una temperatura de 20° C., la solución se vacia
sobre hielo machacado, con lo cual se precipita un sólido
que consiste en 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-
5 imidazolidina. Esta sustancias se aísla y se purifica
mediante los métodos corrientes.

NH
" "

Las iminas de la fórmula $Z-CF_2-C-CF_2-Z^{-1}$ que se uti-
lizan como sustancia inicial al poner en práctica el méto-
10 do anterior, pueden prepararse de diversas formas. La
halofluoroisopropilidenoimina puede prepararse según se
explica en la patente estadounidense Núm. 3.226.439 y en
el J. Org. Chem. 30, 1398 (1965). Las iminas en las que
Z ó Z^{-1} , o ambas, representan hidrógeno, pueden prepararse
15 mediante una modificación del método de Zeifman y otros.,
Akad. nauk S.S.S.R. Doklady, 153, 1334 (1963), empleado en
la preparación de la hexafluoroisopropilidenoimina. El
método empleado en la preparación de la pentafluoroisopro-
20 pílidenoimina consiste en hacer reaccionar primero la pen-
tafluoroacetona con isocianato de fenilo a una temperatura
de 200° C., más o menos, en presencia de una cantidad cata-
lítica de óxido de triarilfosfina a fin de formar la N-fe-
nilpentafluoroisopropilidenoimina, la cual se trata luego
con amoníaco a fin de obtener el N-fenil-2,2-diaminopenta-
25 fluoropropano. Esta sustancia, que no hay necesidad de



324051

aislarla o purificarla antes de someterla a la siguiente etapa que constituye también la última etapa, se hace reaccionar con pentóxido fosfórico, con lo que se elimina la anilina y se forma la pentafluoroisopropilenoimina.

5 Los compuestos de este invento en los que la R y/o la X representan otras sustancias que no sea el hidrógeno, pueden prepararse a partir de aquellos compuestos en que ambos símbolos la R y la X representan hidrógeno, o las sales de metales alcalinos de éstos últimos compuestos, 10 mediante un tratamiento con agentes de alcoholación y acilación corrientes. Los productos derivados resultantes constituyen también compuestos nuevos que resultan útiles para varios propósitos. La reacción puede llevarse a cabo poniendo en contacto las imidazolidinas ($R = X = H$), o las 15 sales de metales alcalinos de las imidazolidinas, con los reactivos alcoholantes o acilantes, sin utilizar disolventes o en presencia de un disolvente inerte, a una temperatura que varía entre 0° y 200° C., aislando el producto por medios corrientes, como, por ejemplo, mediante destilación, 20 recristalización o sublimación.

Los derivados alcoholados constituyen los compuestos de este invento en que ya sea la R ó la R y la X representas grupos hidrocarbilo o grupos hidrocarbilo sustituidos. Entre los reactivos de alcoholación adecuados pueden 25 citarse los sulfatos hidrocarbílicos o hidrocarbílicos sus-

324051



tituidos, los p-toluenosulfonatos, y los haluros. Pueden
emplearse otros reactivos de alcoholación especiales, como,
por ejemplo, el formadehido o el formaldehido en combina-
ción con amoniaco o aminas (reactivos de aminometilación
5 Mannich), a fin de producir compuestos en los que la R re-
presenta un grupo hidrometilo, hidroximetoximetilo o amino-
metilo.

Los derivados acilatados consisten en los compuestos
de este invento en los cuales X representa un grupo acilo
10 o un grupo acilo sustituido. Entre los reactivos de aci-
lación adecuados pueden citarse los haluros y los anhídri-
dos acílicos (o acílicos substituidos) y las cetonas. En
el caso especial en que el reactivo de acilación consiste
en cloruro de oxalilo, se forman las 4-isocianato-2,2,5,5-
15 tetraquis(polifluorometil)-3-imidazolinas, pudiéndose hacer
reaccionar más aun estos isocianatos con alcoholes a fin
de obtener los carbamatos.

Este invento se ilustra más detalladamente en los
ejemplos que se insertan a continuación:

20

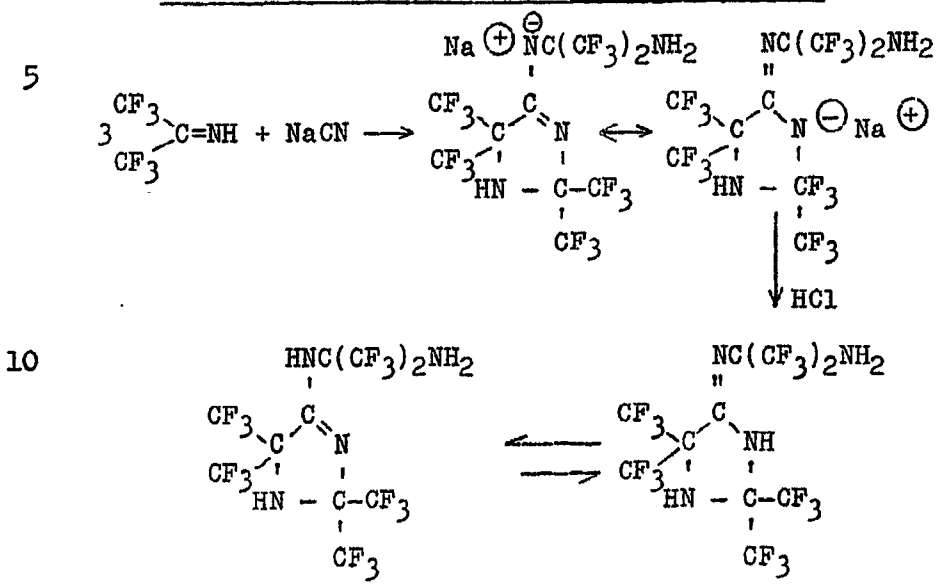
25

324051



EJEMPLO 1

A. Preparación de la 4-[1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etilamino]-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolína
R = H; X = -C(CH₃)₂NH₂; todas las Z's = F)



15 Se destila poco a poco la hexafluoroisopropilideno-
 imina, 20 ml. a una temperatura de -10° C. (ca 30,8 g.,
 0,187 de mol) en una suspensión agitada de 3,06 g. (0,0625
 mol) de cianuro de sodio pulverizado en 50 ml. de sulfóxi-
 do de dimetilo. Se desarrolla una reacción exotérmica.

20 Se ajusta la tasa a que se agrega la imina de modo que la
 temperatura de la mezcla de reacción no ascienda a más de
 65° C. Al terminarse la adición, la cual dura como 20
 minutos, la mezcla de reacción se convierte en una mezcla
 homogénea. La mezcla se enfría a una temperatura de 20°
 25 C. y luego se vacía en 500 ml. de agua que contiene 100

324051



ml. de ácido clorhídrico al 10 %. El aceite que se forma se aísla separando por decantación la fase acuosa. Se agrega agua fresca (500 ml.), y el aceite y el agua juntos se someten a una agitación vigorosa. El aceite se solidifica. El sólido se recoge en un filtro, se prensa hasta la sequedad y luego se deseca en un desecador al vacío sobre pentóxido de fósforo. En esta forma se obtienen 24,1 g. (74 % de la cantidad teórica) de 4- $\sqrt{1}$ -amino-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etilamino-2,2,5,5-teraquis-(trifluorometil)-3-imisazolina en forma de un polvo hidrófobo blanco, con punto de fusión de 45 a 46° C. Con fines analíticos se recrystaliza una muestra utilizando una solución de pentano. El espectro de resonancia magnética nuclear del F^{19} en $CDCl_3$ exhibe dos septetes ($J = 5,0$ c.p.s.) centrados a 72,8 y 77,9 p.p.m. del triclorofluorometano empleado como norma interna, y un solete (singlet) a 79,8 p.p.m., todos con áreas iguales. El espectro de resonancia magnética nuclear del protón en $CDCl_3$ exhibe dos soletes (singlets) anchos a 5,55 y 3,57 p.p.m. (cada uno, área 1) y un solete ancho a 3,08 p.p.m. (área 2) del tetrametilsilano empleado como norma interna. El espectro infrarrojo exhibe una banda a 5,97 μ .

Anál. Calculado para $C_{10}H_4F_{18}N_4$:

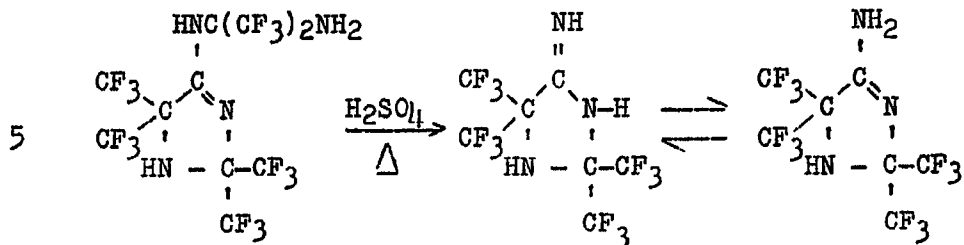
C, 23,00; H, 0,77; F, 65,49

Se encontró: C, 23,21; H, 0,91; F, 65,23



324051

B. Preparación de la 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina
R = X = H; todas las Z's = F



La 4-1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etil-
amino7-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina,
10 47,1 g., preparada según se describe en la parte A de este
ejemplo, se disuelve en 100 ml. de ácido sulfúrico concen-
trado y la solución agitada se calienta hasta una tempera-
tura de 150° C., manteniéndose la temperatura a dicho ni-
vel por espacio de 10 minutos. Se forma espuma durante
15 el período de calentamiento. La solución se enfría luego
a una temperatura de 20° C. y se vacía sobre un litro de
hielo machacado. El sólido blanco que se forma se recoge
en un filtro después de haberse derretido el hielo y se la-
va con agua. Al cristalizarse de nuevo de una solución
20 de alcohol y agua (1:2) se obtienen 31,5 g. (un rendimien-
to de 98 %) de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imi-
dazolidina en forma de unas agujas largas incoloras, con
punto de fusión de 158 a 159° C.

25

324051



EJEMPLO 2

Preparación de la 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina

R = X = H; todas las Z's = F

5 Este ejemplo ilustra la forma de quitar el sustituyente polifluorometiletilamino de la sustancia intermedia, es decir, la segunda etapa del método, lo que se logra calentando la mezcla de reacción procedente de la primera etapa mientras se realiza la destilación a la presión atmosférica para quitar el disolvente.

10 La hexafluoroisopropilidenoimina (25 g., 0,15 mol) se destila poco a poco en una suspensión agitada de 10 g. (0,2 mol) de cianuro de sodio en 50 ml. de acetonitrilo. Se desarrolla una reacción exotérmica. La mezcla se enfría a fin de mantener la temperatura a un nivel inferior
15 a 35° C. Después de terminarse la adición, la mezcla de reacción se agita por espacio de 30 minutos a la temperatura ambiente y se agregan 50 ml. de agua. El pH de la solución se ajusta a un nivel de 7, lo que se logra agregando una pequeña cantidad de ácido clorhídrico. Se separa
20 la capa orgánica, se lava dos veces con agua y se seca con sulfato de magnesio anhidro. El líquido se separa por destilación a la presión atmosférica y el residuo sólido se recristaliza dos veces a partir de una solución de benceno, utilizando carbón vegetal como el agente descolorante.
25 En esta forma se obtienen 4,1 g. (15 % de la can-



324051

5 tidad teórica) de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en forma de unas agujas incoloras, con punto de fusión de 150 a 160° C. El espectro de resonancia magnética nuclear del protón en sulfóxido dimetilico abarca un solete (singlet) ancho a +7,2 p.p.m. (área 2) y un solete bien definido a +6,06 p.p.m. (área 1). El espectro de resonancia magnética nuclear del F¹⁹ en acetona abarca un par de septetes (J = 4,7 c.p.s.) a 71,5 y 76,5 p.p.m. del triclorofluorometano que se utiliza como
10 norma interna. El espectro infrarrojo abarca bandas a 2,85, 2,9, 2,96, 3,04, 3,10, 3,16, 5,9 y 6,2 μ. Una fuerte banda a 5,9 μ indica que el tautómero 4-imino se halla presente en una cantidad considerable.

Anál. Calculado para C₇H₃F₁₇N₃:

15 C, 23,55; H, 0,85; F, 63,85; N, 11,77

Se encontró: C, 23,77; H, 1,35; F, 64,05; N, 12,05

La actividad relajante de los músculos de este compuesto, es decir, de la 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina la atestigua la pérdida de los reflejos estatocinéticos en los ratones Domino, E. F. y otros, J. Pharmacol. Exptl. Therap., 105, 486-497 (1952) y la abolición de la rigidez muscular en gatos en estado de cerebración inconsciente Goodman, L., Bull. New England Med. Center 5, 97-100 (1943). El compuesto es de 10 a 60
25 veces más activo que el clordiazepóxido, una droga que se

324051

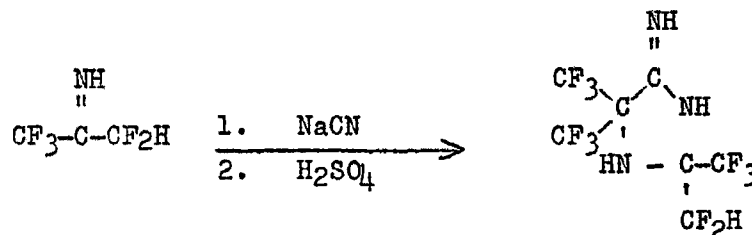


emplea extensivamente en el tratamiento de desórdenes del sistema muscular esquelético. Además, posee una razón terapéutica de 12 en ensayos en que la sustancia se emplea como relajante aplicado a ratones, si se compara con el clorodiazepóxido, el que tiene una razón terapéutica de 6,5.

EJEMPLO 3

La 4-imino-2,5-bis(difluorometil)-2,5-bis(trifluorometil)-imidazolidina
R = X = H; Z = Z² = F; Z¹ = Z³ = H

10



15

Una solución de 24,1 g. (0,163 mol) de pentafluoroisopropilidenoimina (preparada según se describe luego) en 50 ml. de dimetilformamida se enfría a una temperatura de 0° C. y se agregan en porciones, durante un período de 30 minutos, 4,9 g. (0,1 mol) de cianuro de sodio pulverizado. Se continua el enfriamiento a fin de evitar que la temperatura ascienda a más allá de 5° C. La mezcla de reacción se agita por espacio de 2 horas a una temperatura de 25° C. y luego se vacía en 200 ml. de ácido clorhídrico al 10 %. El aceite que se separa, es decir la 4- $\sqrt{1}$ -amino-

25

324051



2,2-difluoro-1-(trifluorometil)etilamino-2,5-bis(difluo-
rometil)-2,5-bis(trifluorometil)-3-imidazolina, se lava
con 200 ml. de agua, y luego se disuelve en 25 ml. de
ácido sulfúrico fumante al 20 %. Se calienta la solución
5 de ácido sulfúrico a una temperatura de 150° C., se en-
fría y se vacía sobre 25 g. de hielo. El sólido que se
forma se recoge en un filtro y se lava con agua. La su-
blimación a una temperatura de 100° C. (10 mm.) produce
2,9 g. de un polvo cristalino de color blanco, con punto
10 de fusión de 118 a 119,5° C. (cápsula cerrada, Producto A).

El filtrado se diluye en aun más agregando 200 ml.
de agua y ^{se}hace ligeramente básico agregando una solución
acuosa de hidrato de potasio al 50 %. El precipitado que
se forma se recoge en un filtro, se lava con agua, se
15 deseca al aire y sublima a una temperatura de 100° C.
(10 mm.). En esta forma se obtienen 5,79 g. de 4-imino-
2,5-bis(difluorometil)-2,5-bis(trifluorometil)imidazolidi-
na en forma de un polvo cristalino de color blanco, con
punto de fusión de 142 a 144° C. (cápsula cerrada, Produc-
20 to B). La resonancia magnética nuclear F^{19} del producto B
en acetona indica que consiste en una mezcla de dos isó-
meros, en la cual predomina uno de los isómeros. La re-
gión CF_3 exhibe un mutiplete complejo a +72,8 p.p.m. ($3F$)
y multipletes complejos en una razón de como 1:2 a 77,1 y
25 77,7 p.p.m. (ambos juntos, $3F$); la región CF_2H exhibe dos



324051

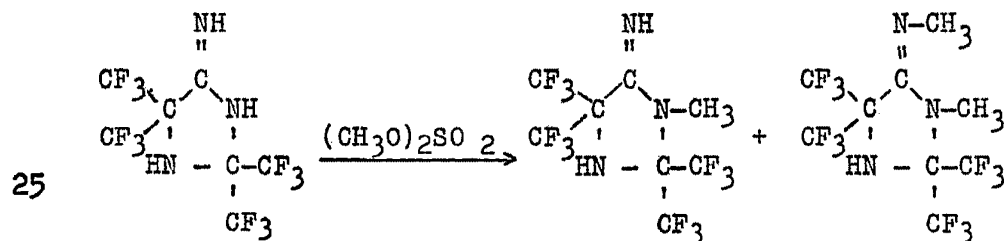
dobletes ($J = 54$ c.p.s.) que se fracciona aun más en multipletes complejos centrados a $+127,0$ y $+131,0$ p.p.m. La resonancia magnética nuclear H^1 exhibe dos triplete ($J = 54$ c.p.s.) con topes centrados a $\gamma 3,56$ y $\gamma 3,98$ (1H cada uno); una amplia absorción a $\gamma 5,12$ (1H) y una absorción muy amplia a $\gamma 3,0$ (2H). La absorción infrarroja exhibe una banda a $5,91 \mu$ respecto de C=N.

Anal. Calculado para $C_7H_5F_{10}N_3$: C, 26,18; H, 1,57; F, 59,17; N, 13,08. Se encontró: C, 26,49; H, 14,5; F, 59,15; N, 12,92.

La pentafluoroisopropilidenoimina que se utiliza como material de partida puede prepararse haciendo reaccionar un isocianato de fenilo con pentafluoroacetona en presencia de óxido de trifenilfosfina a una temperatura de $200^\circ C$. a fin de obtener la N-fenilpentafluoroisopropilidenoimida. Este producto se hace reaccionar primero con amoníaco y luego con pentóxido fosfórico a fin de obtener la pentafluoroisopropilidenoimina que se apetece.

EJEMPLO 4

20 3-Metil- y 3-metil-4-metilimino derivados de la 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina
 $R = -CH_3$; $X = H$ y $-CH_3$; todas la Z's = F



324051



Se calienta rápidamente hasta alcanzar el punto de ebullición (188° C., más o menos) una solución que consiste en 10,0 g. de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina en 20 ml. de sulfato de dimetilo. Se agregan gota a gota 50 ml. de agua a la mezcla de reacción caliente a fin de descomponer el exceso de sulfato de dimetilo. La solución resultante se enfría luego y se neutraliza con 135 ml., más o menos, de una solución acuosa de hidrato de sodio y el sólido blanco que se separa se recoge en un filtro, se lava bien con agua y se deseca al aire. En esta forma se obtiene una mezcla cruda de los derivados metilados. Un análisis cromatográfico realizado en una columna rellena con ladrillo refractario impregnado con una grasa de petróleo designada con el nombre de Apiezon L a una temperatura de 95° C., demuestra que la mezcla consiste en 73 % del derivado dimetilico (el segundo componente eluido) y 23 % del derivado monometilico (el primer componente eluido).

Los dos componentes se separan mediante recristalización fraccionada, utilizando una solución de pentano. Se sigue el curso o desarrollo de la cristalización empleando cromatografía de gas, recristalizándose cada uno de los componentes hasta alcanzar una pureza de más de 99 %.

La 4-imino-4-metil-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina se obtiene en forma del componente menos so-

324051



luble (el compuesto original que constituye el 23 %) tiene forma de unas agujas incoloras, con punto de fusión de 121 a 122° C. (cápsula cerrada). El espectro infrarrojo exhibe una banda a 5,95 μ en lo que se refiere al C=N.

5 El espectro de resonancia magnética nuclear del F¹⁹ en acetona exhibe un septete (J = c.p.s.) centrado a 73,6 p.p.m. y un multiplete a 75,4 p.p.m. del CCl₃F que se emplea como norma interna. El espectro de resonancia magnética nuclear del H¹ en (CD₃)₂CO exhibe un septete (J_{HF} =

10 0,85 c.p.s.) a 3,12 p.p.m. (área 3) y dos absorciones anchas a 8,1 y 5,95 p.p.m. (área, 1 cada una).

Anál. Calculado para C₈H₅F₁₂N₃:

C, 25,89; H, 1,36; F, 61,43; N, 11,32

Se encontró: C, 25,92; H, 1,54; F, 60,73; N, 11,92

15 La 3-metil-4-metilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina pura se obtiene como el componente más soluble (el componente original que constituye el 73 %) en forma de un polvo cristalino blanco, con punto de fusión de 48 a 49° C. El espectro infrarrojo exhibe una

20 banda a 5,92 μ en lo que se refiere al C=N. El espectro de resonancia magnética nuclear del F¹⁹ en acetona exhibe un par de septetes (J = 46 c.p.s.) a 73,6 y 75,4 p.p.m. a contar del CCl₃F que se emplea como referencia interna. El espectro de resonancia magnética nuclear H¹ en

25 (DC₃)₂CO exhibe dos soletes a 3,33 y 3,02 p.p.m. (área, 3



324051

cada una) y banda ancha de absorción a 6,25 p.p.m. (área 1) a partir del $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ que se emplea como referencia interna.

Anal. Calculado para $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_{12}\text{N}_3$:

5 C, 28,06; H, 1,83; F, 59,20; N, 10,91

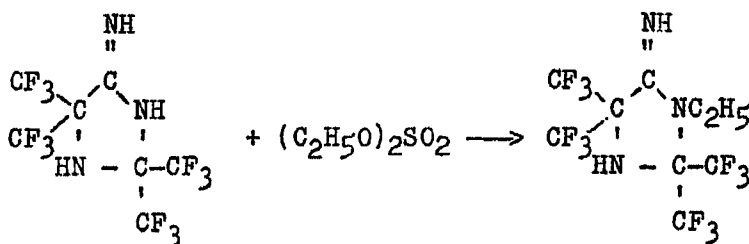
Se encontró: C, 28,30; H, 1,89; F, 58,51; N, 10,65

EJEMPLO 5

3-etil-4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina

R = $-\text{C}_2\text{H}_5$; X = H; todas las Z's = F

10



15

Se calienta una mezcla de 5,0 g. de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina y 10 ml. de sulfato de dietilo hasta alcanzar el punto de ebullición (200° C., más o menos) por espacio de 5 minutos, y luego se agrega agua con mucho cuidado a la mezcla de reacción a fin de

20

descomponer el exceso de sulfato dietílico. Se agrega 1 g. de carbón activado y se filtra la mezcla. El filtrado se neutraliza con una solución acuosa de hidrato de sodio al 10 % y el sólido que se precipita se recoge en un filtro y se recristaliza a partir de una solución de acetona. En

25

esta forma se obtienen 2,48 g. de 3-etil-4-imino-2,2,5,5-



324051

tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en forma de unas agujas incoloras, con un punto de fusión de 113 a 114° C. (cap. cerrada). El espectro infrarrojo abarca una banda a 5,96 μ. El espectro de resonancia magnética nuclear F^{19} en acetona, exhibe dos septetes ($J = 4,6$ c.p.s.) centrados a 73,7 y 75,4 p.p.m. a partir del CCl_3F empleado como norma interna. El espectro de resonancia magnética nuclear H^1 exhibe dos absorciones amplias a 6,30 y 7,75 p.p.m. (área, 1 cada una), un cuartete ($J = 7$ c.p.s.) centrado a 3,54 p.p.m. (área 2) y un triplete ($J = 7$ c.p.s.) centrado a 1,15 p.p.m. (área 3) a partir del $(CH_4)_4Si$ empleado como referencia interna.

Anál. Calculado para $C_9H_7F_{12}N_3$:

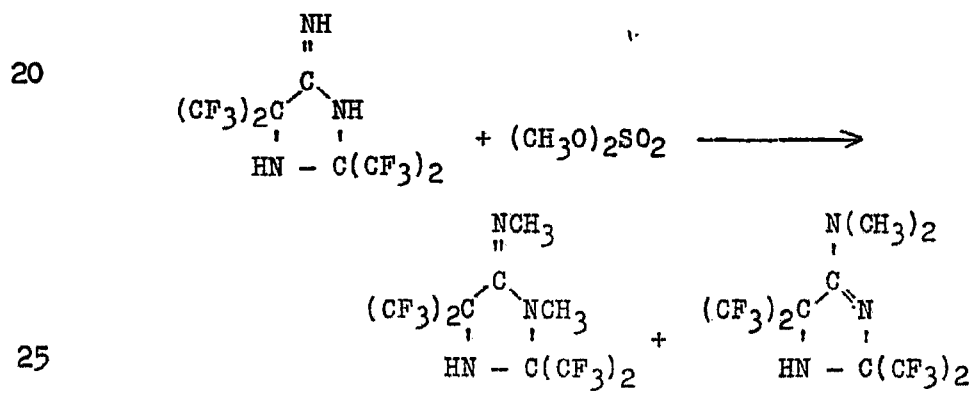
C, 28,06; H, 1,83; F, 59,20; N, 10,91

15 Se encontró: C, 28,40; H, 2,16; F, 58,96; N, 11,16

EJEMPLO 6

4-dimetilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolidina

R = X = -CH₃; todas las X's = F





324051

Una muestra de 10,0 gramos de 4-imino-2,2,5,5-tetra-
quis(trifluorometil)imidazolidina y 30 ml. de sulfato de
dimetilo (exceso) se calientan juntos por espacio de 8 ho-
ras a una temperatura de 200° C. en una autoclave de 80 ml.
5 de capacidad forrada interiormente con una aleación resis-
tente a la corrosión conocida con el nombre de Hastelloy®.
La bomba se enfría a una temperatura de 0° C. y se desfoga.
El exceso de sulfato de dimetilo que se halla presente en
el residuo de color oscuro que se obtiene (44 g.), se des-
10 compone en el punto de ebullición mediante la adición, go-
ta a gota, de 10 m. de agua durante un periodo de 1/2 hora,
bajo reflujo. La mezcla se enfría y se neutraliza con una
solución de hidrato de sodio diluida. La extracción por
15 medio de éter seguida de un lavado (con agua), una dese-
cación (con sulfato de magnesio) y la evaporación de los
extratos de éter, produce un semisólido de color blanco.
El semisólido se disuelve en una solución caliente de
éter y pentano, se enfría y se filtra. El filtrado se so-
mete a un análisis cromatográfico de gas, y los dos com-
20 ponentes principales, excepción hecha de los disolventes,
se aíslan de los gases efluentes, atrapándolos con nitró-
geno líquido. El compuesto eluido en primer término en
una columna de silicona consistía en la 3-metil-4-metilimi-
no-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina (se aísla
25 como 1 g. del producto). El compuesto eluido en segundo



324051

término (se aísla 0,8 g.), con punto de fusión de 30 a 33°
C., consistía en 4-dimetilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluoro-
rometil)-3-imidazolína, fundándose esta conclusión en lo
siguiente: espectro de resonancia magnética nuclear H^1 ,
5 $(CH_3)_2N$ bien definido a 3,19 p.p.m. y NH a 6,05 p.p.m.;
espectro de resonancia magnética nuclear F^{19} , un par de
septetes ($J = 4$ c.p.s.) a +69,4 y +7,78 p.p.m. del $FCCl_3$
interno a 56,4 megaciclos; IR, en el anillo C=N a 6,12 μ
y NH bien definido a 2,88 μ .

10 Anal. Calculado para $C_9H_7N_3F_{12}$ (385,17):

C, 28,06; H, 1,83; F, 59,20; N, 10,91

Se encontró: C, 28,51; H, 2,28; F, 59,33; N, 10,85

EJEMPLO 7

- 15 A. 3-etil-4-etilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-
imidazolidina y
B. 4-etilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-
imidazolína

A. R = $-C_2H_5$; X = $-C_2H_5$; todas la Z's = F

B. R = H; X = $-C_2H_5$; todas la Z's = F

20 Se calienta a reflujo por espacio de 75 minutos una
solución de 20,0 g. de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluoro-
rometil)imidazolidina en 50 ml. de sulfato de dietilo y
luego se agrega agua (20 ml.) a la mezcla de reacción ca-
liente, con mucha cautela, a fin de descomponer cualquier
exceso de sulfato de dietilo. La mezcla de reacción de
color negro se diluye en 300 ml. de agua y se neutraliza
25 con hidrato de sodio 6N. Se separa la fase orgánica por



324051

destilación a vapor (un volumen total de 100 ml.), seguida por la extracción del destilado por medio de éter. Al efectuarse la concentración se obtienen 23,8 g. de una mezcla que consiste en un sólido y un aceite. La totalidad de la muestra se trata de nuevo bajo reflujo con 40 ml. de sulfato dietílico y se aísla en la forma que se explica anteriormente, obteniéndose 21,5 g. de un aceite. Un análisis cromatográfico con gas indica que el aceite consiste en 56 % de un material con un período de retención de 10,9 minutos, 33 % de un material con un período de retención de 12,6 minutos, 7 % de 3-etil-4-imino-2,2,5,5-tetraquis-(trifluorometil)imidazolidina y 2 % del material que se utiliza como sustancia de partida, sin reaccionar.

La cromatografía prevarativa de gas produce muestras de los dos componentes principales. El compuesto (A), eluido en primer término, consiste en 3-etil-4-etilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina, que se aísla en forma de un aceite, n_D^{23} 1,3624. Una destilación efectuada a través de un alambique de senda corta da una muestra analítica: espectro de resonancia magnética nuclear 6,7 γ - peso 5, multiplete de escasamente dos cuartetes con otro pico por encima; y 9,0 γ - peso 6, dos tripletes traslapados centrados a 9,01 ($J=7,5$ c/s) y 9,03 ($J=6,0$ c/s). Tratándose del $CDCl_3$, la adición de ácido trifluoroacético y deuterio (dos fases) cambia el pico 6,7 en un

324051



cuartete bien definido (peso 4), y el pico 9,0 en un tri-
plete (peso 6). El espectro de la masa exhibe un pico
padre a m/e 413.

IR: 3480 (NH) y 1705 cm^{-1} (C=N)

5 Anál. Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_{12}\text{N}_3$:

C, 32,0; H, 2,7; F, 55,2; N, 10,2

Se encontró: C, 32,0; H, 2,8; F, 55,7; N, 10,3
55,7

10 El compuesto eluido en segundo término (B), consis-
te en la 4-etilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-
imidazolina aislada en forma de un aceite, n_D^{23} 1,3514.
Se obtiene una muestra analítica mediante destilación a
través de un alambique de senda pequeña: espectro de reso-
nancia magnética nuclear H^1 5,12 γ - peso 1, triplete an-
15 cho; 6,6 γ - peso 3, multiplete, que parece ser una divi-
sión aproximada del cuartete en dobletes con un triplete
por encima; y 8,98 γ - peso 3, un triplete ($J = 7,2$ c/s).
Tratándose del CDCl_3 , la adición de ácido trifluoroacético
y óxido de deuterio hace que se simplifique el espectro
20 quedando formado por un cuartete (peso 2) a 6,6 γ y un
triplete (peso 3) a 8,9 γ a lo largo de un pico de trans-
formación DOH bien definido. El espectro de la masa exhi-
be un pico padre o precursor a m/e 385 y un pico básico a
m/e 316 (pico precursor $-\text{CF}_3^+$).

25

324051



Anál. Calculado para $C_9H_7F_{12}N_3$:

C, 28,1; H, 1,8; F, 59,2; N, 10,9

Se encontró: C, 28,0; H, 2,2; F, 58,7; N, 11,2
59,0

5

EJEMPLO 8

3-etil-4-metilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-
imidazolidina

R = -C₂H₅; X = -CH₃; todas las Z's = F

10

Se calienta a reflujo una solución de 5,0 g. de 3-
etil-4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidi-
na en 5 ml. de sulfato de dimetilo por espacio de 2 minu-
tos y se trata con agua (1 ml.), mientras está caliente
todavía, a fin de descomponer el exceso de sulfato de
dimetilo. Se agregan 15 ml. más de agua y la mezcla se

15

neutraliza con hidrato de sodio 6 N. La fase orgánica se
separa por extracción al éter (3 x 10 ml.) y por concen-
tración. El aceite resultante de color amarillo (5,3 g.)
se separa mediante cromatografía preparativa de gas, ob-
teniéndose los dos componentes que existen en mayores can-
tidades. El compuesto más abundante (76 %) consiste en la

20

3-etil-4-metilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imi-
dazolidina, y se aísla en forma de un aceite. El espec-
tro de resonancia magnética nuclear H^1 exhibe un mutiplete
a 6,6 - 6,9 γ - peso 6, que parece consistir en un cuartete
(J = 7 c/s) a 6,68 γ , un solete (singlet) bien definido a

25

6,88 γ y un NH ancho centrado a 6,62 γ ; y un triplete

324051



($J = 7$ c/s) a 9,03 γ - Peso 3. El espectro de la masa abarca un pico padre o precursor a m/e 399, con el pico base a m/e 302 (precursor $-\text{CF}_3$ y C_2H_4^+).

IR: 3520 (NH) y 1710 cm^{-1} (C=N)

5 Anál. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_{12}\text{N}_3$:

C, 30,1; H, 2,3; F, 57,1; N, 10,5

Se encontró: C, 30,8; H, 2,5; F, 57,0; N, 10,6
30,7 2,6 57,1 10,2

10 El segundo componente principal (15%) se observa que es idéntico a la 4-dimetilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluoro)-3-imidazolina.

Ejemplo 9

4-etilimino-3-metil-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina

R = $-\text{CH}_3$; X = $-\text{C}_2\text{H}_5$; todas las Z's = F

15 Se calienta a reflujo una solución de 5,0 g. de 3-metil-4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en 12,5 ml. de sulfato dietílico por espacio de 15 minutos. Se trata cuidadosamente la mezcla de color negro con 5 ml. de agua mientras está caliente todavía, a fin de
20 descomponer el exceso de sulfato dietílico. Se agregan 30 ml. más de agua y la mezcla se neutraliza con hidrato de sodio 6 N. Se agrega una gota de silicona como antiespumante y la mezcla se destila hasta obtenerse 20 ml. de destilado. La fase orgánica (4,2 ml.) se extrae con éter
25 (20 ml. y 2 x 10 ml.). Los extractos al éter se desecan

324051



sobre sulfato de magnesio y se concentran a fin de obtener 5,5 g. de un aceite. La mezcla cruda se somete a cromatografía preparativa de gas (succinato de butanediol a una temperatura de 75° C.), con lo cual se obtiene un aceite
5 que es idéntico a la 4-etilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina, y 1,81 g. de un aceite que consiste en 4-etilimino-3-metil-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina, n_D 1,3615. Esta sustancia tiene un espectro de absorción I.R. muy semejante al del isómero 3-etil-
10 4-metilimino. Sin embargo, los espectros de masa correspondientes a dichas sustancias son muy diferentes, teniendo el isómero 4-etilimido-3-metilo el pico precursor a m/e 399 y el pico base a m/e 384 (precursor $-\text{CH}_3^+$).

Anál. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_{12}\text{N}_3$:

15

C, 30,1; H, 2,3; F, 57,1; N, 10,5

Se encontró: C, 30,5; H, 2,5; F, 57,0; N, 10,3
30,8 2,6 57,0

20

Al repetirse los procedimientos descritos en los Ejemplos 4 a 9, pero reemplazando el sulfato dimetilico y el sulfato dietilico empleados en dichos ejemplos con sulfatos dialcohólicos o p-tolueno-sulfonatos alcohólicos en los que los grupos alcohilo tienen hasta 15 átomos de carbono, se obtienen los siguientes derivados alcohólicos de las 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidinas (o los tautómeros de las mismas):
25

324051



1965

- 3-butil-4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-
imidazolidina;
4-dioctilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-
3-imidazolina;
5 3-decil-4-decilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluoro-
metil)imidazolidina; y
3-dodecil-4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-
imidazolidina.

De modo semejante, al repetirse los procedimientos
10 de los Ejemplos 4 a 9, pero reemplazando las 4-imino-
2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidinas especiales
empleadas en dichos ejemplos por las imidazolidinas ade-
cuadas que poseen grupos difluorometilicos en vez de los
grupos trifluorometilicos y se utilizan agentes alcohilan-
15 tes semejantes, se obtienen los siguientes derivados:

- 4-n-propilamino-2,5-bis(difluorometil)-
2,5-(bis(trifluorometil)-3-imidazolina;
3-butil-4-imino-2,2,5,5-tetraquis(difluoro-
metil)imidazolidina; y
20 4-n-hexil-2,2,5,5-tetraquis(difluorometil)-
imidazolidina.

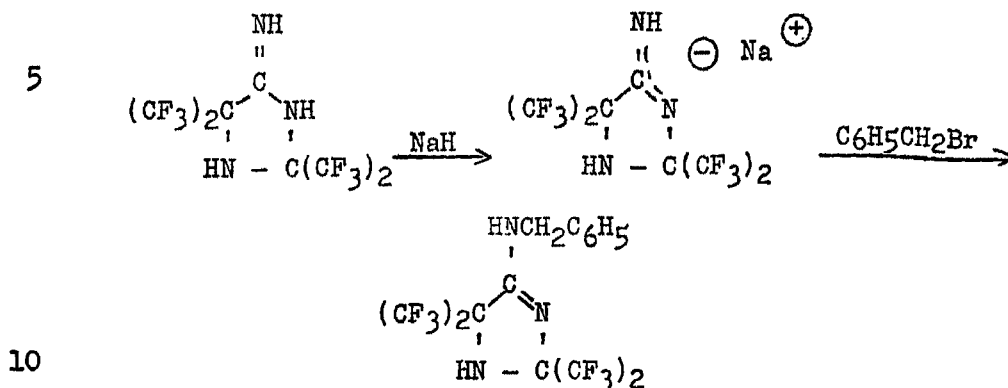
La alcoholación de las sales de los metales alcalinos
de las 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(polifluoroalcohol)imida-
zolidinas con agentes alcoholantes de haluro se ilustra
25 en los Ejemplos 10 a 13.

324051



EJEMPLO 10

4-bencilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina
 R= H; X = -CH₂C₆H₅; todas la Z's = F



Una muestra de 7 gramos (0,02 mol) de 4-amino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina disuelta en 10 ml. de 1,2-dimetoxietano se agrega a una temperatura de <10° C. a 1 g. de una mezcla de 54 % hidruro de sodio y aceite mineral (0,02 mol) en 50 ml. de 1,2-dimetoxietano. La suspensión agitada se somete a reflujo por espacio de 2 horas, se enfría y se agregan 4,0 g. (0,023 mol) de bromuro bencílico a una temperatura de <10° C. La mezcla se calienta a reflujo por espacio de 22 horas (un precipitado amarillo), se enfría y se filtra a fin de separar el bromuro de sodio. Al destilarse el producto a través de una columna de banda giratoria, se obtienen 6,3 g. (70 %) de 4-bencilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina en forma de un líquido incoloro, con punto de ebullición de 120° C. (10 mm.). El espectro de resonancia magética nuclear H¹

15

20

25

324051



1966

exhibe NH a γ 2,35 y γ 3,85, -H aromático a 2,68 y un do-
blete ($J = 6$) respecto de un -CH₂- dividido por NH. El es-
pectro de resonancia magnética nuclear F¹⁹ exhibe un par
de septetes ($J = 5$) a 72,7 y 78,1 p.p.m. de parte del
5 CFCl₃. El espectro de la masa exhibe un ión precursor a
m/e 447 que representa el 42 % del pico de base a m/e 91
(CH₂C₆H₅⁺).

Anál. Calculado para C₁₄H₉N₃F₁₂:

10 C, 37,60; H, 2,03; F, 51,10; N, 9,40
Se encontró: C, 37,59; H, 2,13; F, 50,87; N, 9,42.

EJEMPLO 11

4-(alilamino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazo-
lina
R = H; X = -CH₂CH=CH₂; todas las Z's = F

15 Este compuesto, cuyo punto de ebullición es del orden
de 87° C. (25 mm.), se prepara de acuerdo con un método
semejante al método descrito en el Ejemplo 10, sólo que
se utilizan 3,0 g. de 3-bromopropeno en vez del bromuro
bencílico. El espectro de resonancia magnética nuclear H¹
20 exhibe una absorción compleja a γ 3,7-5,1 respecto del
-CH=CH₂ y un NH, una absorción de tres picos a γ 5,9 res-
pecto de un grupo CH₂ partido por NH y -CH= y un NH a γ 6,4.
El espectro de resonancia magnética nuclear F¹⁹ exhibe un
par de septetes a 72,8 y 78,0 p.p.m. a partir del CFCl₃.
25 El espectro de la masa exhibe un ión precursor (43 %) a



324051

m/e 397 con el pico base a m/e 41 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2^+$).

Anál. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{F}_{12}$:

C, 30,24; H, 1,78; F, 57,40; N, 10,58

Se encontró: C, 30,19; H, 2,16; F, 56,87; N, 10,42

5

EJEMPLO 12

4-metilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina

R = H; X = $-\text{CH}_3$; todas la Z's = F

10

A. Este compuesto, junto con otros productos alcoholados, se aísla, obteniéndose un rendimiento de 40 %, al efectuarse una reacción según el método descrito en el Ejemplo 10, sólo que se emplean 3,5 g. de yoduro metílico en vez del bromuro bencílico.

15

B. Esta sustancia se prepara también sometiendo a reducción la 4-isocianato-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina. Se agregan a 0,70 g. (0,0184 mol) de aluminio de litio hidratado in 100 ml. de éter, 6,15 g. (0,0159 mol) del isocianato en 20 ml. de éter, haciéndose la adición gota a gota a una temperatura de $<10^\circ \text{C}$.

20

La mezcla se agita a una temperatura de 25°C . por espacio de 24 horas y luego se descompone con 200 ml. de ácido clorhídrico al 5 % a una temperatura de $<10^\circ \text{C}$. Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con éter. Las capas etéreas juntas se lavan con agua y se desecan sobre sulfato de magnesio. El éter se quita por destilación y

25

el residuo se destila a presión reducida, obteniéndose



324051

al dejarse en reposo, formando un sólido blanco con punto de fusión de 47 a 53° C. Una mezcla purificada con ácido clorhídrico posee un punto de fusión de 58 a 61° C. El espectro de resonancia magnética nuclear H^1 de la base libre, revela bandas correspondientes al NH a γ 3,4 y 3,9, tri-
5 pletes a γ 6,5 ($J = 6$, dividido aun más) y a γ 7,46 respecto del grupo NCH_2CH_2N y un solete (singlet) a γ 7,78 con respecto al grupo $N(CH_3)_2$. El espectro de resonancia magnética nuclear F^{19} ostenta un par de septetes ($J = 5$) a
10 75,5 y 78,6 p.p.m. con respecto al $CFCl_3$. El espectro de masa exhibe un pico precursor a m/e 428 con un pico básico a m/e 58 $[(CH_3)_2NCCH_2]^+$.

Anál. Calculado para $C_{11}H_{12}N_4F_{12}$:

C, 30,85; H, 2,83; F, 53,24; N, 13,08

15 Se encontró: C, 30,37; H, 2,63; F, 53,40; N, 13,94

Al repetirse los procedimientos descritos en los Ejemplos 10 a 13, pero reemplazando los agentes alcoholantes empleados en dichos ejemplos por haluros hidrocarbílicos o hidrocarbílicos sustituidos, pueden obtenerse los siguientes derivados de las 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(poli-
20 fluorometil)imidazolidinas (o los tautómeros de las mismas):

4-propargilamino-2,2,5,5-betraquis(trifluorometil)-
3-imisazolína;

25



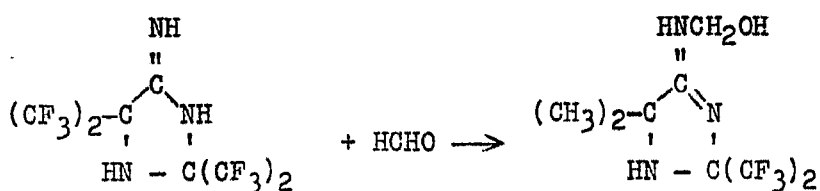
324051

- 4-ciclohexilamino-2,2,5,5-tetrasqui(trifluorometil)-3-imidazolina;
4-(2-cloroetilamino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina;
5 4-(2-metoxietilamino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina; y
4-(2-ciclohexenilamino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina.

La alcoholación de los compuestos padres con formaldehido con el fin de formar los derivados hidroximetílicos e hidroximetoximetílicos, se ilustra en los Ejemplos 14 y 15.

EJEMPLO 14

- 15 4-hidroximetilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina
R = H; X = -CH₂OH; todas las Z's = F



- 20 Se calienta hasta el punto de ebullición una mezcla consistente en 10 g. de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina y 50 ml. de una solución acuosa al 37 % de formaldehido. La solución clara resultante se enfría a una temperatura de 0° C., se diluye en 200 ml. de
25 agua fría, y se vuelve fuertemente básica agregándole

324051



100 ml. de hidrato de sodio al 10 %. El precipitado blanco que se forma se recoge en un filtro y se cristaliza de nuevo a partir de una solución de éter y pentano (10-90 %). En esta forma se obtienen 6,1 g. de 4-hidroximetilamino-
 5 2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina en forma de un polvo cristalino de color blanco, con punto de fusión de 90 a 92° C. El espectro infrarrojo revela una banda a 6,00 μ respecto del C=N y una fuerte banda a 6,44 μ respecto de la flexión del NH. El espectro de resonancia magnética nuclear del F¹⁹ en acetona ostenta dos septetes (J = 4,8) centrados a 72,1 y 77,1 p.p.m. del CFCl₃. El espectro de resonancia magnética nuclear H¹ en (CD₃)₂CO
 10 revela un solete muy ancho a γ 2,3 (NH), un solete a γ 3,9 (NH), y un doblete (J = 5,4) sobrepuesto en una señal más ancha (3H) a γ 4,97 para el CH₂OH.
 15

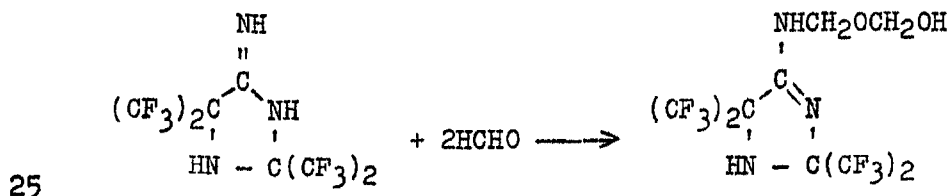
Anál. Calculado para C₈H₅F₁₂N₃O:

C, 24,82; H, 1,31; F, 58,89; N, 10,86

Se encontró: C, 25,37; H, 1,47; F, 58,57; N, 11,25

EJEMPLO 15

20 4-(hidroximetoximetilamino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina
 R = H; X = -CH₂OCH₂OH; todas las Z's = F



324051



Una muestra de 10 gramos de 4-imino-2,2,5,5-tetra-
quis(trifluorometil)imidazolidina se disuelve en 50 ml. de
formaldehído acuoso al 37 %, en ebullición. La solución
resultante se enfría y se diluye en 100 ml. de agua. El
5 aceite que se separa se lava con agua varias veces, hasta
la solidificación. Al cristalizarse de nuevo el sólido de
una solución de éter y pentano, se obtienen 8,7 g. de
4-(hidroximetoximetilamino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluoro-
metil)-3-imidazolína en forma de unos cristales incoloros
10 con punto de fusión de 106 a 108° C. El espectro infrarro-
jo revela una banda a 6,00 μ respecto del C-N, y una banda
fuerte a 6,44 μ respecto de la flexión del C=N. El espec-
tro de resonancia magnética nuclear F^{19} en acetona exhibe
dos septetes ($J = 4,8$) centrados a 72,3 y 77,2 p.p.m. del
15 $CFCl_3$. El espectro de resonancia magnética nuclear H^1 en
 $(CD_3)_2CO$ revela una señal ancha a $\gamma 2,13$ (NH), un solete
a $\gamma 3,72$ (NH), un triplete ($J = 7,5$) a $\gamma 4,57$ (OH), un
doblete ($J = 6$) a $\gamma 4,92$ (NCH₂O), y un doblete ($J = 7,5$) a
 $\gamma 5,15$ (OCH₂O).

20 Anál. Calculado para $C_9H_7F_{12}N_3O_2$:

C, 25,91; H, 1,69; F, 54,65; N, 10,07

Se encontró: C, 25,88; H, 1,51; F, 54,56; N, 9,89

Al repetirse los procedimientos descritos en los
Ejemplo 14 y 15, pero utilizando 4-imino-2,2,5,5-tetra-
25 quis(polyfluorometil)imidazolidinas que poseen grupos

324051



difluorometílicos en vez de los grupos trifluorometílicos de las imidazolidinas empleados en dichos ejemplo, pueden obtenerse los siguientes compuestos:

- 5 4-hidrometilamino-2,2,5,5-tetraquis-
 (difluormetil)3-imidazolina;
 4-hidroximetilamino-2,5-bis(difluorometil)-
 2,5-bis(trifluorometil)-3-imidazolina, y
 4-(hidroximetoximetilamino)-2,2,5,5-tetraquis-
 (difluorometil)-3-imidazolina.

- 10 Los derivados dialcoholaminometílicos de los compues-
 tos padres (es decir, compuestos en que la X y la R de la
 fórmula general representan H), pueden prepararse some-
 tiendo a condensación las 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(poli-
 fluorometil)imidazolidinas con formaldehído y amoníaco,
15 una amina primaria o una amina secundaria, empleando la
 bien conocida reacción de Mannich. Estas reacciones pue-
 den llevarse a cabo con sólo calentar una mezcla que con-
 tiene la 4-iminoimidazolidina, la amida y el formaldehído
 (o un precursor de formaldehído, como, por ejemplo, el
20 paraformaldehído) en agua o en un disolvente alcohólico,
 como, por ejemplo, etano o alcohol isoamílico. Este méto-
 do se ilustra en los Ejemplos 16, 18, 19, 20 y 23. La
 preparación de las sales de estos derivados diacoholamini-
 cos, utilizando ya sea ácidos inorgánicos o haluros alcohó-
25 licos se ilustra en los Ejemplos 17, 21 y 22.

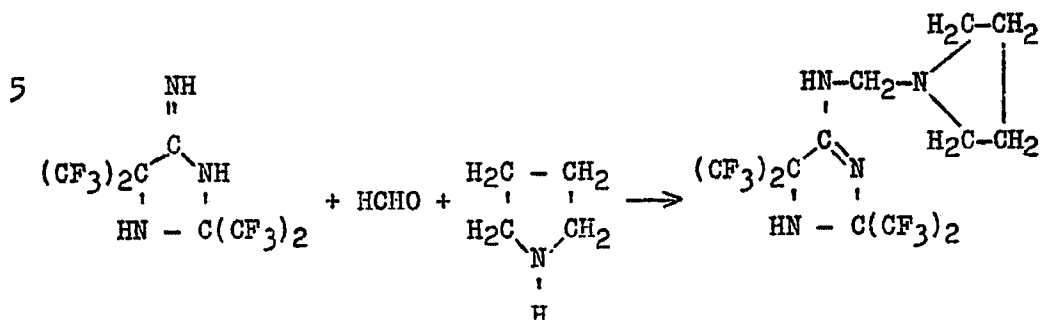


324051

EJEMPLO 16

4-(N-pirrolidilmetilamino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina.

R = H; X = N-pirrolidilmetilo; todas las Z's = F



10 Se agregan 10 ml. de pirrolidina a una solución ca-
 liente (90° C.) que consiste en 10 g. de 4-imino-2,2,5,5-
 tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en 50 ml. de formal-
 dehído al 37 % (solución acuosa). La mezcla de reacción
 resultante se enfría, y el sólido que se precipita se re-
 15 coge en un filtro, se lava con agua y se deseca. Al cris-
 talizarse de nuevo de una solución de pentano, se obtienen
 9,6 g. de 4-(pirrolidilmetilamino)-2,2,5,5-tetraquis(tri-
 fluorometil)-3-imidazolina en forma de unas agujas incolo-
 ras, con punto de fusión que varía entre 127 y 128° C. El
 20 espectro de resonancia magnética nuclear H^1 en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$
 revela una señal ancha a $\gamma 2,73$ (NH), un solete ancho a
 $\gamma 3,90$ (NH), un solete a $\gamma 5,45$ (N-CH₂-N) y multipletes a
 $\gamma 7,3$ (4H) y $\gamma 8,3$ (4H). El espectro de resonancia magné-
 tica nuclear F^{19} revela dos septetes ($J = 4,8$) centrados
 25 a 71,0 y 77,2 p.p.m. del CFCl_3 .



324051

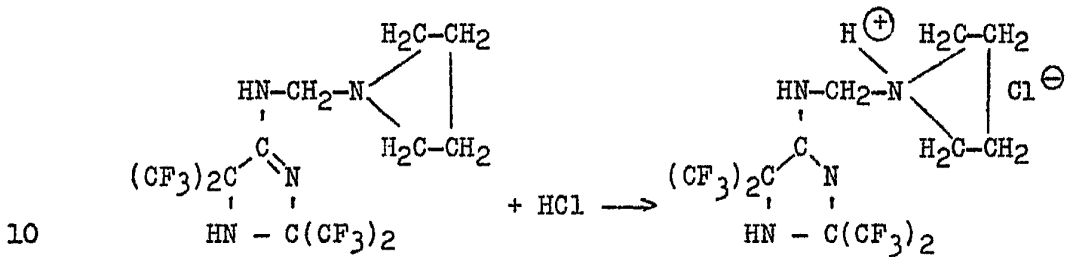
Anál. Calculado para C₁₂H₁₂F₁₂N₄:

C, 32,74; H, 2,75; F, 51,79; N, 12,73

Se encontró: C, 32,58; H, 3,02; F, 52,30; N, 12,75

EJEMPLO 17

5 Clorhidrato de 4-(N-pirrolidilmetilamino)-2,2,5,5-tetra-
quis(trifluorometil)-3-imidazolina



15 Se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso seco, una
solución de 3,0 g. de 4-(N-pirrolidilmetilamino)-2,2,5,5-
tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina en 50 ml. de éter.
El precipitado blanco que se forma se recoge en un filtro
y se lava con éter. De este modo se obtienen 3,1 g. del
clorhidrato en forma de un polvo cristalino blanco, con
punto de fusión de 123 a 126° C.

Anál. Calculado para C₁₂H₁₃F₁₂N₄Cl: Cl, 7,44

Se encontró : Cl, 7,00

20

25

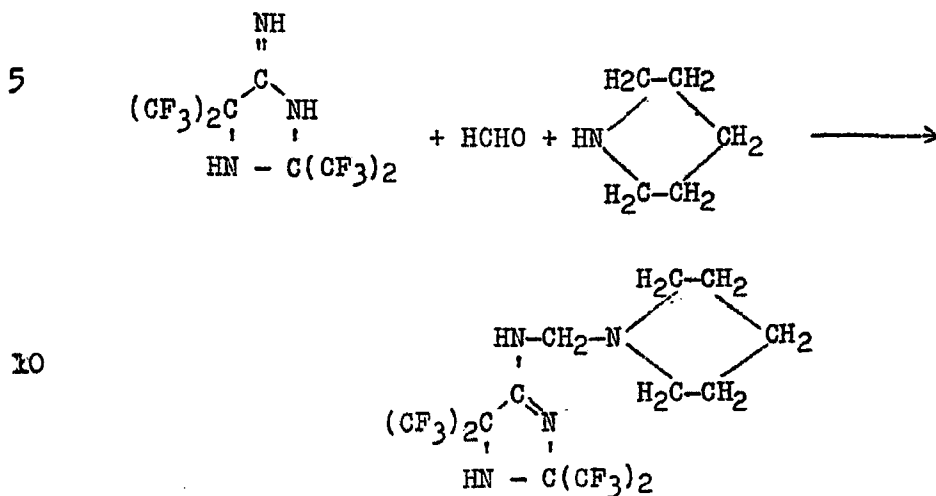
324051



EJEMPLO 18

4-(N-piperidilmetilamino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina

R = H; X = N-piperidilmetilo; todas la Z's = F



Se agregan 10 ml. de piperidina a una solución ca-
 15 liente (90° C.) consistente en 10 g. de 4-imino-2,2,5,5-
 tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en 50 ml. de for-
 maldehído al 37 % (solución acuosa). La mezcla de reac-
 ción se enfría y se agregan 100 ml. de agua. El aceite
 que se separa se solidifica al dejarlo reposar de un día
 para otro. El sólido se recoge en un filtro, se lava con
 20 agua y se cristaliza de nuevo a partir de una solución de
 pentano. En esta forma se obtienen 8,9 g. de 4-(N-piperi-
 dilmetilamino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imida-
 zolina en forma de unos prismas incoloros, con punto de
 fusión que varía entre 87 y 88° C. El espectro de resonan-
 25 cia magnética nuclear H¹ en (CD₃)₂CO revela una señal an-



324051

cha a γ 2,83 (NH), un solete ancho a γ 3,92, un doblete ($J = 6$) a γ 5,57 (N-CH₂-N), y multipletes a γ 7,4 (4H) y γ 8,55 (6H). El espectro de resonancia magnética nuclear F¹⁹ revela dos septetes ($J = 4,8$) centrados a 71,8 y 77,1 p.p.m. del CFC₁₃.

5 Anál. Calculado para C₁₃H₁₄F₁₂N₄:

C, 34,37; H, 3,11; F, 50,19; N, 12,33

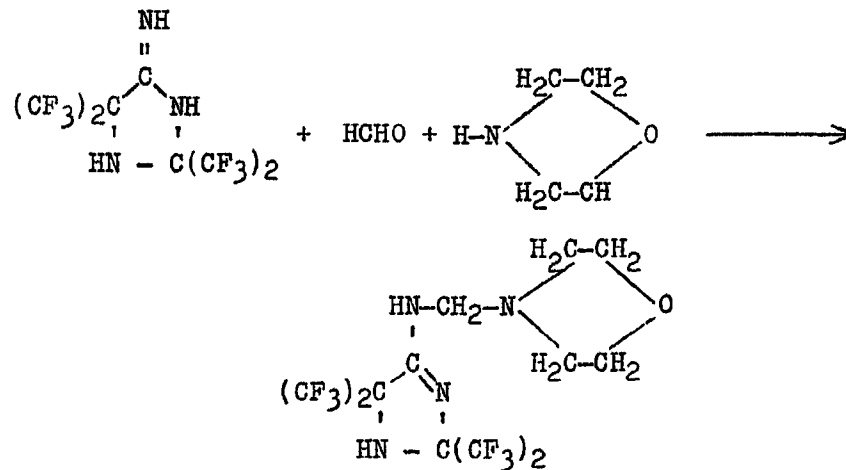
Se encontró: C, 34,00; H, 3,31; F, 50,01; N, 12,34

EJEMPLO 19

4-(N-morfolinilmetilamino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina

10

R = H; X = N-morfolinilmetilo; todas la Z's = F



20

Se agregan 10 ml. de morfolina a una solución que se prepara disolviendo 10 g. de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis-(trifluorometil)imidazolidina en 50 ml. de formaldehido al 37 % (solución acuosa). Se agregan 100 ml. de agua y se enfría la mezcla. El aceite que se separa se solidifica

25

324051



después de enfriarse por espacio de 20 horas. El sólido se recoge en un filtro, se lava con agua, y se cristaliza de nuevo a partir de una solución de pentano y éter. En esta forma se obtienen 3,3 g. de 4-(N-morfolinilmetilamino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolína en
 5 forma de unos cristales incoloros, con punto de fusión de 139 a 140° C. El espectro de resonancia magnética nuclear H^1 en $(CD_3)_2CO$ revela una señal ancha a $\gamma 2,57$ (NH), un solete a $\gamma 3,80$ (NH), un doblete ($J = 6$) a $\gamma 5,54$ (NCH_2N),
 10 y multipletes a $\gamma 6,38$ (4H) y $\gamma 7,38$ (4H). El espectro de resonancia magnética nuclear F^{19} ostenta dos septetes ($J = 4,8$) a 71,0 y 77,1 p.p.m. del $CFCl_3$.

Anál. Calculado para $C_{12}H_{12}F_{12}N_4O$:

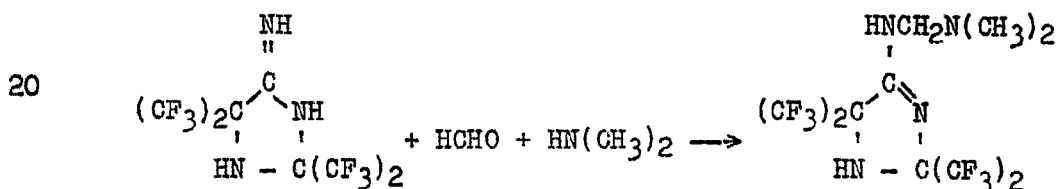
C, 31,59; H, 2,65; F, 49,97; N, 12,28

15 Se encontró: C, 31,22; H, 2,74; F, 49,89; N, 12,12

EJEMPLO 20

4-dimetilaminometilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolína

R = H; X = dimetilaminometilo; todas la Z's = F



25 Se disuelve una muestra de 10 g. de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en 50 ml. de formaldehído al 37% en ebullición (solución acuosa). La so-



324051

lución se agita y se enfría a una temperatura de 25° C.,
destilándose 10 ml. de dimetilamino en la solución dentro
de un período de 10 minutos. El sólido que se forma se
recoge en un filtro y se lava con agua. Al cristalizarse
5 de nuevo a partir de una solución de pentano se obtienen
9,3 g. de 4-dimetilaminometilamino-2,2,5,5-tetraquis(fluo-
rometil)-3-imidazolina en forma de unas agujas incoloras,
con punto de fusión que varía entre 113 y 114° C. El es-
pectro de resonancia magnética nuclear del H¹ en (CD₃)₂CO
10 revela una absorción ancha a γ2,76 (NH), un solete a γ3,87
(NH), un doblete (J = 5) a γ5,60 (NCH₂N), y un solete a
γ7,70 (2CH₃). El espectro de resonancia magnética nuclear
F¹⁹ revela dos septetes (J = 4,6) a 72,2 y 77,2 p.p.m. del
CFCl₃.

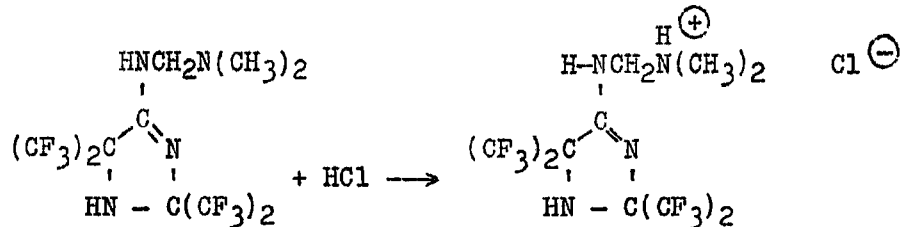
15 Anál. Calculado para C₁₀H₁₀F₁₂N₄:

C, 29,00; H, 2,44; F, 55,04; N, 13,52

Se encontró: C, 29,04; H, 2,28; F, 54,74; N, 12,94

EJEMPLO 21

20 Clorhidrato de 4-dimetilaminometilamono-2,2,5,5-tetra-
quis(trifluorometil)-3-imidazolina



25 Se satura una solución de 2,5 g. de 4-dimetilamino-

324051



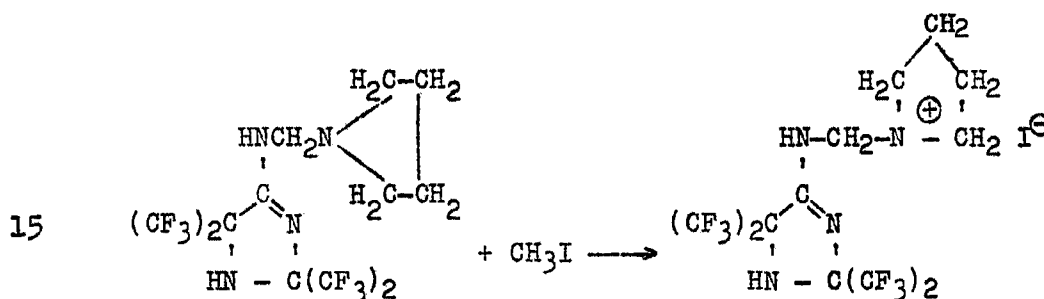
metilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazoli-
na en 50 ml. de éter, empleando en la saturación cloruro
de hidrógeno gaseoso, seco. El precipitado blanco que se
forma se recoge en un filtro y se lava con éter. De este
5 modo se obtienen 2,4 g. del clorhidrato en forma de unos
cristales blancos con punto de fusión de 160 a 165° C.

Anál. Calculado para $C_{10}H_{11}F_{12}N_4Cl$: Cl, 7,87

Se encontró : Cl, 7,24

EJEMPLO 22

10 Yoduro de 4-(N-metilpirrolidinometilamino)-2,2,5,5-tetra-
quis(trifluorometil)-3-imidazolina



Se agregan 25 ml. de yoduro metílico a una solución
de 5,0 g. de 4-(pirrolidilmentilamino)-2,2,5,5-tetraquis-
(trifluorometil)-3-imidazolina en 25 ml. de éter. La so-
lución se deja en reposo por espacio de 3 horas a una tem-
peratura de 25° C. y el sólido que se precipita durante
este lapso de tiempo se recoge en un filtro y se lava con
éter. El sólido (5,85 g.) se disuelve en acetona y se pre-
cipita fraccionalmente mediante la adición de éter. La
25 primera fracción no contiene flúor y se bota. Se obtienen



101

324051

3,0 g. de 4-(N-metilpirrolidiniometilamino)-2,2,5,5-tetra-
 quis(trifluorometil)-3-imidazolina, con punto de fusión
 de 190 a 193° C., estando constituida esta sustancia
 por las últimas fracciones. El espectro de resonancia
 5 magnética nuclear H^1 en $(CD_3)_2CO$ revela una señal ancha
 a $\gamma 1,15$ (NH), un solete a $\gamma 3,34$ (NH), un doblete ($J =$
 $5,5$) a $\gamma 4,60$ (NCH₂N), un mutiplete a $\gamma 6,0$ (4H), un solete
 a $\gamma 6,61$ (CH₃), y un mutiplete a $\gamma 7,62$ (4H). El espectro
 de resonancia magnética nuclear F^{19} revela un par de septe-
 10 tes ($J = 4,7$) a 70,9 y 76,8 p.p.m. del $CFCl_3$.

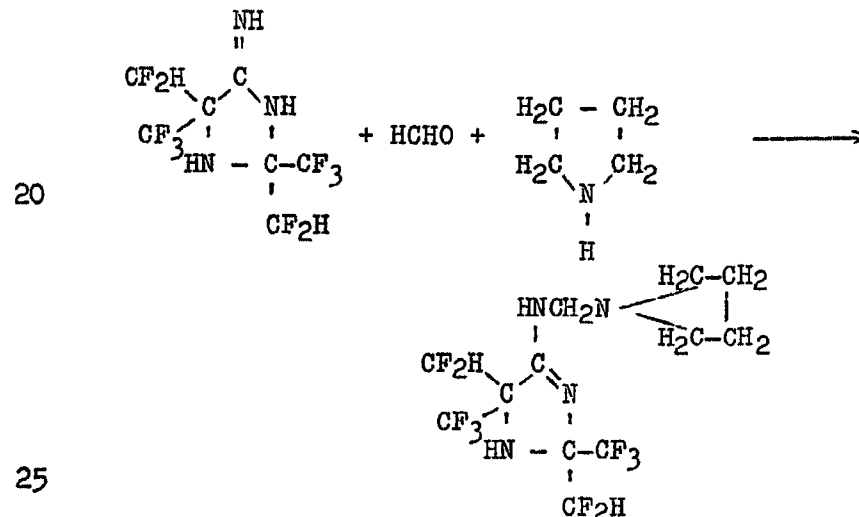
Anál. Calculado para $C_{13}H_{15}F_{12}N_4I$:

C, 26,86; H, 2,60; F, 39,16; I, 21,80; N, 9,62

Se encontró: C, 27,01; H, 2,87; F, 38,73; I, 22,13; N, 9,25

EJEMPLO 23

15 4-(N-pirrolidilmetilamino)-2,5-bis(difluorometil)-
 2,5-bis(trifluorometil)-3-imidazolina
R = H; X = N-pirrolidilmetilo; Z=Z3=H; Z1=Z2=Z





324051

Se disuelve una mezcla de 2,0 g. de 4-imino-2,5-bis(difluorometil)-2,5-bis(trifluorometil)imidazolidina en 5 ml. de formaldehido caliente al 37 % (solución acuosa). La solución se enfría y se mezcla con 2 ml. de pirrolidina.

- 5 Se agregan 100 ml. de agua, y el sólido que se separa se recoge en un filtro y se lava con agua. Al cristalizarse de nuevo a partir de una solución de pentano, se obtienen 1,15 g. de 4-(N-pirrolidilmetilamino-2,5-bis(difluorometil)-2,5-Bis(trifluorometil)-3-imidazolina en forma de unos
- 10 cristales incoloros, con punto de fusión que varía entre 97 y 99° C. El espectro de resonancia magnética nuclear del H¹ en (CD₃)₂CO revela un triplete (J = 54) a γ3,54 (2H), una señal ancha a γ3,06 (NH), un solete a γ3,95, un doblete (J = 4,5) a γ5,54 y multipletes a γ7,34 (4H) y γ8,31 (4H).
- 15 Es espectro de resonancia magnética nuclear del F¹⁹ revela multipletes a 73,9 (3F), 77,8 (3F), 126,2 (2F) y 131,6 p.p.m. (2F).

Anál. Calculado para C₁₂H₁₄F₁₀N₄:

C, 35,65; H, 3,49; F, 47,00; N, 13,86

- 20 Se encontró: C, 35,76; H, 3,53; F, 46,90; N, 13,53

25

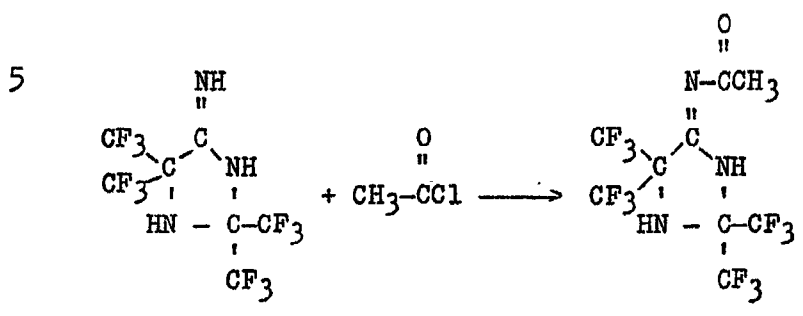


324051

EJEMPLO 24

4-acetilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina

R = H; X = -COCH₃; todas las Z's = F



10 Se calienta a reflujo una solución de 5,0 g. (0,014 mol) de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en 25 ml. de cloruro de acetilo por espacio de 20 horas. Luego se enfría la mezcla de reacción y se vacía en 300 ml. de agua fría con el fin de descomponer el exceso de cloruro de acetilo. El sólido que se forma se recoge

15 en un filtro y se deseca al aire. De este modo se obtienen 5,32 g. (un rendimiento de 95 %) de 4-acetilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina pura en forma de un polvo blanco. Al cristalizarse de nuevo de una

20 solución de alcohol y agua se obtienen unas agujas incoloras, con punto de fusión de 154 a 155° C. (cápsula cerrada). El espectro infrarrojo revela bandas a 5,79, 6,00 y 6,61 μ. El espectro de resonancia magnética en acetona revela dos septetes (J = 4,6 c.p.s.) centrados a 71,7 y

25 76,5 p.p.m. del CCl₃F empleado como norma interna. El



324051

espectro de resonancia magnética nuclear del H¹ en (CD₃)₂CO
 revela un solete bien definido a 2,37 p.p.m. (área 3) y
 dos absorciones anchas a 6,54 y 9,20 p.p.m. (área, 1 cada
 una) a partir del (CH₃)₄Si que se emplea como referencia
 interna. La absorción ultravioleta abarca una banda a
 $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtHO}}$ 223 m μ ($\epsilon = 13,500$) con un resalto a como 265 m μ
 lo que atestigua la presencia de la forma tautométrica en
 la solución etanólica.

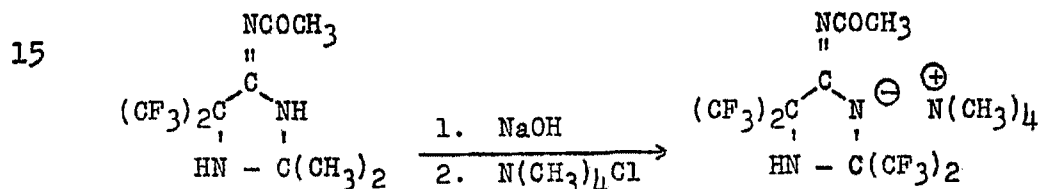
Anál. Calculado para C₉H₅F₁₂N₃O:

C, 27,08; H, 1,26; F, 57,12; N, 10,53

Se encontró: C, 27,52; H, 1,41; F, 58,14; N, 11,30

EJEMPLO 25

Sal tetrametilamónica de la 4-acetilimino-2,2,5,5-tetra-
quis(trifluorometil)imidazolidina



Se agrega gota a gota una solución acuosa al 10 %
 de hidrato de sodio a una suspensión de 5,0 g. de 4-ace-
 20 tilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en
 25 ml. de agua hasta completarse la solución. Se filtra
 la solución y el filtrado se mezcla con una solución de
 5,0 g. de cloruro de tetrametilamonio en 10 ml. de agua.
 El precipitado cristalino que se forma al enfriarse la so-
 25 lución a una temperatura de 0° C., se recoge en un filtro

324051



y se cristaliza de nuevo a partir de una solución de alcohol y éter. De este modo se obtienen 4,1 g. de la sal tetrametilamónica en forma de unos cristales incoloros, con punto de fusión de 225 a 227° C. El espectro infrarrojo revela una fuerte absorción a 6,44 μ.

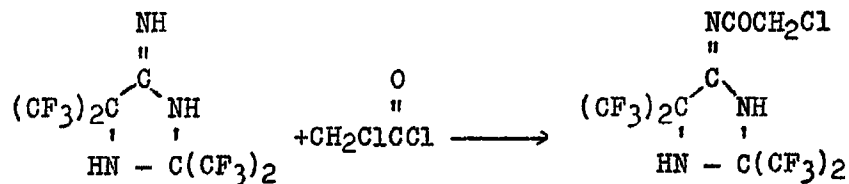
Anál. Calculado para C₁₃H₁₆F₁₂N₄O:

C, 33,06; H, 3,42; F, 48,28; N, 11,86

Se encontró: C, 33,43; H, 3,69; F, 47,74; N, 11,55

EJEMPLO 26

10 4-cloroacetilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina
R = H; X = -COCH₂Cl; todas las Z's = F



15 Se somete a reflujo por espacio de 3 días una muestra consistente en 5,0 g. 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina y 25 ml. (exceso) de cloruro de cloroacetilo. La mezcla de reacción resultante se vacia
20 en agua helada (empleándose pentano para facilitar el tras-paso) y el sólido (4 g.) se recoge por filtración de aspiración. El sólido se cristaliza de nuevo a partir de una solución de éter y pentano, obteniéndose 1,87 g. de
25 4-cloroacetilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina, con punto de fusión de 143 a 144° C. Al evapo-

324051



rarse las aguas de cristalización se obtienen 1,98 g. más del producto. El espectro de masa revela un pico precursor a m/e 433, así como la fragmentación que puede esperarse. El espectro de resonancia magnética nuclear del H¹ revela 5 bandas a 4,62 p.p.m. (-CH₂-), 6,6 p.p.m. (-NH- en el anillo) y 9,6 p.p.m. (-NHCO) a partir del (CH₃)₄Si que se emplea como norma interna. El espectro de resonancia magnética nuclear F¹⁹ produce un par característico de septetes (J = 5 c.p.s.) a +72,2 y 77,5 p.p.m. del FCCl₃ exterior a 56,4 Mc. 10

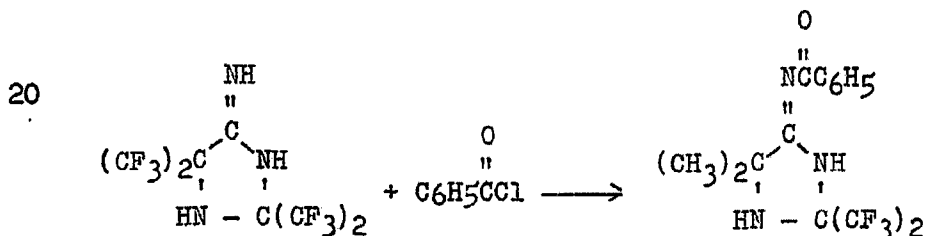
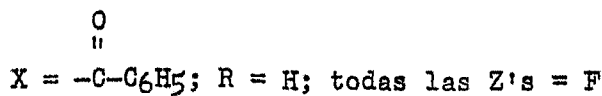
Anál. Calculado para C₉H₄N₃OF₁₂Cl (432,60):

C, 24,88; H, 0,93; N, 9,73; F, 52,6; Cl, 8,20

Se enc. C, 25,03; H, 1,07; N, 9,48; F, 53,04; Cl, 8,75

EJEMPLO 27

15 4-benzoilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluormetil)imidazolidina



25 Se somete a reflujo por espacio de 3 días una muestra que consiste en 1 g. de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluo-

324051



rometil)imidazolidina, 0,410 g. de cloruro benzoílico (1
equivalente) y 15 ml. de éter dimetílico de dietilenoglicol (diglyme) (casi todo el cloruro de hidrógeno se desprende en cuestión de unos pocos minutos). La mezcla de
5 reacción se vacía sobre hielo, se diluye en agua y se
extrae con éter. Los extractos al éter combinados se lavan con agua y se desecan sobre sulfato de magnesio. Al evaporarse el éter se obtiene 0,85 g. de un sólido, el cual, al cristalizarse de nuevo a partir de una solución
10 de etanol y agua produce 0,60 g. de unos cristales blancos con punto de fusión de 157,5 a 159° C., cristales que constituyen la 4-benzoilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina. El espectro de masa revela un pico precursor a m/e 461 y un pico de base a m/e 105 respecto del
15 $(COC_6H_5)^+$. El espectro de resonancia magnética nuclear H^1 armoniza con la estructura que se espera obtener y el espectro de resonancia magnética nuclear del F^{19} revela dos multipletes a 72,5 y 77,6 p.p.m. del $FCCl_3$ externo a 56,4 Mc. El espectro ultravioleta revela λ_{max} 245 ($\epsilon = 12.700$),
20 263 (11.100) m μ .

Anál. Calculado para $C_{14}H_7N_3OF_{12}$ (416,22):

C, 36,45; H, 1,53; N, 9,12; F, 49,50

Se encontró: C, 36,67; N, 1,59; F, 49,85

25

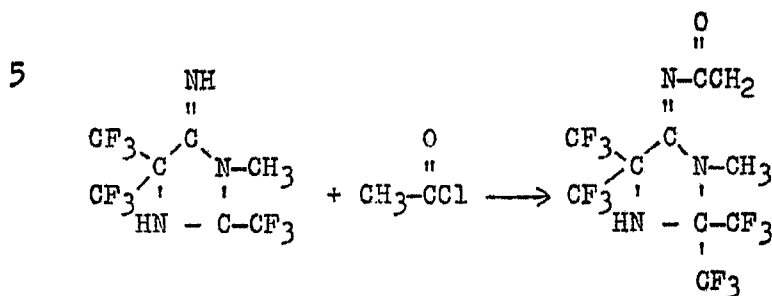


324051

EJEMPLO 28

4-acetilimino-3-metil-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina

R = -CH₃; X = -COCH₃; todas las Z's = F



10 Se calienta a reflujo por espacio de 30 horas una mezcla de 2,0 g. (0,0054 mol) de 4-imino-3-metil-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina y 5 ml. de cloruro acético, la cual se enfría luego y se vacía sobre hielo. El sólido que se forma se recoge en un filtro, se lava

15 con agua y se cristaliza de nuevo a partir de una solución de alcohol y agua. De este modo se obtienen 1,85 g. (83 %) de 4-acetilimino-3-metil-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en forma de unos cristales incoloros, con punto de fusión que varía entre 137 y 139° C. El es-

20 pectro de resonancia magnética nuclear F¹⁹ en CD₃CN revela un septete (J = 4,2 c.p.s.) a 73,1 p.p.m. y un mutiplete a 75,1 p.p.m. del CCl₃F que se emplea como norma interna. El espectro de resonancia magnética nuclear H¹ en CD₃CN revela un solete (área 3) a 2,17 p.p.m., un solete

25 (área 1, NH) a 2,33 p.p.m., y un septete (J_{HF} = 1 c.p.s.)

324051



(área 3) centrado a 3,02 p.p.m. del campo inferior del $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ que se emplea como referencia interna. El espectro ultravioleta revela $\lambda_{\text{max}}^{\text{Etanol}}$ 217 m μ ($\epsilon = 8300$). El espectro infrarrojo revela bandas a 5,75 μ y 6,00 μ .

5 Anál. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_{12}\text{N}_3\text{O}$:

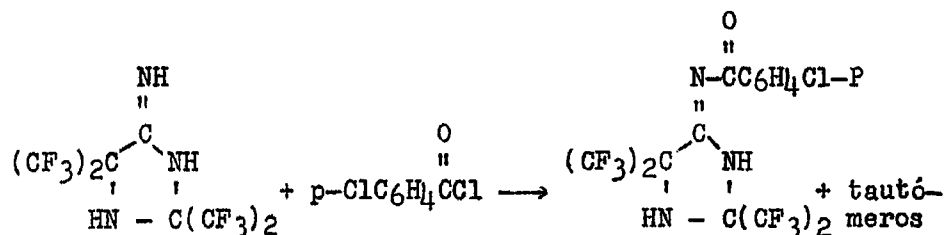
C, 29,07; H, 1,71; F, 55,18; N, 10,17

Se encontró: C, 29,37; H, 2,01; F, 54,92; N, 10,22

EJEMPLO 29

Preparación de la 4-(p-clorobenzoilimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina

10 R = H; X = -CO C_6H_4 -Cl-p; todas las Z's = F



20 Una solución que contiene 5,0 g. (14,0 mmoles) de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina y 2,5 g. (14,3 mmoles) de cloruro de p-clorobenzofilo en 50 ml. de "diglyme" (éter dimetílico de dietilenoglicol) se somete a reflujo, bajo una atmósfera de nitrógeno, hasta que el cloruro de hidrógeno no puede percibirse más al someterse a burbujeo el conducto de salida del condensador en una solución de nitrato de plata, necesitándose 15 horas para lograr la desaparición de las burbujas de cloruro de hidrógeno. La solución de reacción ya fría se vacía en

25

324051



150 ml. de agua y el sólido resultante se filtra, se disuelve en metanol y se precipita con agua. El producto filtrado se disuelve en 75 ml. de éter dietílico y se extrae con 5 ml. de bicarbonato de sodio al 5 %. La capa etérea se lava con agua, se deseca sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtra luego. Después de cristalizarse de nuevo empleando una mezcla de éter y éter de petróleo (3:1), de filtrarse y desecarse en un horno al vacío a una temperatura de 60° C. por espacio de 12 horas, se obtienen 3,3 g. de 4-(p-clorobenzoilimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en forma de unos cristales blancos con punto de ebullición de 139 a 140° C.

Anál. Calculado para $C_{14}H_6ClF_{12}N_3O$:

C, 33,93; H, 1,22; Cl, 7,15; F, 46,06; N, 8,48;

Peso Molecular, 495,57

Se enc.: C, 34,29; H, 1,52; Cl, 7,85; F, 45,33; N, 8,44

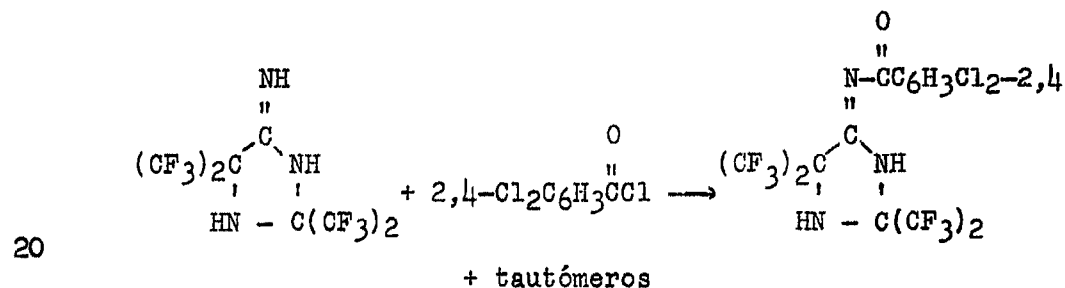
El espectro de masa abarca un pico padre o precursor a 495 m/e. El espectro de resonancia magnética nuclear F^{19} que se obtiene en deuteroacetona utilizando el $(CH_3)_4Si$ como referencia interna y el $FCCl_3$ como referencia externa, revela cuatro bandas anchas, de igual intensidad, cuyos centros se hallan a 73,3, 74,5, 79,1 y 79,5 p.p.m. El espectro de resonancia magnética nuclear del protón revela una banda ancha a 6,8 p.p.m. $\sqrt{H-N-(1)}$. El esquema A_2B_2 para los aromáticos queda centrado a 7,78 p.p.m., estando



centrada la parte A₂ a 7,55 p.p.m. (J = 8,5 c.p.s.) (2H).
 La parte B₂ queda centrada a 8,05 p.p.m. (J = 8,5 c.p.s.)
 siendo deformada por el (NH) el cual produce una banda
 ancha de 7,8 a 10,15 p.p.m. (3H). Al agregarse ácido tri-
 5 fluoroacético el campo alto (NH) cambia apareciendo en
 forma de un solete bien definido a 6,72 p.p.m.; el campo
 bajo se desaloja con lo que los aromáticos producen un
 esquema A₂B₂ típico centrado a 7,78 p.p.m. (J = 8,5 c.p.s.)
 (4H). El espectro ultravioleta que se obtiene con aceto-
 10 nitrilo revela $\lambda_{\text{máx}} = 250 \text{ m} (\xi = 19.330)$, espectro que
 contiene dos bandas a $\lambda_{\text{máx}}. 253, 270 \text{ m}\mu$, cuando se utiliza
 el etanol.

EJEMPLO 30

Preparación de la 4-(2,4-diclorobenzoilimino)-2,2,5,5-
 tetraquis(trifluorometil)imidazolidina
 15 R = H; X = -CO₂C₆H₃Cl₂-2,4; todas la Z's = F



Se repite el método que se emplea en el Ejemplo 29,
 sólo que se utilizan 3,0 g. (14,3 mmoles) de cloruro de
 2,4-diclorobenzoil en vez del cloruro de p-clorobenzoil
 25 que se utiliza en dicho ejemplo y que la mezcla de reac-

324051



ción se somete a reflujo por espacio de 40 horas. De este modo se obtienen 4,5 g. de 4-(2,4-diclorobenzoilimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en forma de unas agujas blancas con punto de fusión de 153 a 153,8° C.

5 Anál. Calculado para $C_{14}H_{15}Cl_2F_{12}N_3O$:

C, 31,72; H, 0,95; Cl, 13,38; F, 43,02; N, 7,39

: Peso molecular, 530.02

Se enc.: C, 32,40; H, 1,16; Cl, 14,00; F, 42,23; N, 7,79

10 El espectro de masa abarca un pico precursor a 529 m/e, a base del ión Cl^{35} más abundante. El espectro de resonancia magnética nuclear F^{19} , obtenido en deuteroacetona empleando $(CH_3)_4Si$ como referencia interna y $FCCl_3$ como referencia externa, abarca dos bandas anchas de igual intensidad cuyos centros quedan a 73,2 y 78,7 p.p.m. El
15 espectro de resonancia magnética nuclear del protón revela un solete a 6,56 p.p.m. $\int \overline{H-N} - (1)7$, un mutiplete típico con un esquema ABC respecto de los aromáticos centrado a 7,5 p.p.m. (3H), y una banda ancha a 10,1 p.p.m. (NH), que se transforma con ácido trifluoroacético. La absorción
20 ultravioleta que se obtiene en acetonitrilo revela $\lambda_{m\acute{a}x.} = 216 m\mu$ ($\epsilon = 23.400$).

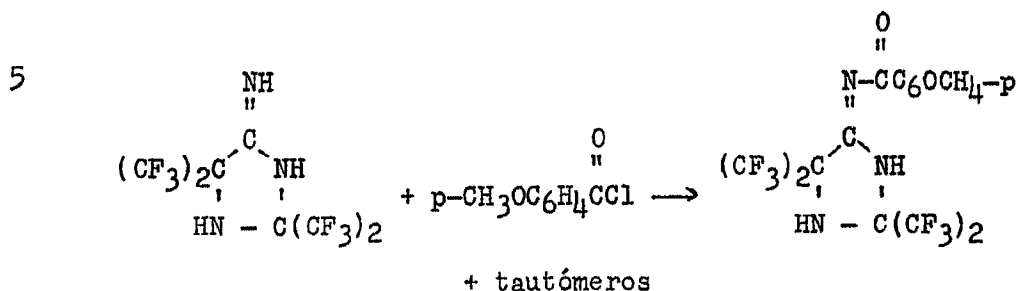
25

324051



EJEMPLO 31

Preparación de la 4-(p-metoxibenzoilimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina
 R = H; X = -COC₆H₄OCH₃-p; todas las Z's = F



10 Se repite el método descrito en el Ejemplo 29 sólo que en este caso se utilizan 2,5 g. (14,3 mmoles) de cloruro de p-metoxibenzoilo en vez del cloruro de p-clorobenzoilo empleado en dicho ejemplo y que la mezcla de reacción se somete a reflujo por espacio de 24 horas. De este modo se obtienen 2,5 g. de 4-(p-metoxibenzoilimino)-
 15 2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en forma de unos cristales blancos con punto de fusión de 122,8 a 124,2° C.

Anál. Calculado para C₁₅H₉F₁₂N₃O₂:

20 C, 36,76; H, 1,85; F, 46,54; N, 8,56

Peso molecular, 491,16

Se encontró: C, 37,05; H, 1,89; F, 45,20; N, 8,80

25 El espectro de masa abarca un pico padre o precursor a 491 m/e. El espectro de resonancia magnética nuclear, obtenido según se describe en el Ejemplo 30, abarca cuatro

324051



bandas anchas: dos de igual intensidad centradas a 72,1 y 77,3 p.p.m. y dos de igual intensidad centradas a 73,8 y 78,4 p.p.m. La razón entre el grupo del campo bajo y el grupo del campo alto es de como 5:4, respectivamente.

- 5 El espectro de resonancia magnética nuclear del pro-
tón abarca un solete bien definido a 3,9 p.p.m. (CH₃O), y
dos bandas anchas centradas a 6,7 p.p.m. $\sqrt{H-N-}$ (1). El
esquema A₂B₂ respecto de los aromáticos se deforma a causa
del campo bajo (NH) que aparece a de 7,25 a 9,3 p.p.m.
10 (3H) y abarca la parte B₂ que aparece en forma de una
banda ancha centrada a 8,0 p.p.m. La parte A₂ queda cen-
trada a 7,04 p.p.m. (J = 9 c.p.s.) (2H). Al agregarse
ácido trifluoroacético el campo alto se cambia y aparece
en forma de un solete bien definido a 5,65 p.p.m.; el cam-
15 po bajo (NH) se quita con lo que los aromáticos producen
un esquema A₂B₂ típico, centrado a 7,5 p.p.m. (J = 9 c.p.
s.) (4H). La absorción ultravioleta en acetonitrilo re-
vela $\lambda_{\text{máx.}} = 220 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16.800$); $\lambda_{\text{máx.}} = 278 \text{ m}\mu$ ($\epsilon =$
17.100).

20

EJEMPLO 32

4-(crotonilimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolinolona
R = H; X = -COCH=CHCH₂; todas las Z's = F (con isómeros y
tautómeros)

25

Se repite el método descrito en el Ejemplo 29, sólo
que en este caso se emplean 7,0 g. (19,6 mmoles) de

324051



4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina, y
2,0 g. (20,0 mmoles) de cloruro de crotonilo en vez del
cloruro de p-clorobenzoilo, sometiéndose la mezcla de reac-
ción a reflujo por espacio de 63 horas. Al someterse 4,8
5 g. de producto sólido a recristalización fraccionada em-
pleando una solución de cloroformo, se obtienen los isóme-
ros cis y trans y 0,7 g. de una mezcla cis-trans de
4-(crotonilimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imida-
zolidina en forma de unos cristales blancos con punto de
10 fusión de 208,8 a 213,8° C.

Anál. Calculado para $C_{11}H_7F_{12}N_3O$:

C, 31,08; H, 1,66; F, 53,64; N, 9,89

Se encontró: C, 30,86; H, 1,73; F, 53,13; N, 9,68 para
la mezcla cis-trans.

15 Los espectros de resonancia magnética nuclear in-
frarrojo, del protón y del flúor son ocmpatibles.

EJEMPLO 33

4-(heptanoilimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imida-
zolidina (y tautómeros)
R = H; X = $-\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$; todas las Z's = F

20 Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo
32, sólo que en este caso se emplean 3 g. (20 mmole) de
cloruro de n-hetanoilo en vez del cloruro de crotonilo que
se utiliza en dicho ejemplo. Al cristalizarse de nuevo
5,5 g. del producto sólido a partir de una solución de
25 cloroformo, se obtienen 1,6 g. de 4-(heptanoilimino)-

324051



2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en forma de unas agujas blancas, con punto de fusión de 87,5 a 88,0° C.

Anál. Calculado para $C_{14}H_{15}F_{12}N_3O$:

C, 35,85; H, 3,22; F, 48,82; N, 8,96

5 Se encontró: C, 35,49; H, 3,13; F, 48,06; N, 8,69

Los espectros de resonancia magnética nuclear infrarrojo, del protón y del flúor son compatibles.

EJEMPLO 34

10 4-(dicloroacetilimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina (y tautómeros)
R = H; X = -COCHCl₂; todas las Z's = F

15 Se repite el método empleado en el Ejemplo 32, sólo que en este caso se emplean 25 ml. de cloruro de dicloroacetilo en vez del cloruro de crotonilo que se utiliza en dicho ejemplo. Al cristalizarse de nuevo 6 g. del producto sólido a partir de una solución de éter y pentano, se obtiene 1 g. de 4-(dicloroacetilimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en forma de unos cristales blancos, con punto de fusión de 100,2 a 101,2° C. (cápsula cerrada).

20 Anál. Calculado para $C_9H_3F_{12}Cl_2N_3O$:

C, 23,10; H, 0,64; Cl, 15,15; F, 48,72; N, 8,98;

Peso molecular, 468,06

Se enc.: C, 22,95; H, 0,63; Cl, 14,91; F, 47,71; N, 8,95

25 El espectro de masa abarca un pico padre a 467 m/e, a base del ión Cl^{35} más abundante.



324051

Los espectros infrarrojo, ultravioleta y de resonancia magnética nuclear son compatibles y atestiguan la presencia de tautómeros.

EJEMPLO 35

5 4-(2,4-diclorofenoxiacetilimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina (y tautómeros)
R = H; X = -COCH₂OC₆H₃Cl₂-2,4; todas la Z's = F

10 Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo 29 sólo que en este caso se utilizan 3,5 g. (14,6 mmole) de cloruro de 2,4-diclorofenoxiacetilo en vez de cloruro de p-clorobenzoilo que se emplea en dicho ejemplo y que la mezcla de reacción se somete a reflujo por espacio de 24 horas. De este modo se obtienen 2,0 g. de 4-(2,4-diclorofenoxiacetil)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina, en forma de unos cristales blancos con punto de fusión de 197 a 197,9° C.

15 Anál. Calculado para C₁₅H₇Cl₂F₁₂N₃O₂:

C, 32,17; H, 1,26; F, 40,72; N, 7,50;

Peso molecular, 560,051

Se encontró: C, 32,36; H, 1,32; F, 39,69; N, 7,02

20 El espectro de masa abarca un pico padre o precursor a 559 m/e a base del ión Cl³⁵ más abundante. Los espectros infrarrojo y de resonancia magnéticas nuclear son compatibles; el espectro ultravioleta indica tautomerización.

25 Al repetirse los procedimientos descritos en los Ejemplos 24 y 56 a 35 empleando cloruros ácidos adecuados

324051



en vez de los cloruros ácidos específicos utilizados en dichos ejemplos, pueden prepararse los siguientes derivados acílicos de las 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(polifluorometil)-imidazolidinas:

- 5 4-propionilimino-2,2,5,5-tetraquis(difluorometil)-imidazolidina
- 4-octanoilimino-3-metil-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina
- 4-undecanoilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina
- 10 4-trifluoroacetilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina
- 4-(3-clorobutiril)imino-2,2,5,5-tetraquis(difluorometil)imidazolidina
- 4-(2-bromopropionil)imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina
- 15 4-metoxiacetilimino-2,5-bis(difluorometil)-2,5-bis(trifluorometil)imidazolidina
- 4-butoxiacetilimino-2,5-bis(difluorometil)-2,5-bis(trifluorometil)imidazolidina
- 4-(beta-etoxipropionil)imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina
- 4-naftoilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina
- 20 4-(p-fluorobenzoil)imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina
- 4-(2,4,6-triclorobenzoil)imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina
- 4-(p-bromobenzoil)imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina
- 20 4-(2,4-dietilbenzoil)imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina



324051

4-cumilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina

4-(p-metoxibenzoil)imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina y

4-(p-butoxibenzoil)imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina.

5

Cuando se desea obtener los derivados aminoacilicos, ya sea amino- o alcoholo susbtituidos, dichos derivados pueden prepararse haciendo reaccionar primero la 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(polifluorometil)imidazolidina con cloruro nitroacilico a fin the obtener la correspondiente

10

4-nitroacilimino-2,2,5,5-tetraquis(polifluorometil)imidazolidina. Luego se reduce el derivado nitroacilico tratándolo con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, como, por ejemplo, el platino, a fin de

15

formar la aminoacilimino-2,2,5,5-tetraquis(polifluorometil)imidazolidina. La alcoholaminoacilimidazolidina y la dialcoholaminoacilimidazolidina pueden prepararse alcoholando la 4-aminoacilimino-2,2,5,5-tetraquis(polifluorometil)imidazolidina con agentes de alcoholación que poseen

20

las mitades alcoholicas de 1 a 4 átomos de carbono, como, por ejemplo, el sulfato dimetilico. De este modo pueden prepararse los siguientes derivados aminoacilicos de la 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(polyfluorometil)imidazolidina:

4-(aminoacetilimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina

25

4-(alfa-aminopropionil)imino-2,2,5,5-tetraquis(difluorometil)imidazolidina



324051

4-butilaminoacetilimino-2,2,5,5-tetraquis(difluorometil)imidazolidina

4- α -(dipropilamino)propionilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina

5

4-(p-aminobenzoil)imino-2,5-bis(difluorometil)-2,5-bis(trifluorometil)imidazolidina

4-(p-butilaminobenzoil)imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina, y

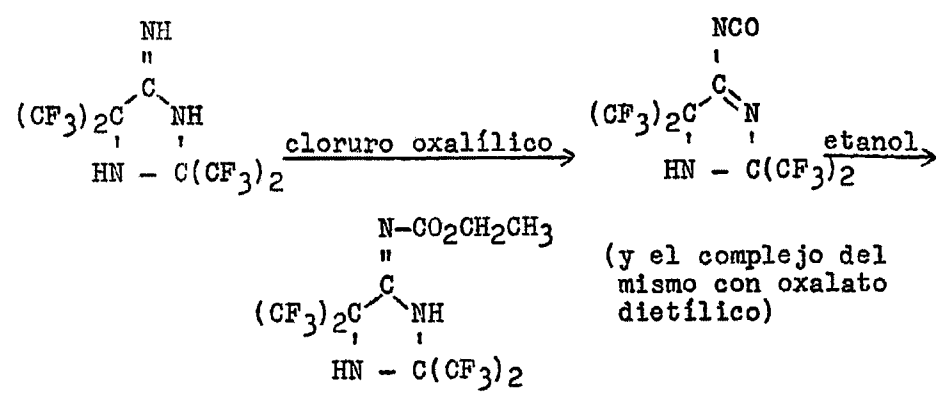
4-(p-dietilaminobenzoil)imino-2,5-bis(difluorometil)-2,5-bis(trifluorometil)imidazolidina.

EJEMPLO 36

10

4-(carbetoxiimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina
R = H; X = COO-CH₂CH₃; todas la Z's = F

15



20

Una muestra de 5,0 g. de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina disuelta en 20 ml. de "glyme" (éter dimetílico de etilenglicol) se agrega en un período de 1/2 hora a 4,0 ml. de cloruro de oxalilo (exceso) en 20 ml. de "glyme" (color amarillo). Una vez terminada la adición se observa que el espectro infrarrojo de la mezcla de reacción no contiene bandas en la re-

25

324051



gión del isocianato. Después de agitarse por espacio de 20 minutos a la temperatura ambiente se observa una banda débil a 4,41 μ en el espectro infrarrojo, la cual indica la formación de la 4-isocianato-2,2,5,5-tetraquis(tri-
5 fluorometil)-3-imidazolina. El color amarillo desaparece por completo después de someterse a reflujo por espacio de 30 minutos, indicando el espectro infrarrojo una banda fuerte correspondiente al isocianato a 4,41 μ . Después de continuarse el reflujo por 15 minutos más, se agregan
10 ml. de etanol absoluto (al final de lo cual el análisis infrarrojo revela una ausencia completa de la banda de isocianato, lo que indica que ocurre una reacción entre el isocianato y el etanol). Al evaporarse el "glyme" y el exceso de etanol a presión reducida se obtiene un semisólido blanco el cual al lavarse con pentano produce 4,82 g.
15 de un sólido blanco con punto de fusión de 70 a 120° C.

El sólido lavado con pentano se cristaliza de nuevo empleando una solución de éter y pentano, obteniéndose 0,86 g. de un sólido blanco, con punto de fusión que va-
20 ría entre 122 y 124° C., el cual consiste en carbetoxiimino. El espectro de resonancia magnética nuclear H^1 revela un triplete CH_3 ($J = 7,0$) a 1,27 p.p.m. y un cuartete CH_2 ($J = 7,0$) a 4,23 p.p.m., así como bandas NH a 6,48 p.p.m. y 9,22 p.p.m., campo inferior, respecto del
25 $(CH_3)_4Si$ que se emplea como referencia interna.

324051

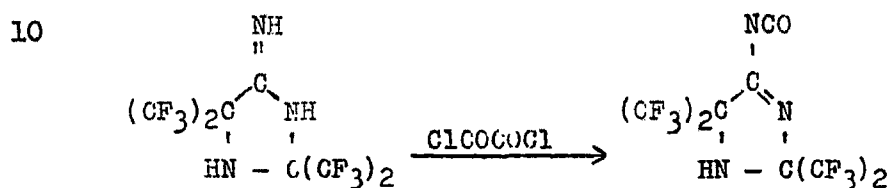


Anál. Calculado para $C_{10}H_7N_3O_2F_{12}$ (429,18):

C, 27,99; H, 1,64; N, 9,80; F, 53,1

Se encontró: C, 28,25; H, 1,95; N, 9,87; F, 53,24

La 4-isocianato-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-
 3-imidazolina que se forma como producto intermedio du-
 5 rante el método descrito en el Ejemplo 36 puede aislarse,
 si se desea hacer tal cosa, poniendo en práctica la prime-
 ra etapa del método de dicho ejemplo en la forma siguien-
 te:



Se mantiene un ambiente esencialmente anhidro. Se
 15 fija un matraz de tres cuellos en el fondo de una columna
 de fraccionamiento de banda giratoria, el cual lleva un
 agitador magnético, un conducto de entrada para el nitróge-
 no y en embudo que hace las veces de gotero. El equipo
 se seca poniéndolo en contacto con la llama, se enfría y
 20 luego se inyectan en el matraz 15 ml. de cloruro de oxali-
 lo y 75 ml. de éter dietílico anhidro, bajo presión posi-
 tiva de nitrógeno. Luego se agrega una solución de 30 g.
 de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina
 disuelta en 100 ml. de éter en un espacio de 30 minutos,
 25 con agitación vigorosa. Después de agitarse la mezcla por

324051



20 minutos más, el éter se quita por destilación a una
tasa moderada y el residuo se destila a una presión de
75 mm. El producto que se obtiene, o sea la 4-isociana-
to-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina, 25,7
5 g., con punto de fusión de 78° C. (75 mm.), se recoge en
ampolletas secadas al horno (conforme reacciona con el
aire húmedo). El espectro de resonancia magnética nuclear
del H¹ revela un solete (ancho) a 3,6 p.p.m. El espectro
de resonancia magnética nuclear correspondiente al F¹⁹
10 revela un par de septetes (J = 5) a +73,3 y +78,0 p.p.m.
a partir del FCCL₃ externo a 56,4 M.

Anál. Calculado para C₈H_N₃OF₁₂ (383,12):

C, 25,08; H, 0,26; N, 10,96

Se encontró: C, 25,58; H, 0,77; N, 11,51

15 Al repetirse el procedimiento del Ejemplo 36, pero
utilizando otros alcoholes en vez del etanol que se emplea
para hacer reaccionar el isocianato intermedio que se for-
ma en dicho ejemplo, pueden obtenerse las siguientes car-
balcoxiiminoimidazolidinas:

20 4-carbociclohexoxiimino-2,2,5,5-tetraquis(tri-
fluorometil)imidazolidina, y

4-carbobutoxiimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluoro-
metil)imidazolidina.

25

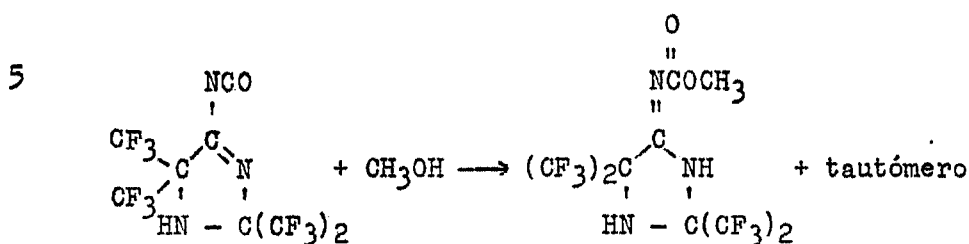
324051



EJEMPLO 37

4-(carbometoxiimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina

R = H; X = -COOCH₃; todas las Z's = F



10 Se mezcla una muestra de 25 ml. (exceso) de metanol, a la temperatura ambiente, con 6,2 g. de 4-isocianato-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina disuelta en 100 ml. de éter. Al evaporarse la mezcla de reacción hasta la sequedad, se obtienen 6,98 g. de un sólido blanco, con punto de fusión de 116 a 120° C. El cristalizarse de

15 nuevo la mitad de esta sustancia a partir de una solución de metanol y agua, se obtienen 2,56 g. (76 %) del producto uretánico, con punto de fusión de 125 a 129° C. Esta sustancia no se absorbe en el espectro ultravioleta más allá de 210 mμ. El espectro de resonancia magnética nuclear H¹

20 revela una absorción -OCH₃ a γ 6,20 y bandas NH a γ 3,5 y γ 0,2. El espectro de resonancia magnética nuclear F¹⁹ revela un par de septetes (J = 5) a 72,1 y 75,6 p.p.m. del FCCL₃ externo.

Anál. Calculado para C₉H₅N₃O₂F₁₂ (415,15)

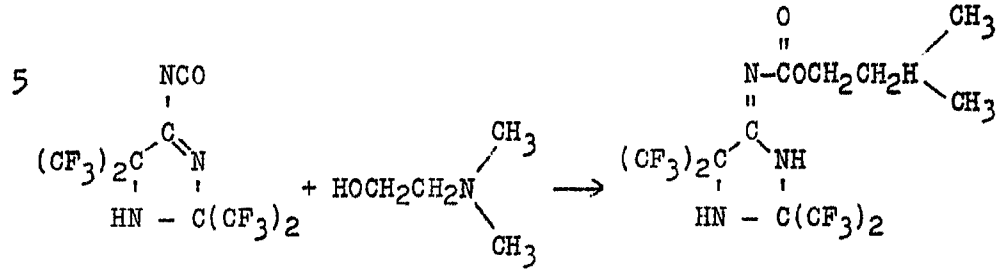
25 C, 26,04; H, 1,21; N, 10,13; F, 54,92
Se encontró: C, 26,30; H, 1,39; N, 10,44; F, 53,65



324051

EJEMPLO 38

4-(2-dimetilaminoetoxicarbonilimino)-2,2,5,5-tetraquis-(trifluorometil)imidazolidina
R = H; X = -COOCH₂CH₂N(CH₃)₂; todas las Z's = F



y/o tautómero

10 Una muestra de 6,2 g. de 4-isocianato-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina se agrega, a la temperatura ambiente, a 1,44 g. (1 equivalente) de dimetilaminoetanol disuelto en 100 ml. de éter. Se desarrolla una

15 reacción exotérmica, formándose un precipitado blanco al cabo de pocos minutos. El sólido se recoge y se lava con éter, 4,74 g. (62 %), con punto de fusión de 136 a 141° C. El espectro de resonancia magnética nuclear H¹ revela bandas N1 a γ1,0 y 4,48, una banda -OCH₂- a γ5,6 y una banda -CH₂N a γ6,6, que forman un esquema A₂B₂ (J = 6) y una

20 banda -N(CH₃)₂ a γ7,1. El espectro de resonancia magnética nuclear F¹⁹ revela un par de septetes (J = 5) a 71,5 y 76,9 p.p.m. respecto del FCl₃ interno. El espectro ultravioleta revela λ_{máx.} = 252 mμ (k = 27,2 en CH₃CN y 11,7 en etanol), lo cual indica la presencia de una mezcla

25 tautomérica. Se prepara el clorhidrato, observándose que

324051



es soluble en agua.

Anál. Calculado para $C_{12}H_{12}N_4O_2F_{12}$ (472,25)

C, 30,52; H, 2,56; N, 11,87; F, 48,4

Se encontró: C, 30,92; H, 2,82; N, 12,14; F, 48,94

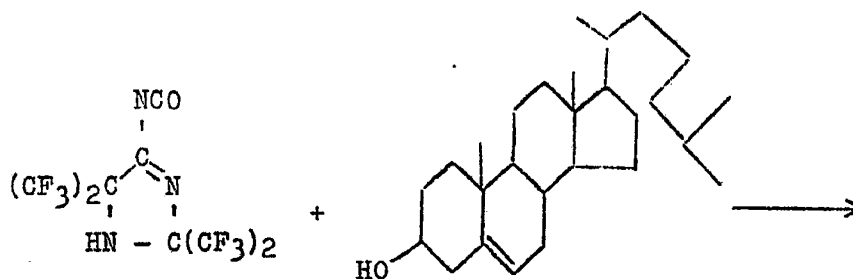
5

EJEMPLO 39

Aducto colesteroico de la 4-isocianato-2,2,5,5-tetraquis-(trifluorometil)-3-imidazolina

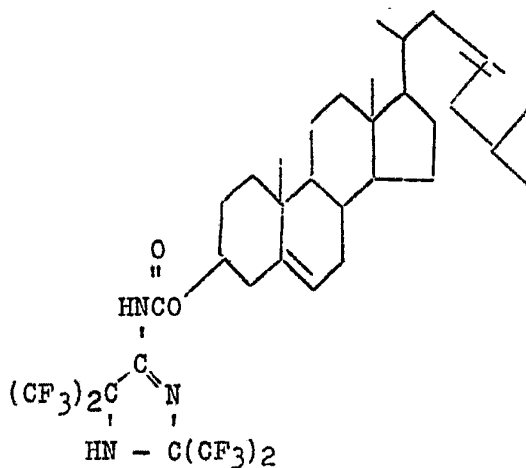
R = H; X = -COOC₂₇H₄₅; todas las Z's = F

10



15

20



25

Una muestra recientemente preparada de 7 g. de 4-isocianato-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina se destila en una solución de 7,7 g. de colesterol seco

324051



5 disuelto en 70 ml., más o menos, de "glyme" (éter dimetílico de etilenoglicol). El residuo se quita por evaporación a presión reducida y se sublima, obteniéndose 11,3 g. (77 %) del producto de adición (aducto), con punto de fusión de 169 a 172° C. El espectro de resonancia magnética nuclear F^{19} revela un par de multipletes a 71,8 y 77,1 p.p.m. del $FCCl_3$ exterior.

Anál. Calculado para $C_{35}H_{47}N_3F_{12}O_2$ (769,76)

C, 54,61; H, 6,14; N, 6,26; F, 29,6

10 Se enc.: C, 55,58; H, 6,25; N, 5,54; F, 28,13

Muchas de las imidazolidinas y las 3-imidazolininas de este invento permanecen estables al entrar en contacto con superficies metálicas, como, por ejemplo, superficies de hierro, acero, acero inoxidable, níquel y cobre, aun a 15 temperaturas elevadas, y por consiguiente pueden emplearse en prácticas que entrañan un contacto prolongado con dichos metales. Tales prácticas abarcan fluidos de intercambio térmico y flúidos hidráulicos refractarios. La estabilidad de estas imidazolidinas se ilustra por medio de los 20 experimentos que se describen a continuación:

EJEMPLO A

Una muestra de 0,5 g. de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis-(trifluorometil)imidazolidina se cierra herméticamente en un tubo de vidrio junto con un alambre de hierro y un alambre de cobre y se calienta a una temperatura de 437° F. 25



324051

(225° C) por espacio de 44 horas. Al cabo de ese lapso de tiempo no se nota cambio alguno ni en el fluido ni en los alambres metálicos.

EJEMPLO B

5 Una muestra de 0,5 g. de 3-metil-4-metilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina se cierra herméticamente en un tubo de vidrio junto con un alambre de hierro y un alambre de cobre y se calienta a una temperatura de 437° F. (225° C.) por espacio de 20 horas, al cabo
10 de las cuales no se nota cambio alguno ni en el fluido ni en los alambres metálicos.

EJEMPLO C

15 Una muestra de 0,5 g. de 4-acetilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina se cierra herméticamente junto con un alambre de cobre en un tubo de vidrio y se calienta a una temperatura de 437° F. (225° C.) por espacio de 20 horas, al cabo de las cuales no se nota cambio alguno ni en el fluido ni en el alambre de cobre.

20 Todos los compuestos de este invento son útiles para modificar los polímeros. Dichas modificaciones abarcan la disminución de las temperaturas y presiones de moldeado, y la plastificación de los polímeros.

25 La modificación de una resina de poli(metilmetakri- lato) se ilustra mediante el experimento que se describe a continuación:

324051



EJEMPLO D

Se preparan las siguientes composiciones:

5 (a) Una mezcla de 0,5 g. de resina de poli(metilmetacrilato) y 0,1 g. de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina.

(b) Una mezcla de 0,5 g. de resina de poli(metilmetacrilato) y 0,1 g. de 4-acetilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina.

10 (c) Una mezcla de 0,5 g. de resina de poli(metilmetacrilato) y 0,1 g. de 3-metil-4-metilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina.

(d) Una mezcla de 0,5 g. de resina de poli(metilmetacrilato) y 0,1 g. de 4-bencilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina.

15 (e) Una mezcla de 0,5 g. de resina de poli(metilmetacrilato) sin ningún aditivo.

20 Se prensan películas circulares tomadas de una pila compacta de cada una de las composiciones, a una temperatura de 150° C y una presión de pistón de 5000 libras (2267,96 kgs.), por espacio de 10 segundos.

La película procedente de la composición (a) que se somete a presión es de 9 milipulgadas (0,2286 mm) de espesor y de 2 pulgadas (50,8 mm.) de diámetro.

25 La película procedente de la composición (b) que se somete a presión es de 11 milipulgadas (0,2794 mm.) de es-

324051



pesor y 1-7/8 pulgadas (47,625 mm.) de diámetro.

La película procedente de la composición (c) que se somete a presión es de 11,5 milipulgadas (0,2921 mm.) de espesor y 1-3/4 pulgadas (44,45 mm.) de diámetro.

5 La película procedente de la composición (d) que se somete a presión es de 8,5 milipulgadas (0,2159 mm.) de espesor y 2-1/8 pulgadas (53,975 mm.) de diámetro.

10 La película procedente de la composición (e) que se somete a presión es de 18,5 milipulgadas (0,4445 mm.) de espesor, con un diámetro de sólo 1-3/8 pulgadas (28,575 mm.) de diámetro, observándose que no se había completado la fusión en los bordes.

Este experimento demuestra que las temperaturas y presiones de moldeo con respecto a la resina de poli(metilacrilato) disminuyen al agregarse las imidozolidinas a que se refiere este invento.

Un método excelente destinado a demostrar la actividad relajante de los músculos consiste en el Ensayo de Malla Inclinada a 30° de L. O. Randall y otros [J. Pharm. Exp. Therap., 129, 1963]7. Este ensayo determina cuál es la dosis oral que provoca la caída del 50 % de los animales que se ensayan (ratones) al caminar sobre una malla metálica colocada a 30° de la horizontal. Esta dosis se designa "dosis paralizante₅₀" o valor DP₅₀. En el ensayos los valores DP₅₀ bajos indican altas potencias.

324051



Otro método excelente destinado a demostrar la actividad relajante de los músculos consiste en la Prueba de Levantamiento en el Alambre. Las patas delanteras de ratones albinos se colocan en un alambre tenso, afianzado como a 12 pulgadas (304,8 mm.), más o menos, sobre una superficie plana. Tratándose de ratones normales, la reacción es agarrar el alambre y levantar las patas traseras hasta alcanzar el alambre, manteniendo así el equilibrio. La imposibilidad de levantar las patas traseras se interpreta como una prueba positiva de relajamiento de los músculos y se considera como una medida del relajamiento. Este ensayo o prueba determina cuál es la dosis oral que provoca la imposibilidad de colocar las patas traseras en el alambre del 50 % de los animales (ratones) y se designa con el nombre de "dosis eficaz₅₀" o valor de DE₅₀. Las relaciones de la eficacia de las dosis se determinan por medio del método de L. C. Miller y M. L. Tainter, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 261-264 (1944).

El cuadro que se inserta a continuación expone los valores DP₅₀ y ED₅₀ correspondientes a compuestos representativos de este invento.

25

324051



CUADRO

PRUEBAS ACTIVIDAD RELAJANTE DE LOS MUSCULOS

Producto del Ej. Núm.	Compuesto	Malla Incl. DP50 (mg./kg.)	Lev. Alamb. DE50 (mg./kg.)
5	1-B, 2	4-imino-2,2,5,5-tetraquis-(trifluorometil)imidazolidina	10,6 ± 0,9 7,0 ± 0,51
	3	4-imino-2,5-bis(difluorometil)-2,5-bis(trifluorometil)imidazolidina	17,3 ± 1,3 10,0 ± 0,83
	4	4-imino-3-metil-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina	20,5 ± 1,7 13,0 ± 1,3
10	4	3-metil-4-metilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina	30,0 ± 3,3 19,5 ± 2,3
	5	3-etil-4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina	17,0 ± 1,4 12,3 ± 1,0
15	7	3-etil-4-etilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina	57,0 ± 14,0 30,0 ± 3,9
	7	4-etilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina	17,5 ± 2,4 8,3 ± 0,75
	8	3-etil-4-metilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina	- 30,0 ± 3,3
20	9	4-etilimino-3-metil-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina	- 22,0 ± 1,6
	10	4-bencilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina	45,0 ± 7,6 30,0 ± 5,4

25

32405 1



CUADRO (continuación)

PRUEBAS ACTIVIDAD RELAJANTE DE LOS MUSCULOS

Producto del Ej. Núm.	Compuesto	Malla Incl. DP50 (mg./kg.)	Lev. Alamb. DE50 (mg/kg.)	
5	11	4-alilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina	41,0 ± 4,8	28,0 ± 3,0
	12	4-metilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina	18,8 ± 1,3	10,8 ± 0,86
	14	4-hidroximetilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina	13,2 ± 1,6	5,6 ± 0,85
10	15	4-(hidroximetoximetil-amino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina	16,0 ± 1,3	7,6 ± 1,0
	17	Clorohidrato de 4-(N-pirrolidilamino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina	18,8 ± 1,7	10,5 ± 0,7
15	20	4-dimetilaminometilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina	22,0 ± 1,8	10,0 ± 1,1
	21	Clorohidrato de 4-dimetilaminometilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-imidazolina	19,2 ± 1,2	7,5 ± 1,2
20	24	4-acetilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina	24,0 ± 1,9	13,4 ± 1,1
	25	Sal tetrametilamónica de la 4-acetilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina	16,0 ± 1,6	8,8 ± 1,03

25

32405 1



CUADRO (continuación)

PRUEBAS ACTIVIDAD RELAJANTE DE LOS MUSCULOS

Producto del Ej. Núm.	Compuesto	Malla Incl. DP50 (mg./kg.)	Lev. Alamb. DE50 (mg./kg.)	
5	26	4-cloroacetilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina	16,5 ± 1,4	9,8 ± 0,77
	27	4-acetilimino-3-metil-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina	24,0 + 2,5	15,0 ± 0,85
10	33	4-(heptanoilimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina	28,5 ± 2,9	10,0 ± 0,6
	36	4-carbetoxiimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-imidazolidina	14,5 ± 1,4	10,2 ± 0,87
	37	4-(carbometoxiimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina	17,0 ± 1,0	11,5 ± 1,1
15	38	Clorohidrato de 4-(2-dimetilaminoetoxicarbonilimino)-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina	33,5 ± 3,2	19,2 ± 1,9

En la práctica farmacéutica, los compuestos de este invento pueden administrarse al organismo por la vía oral, la vía parentérica y por otros métodos. Las dosis varían y están supeditada a factores tales como la enfermedad bajo tratamiento; la edad y el peso corporal del paciente; la forma en que responde al tratamiento; los tratamientos y medicación a que está sometido el paciente o espera someterse en el futuro; el estado general de salud de la

32405 1



persona y frecuencia con que se somete al tratamiento; y, desde luego, la índole del efecto que se persigue.

Hablando en términos generales, el compuesto debe administrarse en una cantidad fisiológicamente aceptable. La administración puede efectuarse en una sola dosis o en una pluralidad de dosis durante un prolongado período de tiempo. Debe entenderse también que la primera dosis o el primer grupo de dosis, administradas durante el curso del tratamiento, pueden contener cantidades más grandes si es factible hacer tal cosa y si se desea obtener un restablecimiento más rápido mediante la administración temprana de dosis relativamente grandes, las cuales pueden disminuirse luego a la dosis eficaz mínima o a la dosis defensiva o de mantenimiento, según sea el caso.

Una dosis única raramente excede de como 10 ó 20 miligramos del compuesto activo por kiloframo de peso corporal, según los principios del invento, aunque pueden administrarse dosis mayores en casos especiales. Dosis sumamente pequeñas producen, desde luego, cierta mejoría, pero desde el punto de vista práctico, raramente se administran dosis unicas de menos de como 0,001 a 0,002 miligramos por kilogramo. Por lo común, las dosis varían entre 0,05 y 10 mg./kg. y de preferencia entre 0,05 y 5 mg./kg. Las dosis pueden repetirse ya sea en la misma cantidad, mayor cantidad o menor cantidad durante cierto tiempo, siempre

25

32405 1



que se note mejoría en el paciente y por el tiempo que sea necesario, según las circunstancias.

5 El compuesto se administra, por lo general, junto con un excipiente farmacéutico atóxico, preparándose una gran variedad de dosis positivas. Estas modalidades de dosificación son en realidad composiciones nuevas constituidas por un excipiente farmacéutico y una cantidad fisiológicamente eficaz del compuesto activo. Esta modalidad de dosificación sumamente útil, constituye un aspecto importante del presente invento.

10 Los excipientes o vehículos farmacéuticos atóxicos adecuados, cuando se trata de compuestos destinados a administrarse por la vía oral, abarcan los excipientes líquidos, como, por ejemplo, el agua, el agua aromática, los alcoholes, los jarabes, los elixires, los mucílagos farmacéuticos tales como la acacia y el tragacanto, los aceites de petróleo, los aceites de origen animal, vegetal o sintético, como, por ejemplo, el aceite de maní (cacahuete), el aceite de soya, el aceite de pescado, como, por ejemplo, 15 el aceite de hígado de bacalao y otros excipientes semejantes; y el agua, las soluciones salinas, la lactosa acuosa, la maltosa acuosa, la glucosa (dextrosa) acuosa, la sacarosa acuosa y otras sustancias por el estilo, cuando la administración se hace en forma de inyecciones. Entre los 20 excipientes sólidos adecuados pueden citarse las cápsulas



32405 1

de gelatina blanda, las cápsulas de gelatina dura, las
píldoras acondicionadas para liberar el medicamento en
forma lenta o retardada o las cápsulas, polvos, vehículos
para formar pastillas u otras sustancias semejantes. Los
5 excipientes o vehículos farmacéuticos atóxicos, ya sean
sólidos o líquidos, son ya bien conocidos en el arte y el
excipiente que se emplea puede escogerse entre un gran nú-
mero de excipientes adecuados y de fácil obtención ya exis-
tentes, según las normas ya conocidas en la elaboración de
10 productos farmacológicos. Así, pues, las composiciones de
este invento abarcan modalidades de dosificación tales como
soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, tabletas, cáps-
ulas, polvos en pequeños paquetes, etc.

El manual "Remington's Practice of Pharmacy", edita-
15 do por E. W. Martin y E. F. Cook, 12a Edición, 1961, publi-
cado por la Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania,
describe un gran número de excipientes farmacéuticos ade-
cuados.

Así, pues, en estas composiciones novedosas los nue-
20 vos compuestos activos del invento se hallan presentes en
cantidad fisiológicamente eficaz en la forma ya descrita.
En la práctica esto significa que por lo regular el ingre-
diente activo constituye como el 0,001 %, por peso, por lo
menos, a base del peso total de la composición. Cuando la
25 composición se destina a administrarse por la vía oral en



32405 1

un medio líquido, la concentración del ingrediente activo queda comprendida, por lo común, entre como 0,01 y 2,0 %, a base del peso total de la composición. Tratándose de inyecciones, concentraciones del orden de 0,005 a 0,5 %
5 son adecuadas. En lo que se refiere a las tabletas, polvos, cápsulas y otros medios de administración semejantes, la cantidad de ingrediente activo puede alcanzar, si se desea, proporciones tan altas como de 10 a 50 % y aun mayores, a base del peso total de la composición.

10 Los ingredientes activos del invento pueden mezclarse, si se desea hacer tal cosa, con una o más sustancias farmacológicamente activas a fin de llevar a cabo tratamiento en conjunto, obteniendo así todos los efectos y ventajas de los medicamentos. Dichas sustancias abarcan,
15 sin quedar limitadas a ellas, los antideprimentes o estimulantes, sustancias destinadas a aliviar el dolor, tranquilizadores, antibióticos, agentes antitusívicos, etc. Las composiciones pueden contener, desde luego, modificadores farmacéuticos adecuados, como, por ejemplo, agentes
20 colorantes, agentes endulzantes u otros agente aromatizantes, agentes solubilizantes, etc., tal como puede ocurrírsele fácilmente a las personas peritas en el arte.

Los ejemplos que se dan a continuación describen composiciones farmacéuticas específicas destinadas a administrarse a cuerpos vivientes:
25



32405 1

EJEMPLO E

La 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina se formula para ser administrada por la vía oral, mezclándola con alcohol etílico y agua USP, hasta obtener una concentración de 0,05 %, a base del peso, ya sea utilizando o no un agente aromatizante, un agente colorante, etc.; también se formula para ser administrada por la vía oral en dosis de 0,5, 1, 5, 10 y 25 miligramos, empleando una cápsula corriente, formada de dos partes, de gelatina dura y empleando un diluyente como, por ejemplo, almidón, manitol o lactosa. Las composiciones, preparadas en la forma de dosificación descrita, se administran con propósitos farmacológicos, en dosis que varían entre 0,5 y 100 miligramos para el tratamiento de afecciones fisiológicas en la forma ya descrita.

Se elaboraron preparaciones semejantes con la 4-imino-3-metil-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina y la 3-etil-4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina.

EJEMPLO F

La 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina puede formularse empleando adyuvantes adecuados para la fabricación de tabletas y utilizando una máquina corriente de elaborar tabletas, constituyendo el ingrediente activo de 1 a 50 % del peso de la tableta. Los otros



32405 1

ingredientes empleados pueden abarcar la gelatina, el estearato de magnesio, el almidón o el manitol.

Las preparaciones de la clase descrita en el Ejemplo E, pueden obtenerse también empleando uno cualquiera de los
5 compuestos sólidos de este invento.

EJEMPLO G

La 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina puede dosificarse dentro de una cápsula de gelatina suave, para lo cual el compuesto se disuelve en polietilenglicol (con un molecular de 400, más o menos) o en un
10 aceite de soja, hasta obtener una concentración del orden de 0,05 a 10 % peso/volumen. La solución que contiene el compuesto se inyecta en la cápsula de gelatina, empleando una bomba de desplazamiento positivo, la cual se gradúa de
15 modo que sólo descargue un volumen específico, de acuerdo con la dosis que se desea obtener. Las cápsulas se secan antes de usarlas.

Las cápsulas preparadas en esta forma pueden administrarse a los pacientes a razón de 1 a 6 veces al día con el
20 fin de aliviar los diversos desórdenes musculares.

Las cápsulas de gelatina suave dosificadas en la forma descrita en el Ejemplo G, pueden ser preparadas también utilizando otros de los compuestos, como, por ejemplo, la 3-metil-4-metilimino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-
25 imidazolidina, la 3-etil-4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluo-

32405 1



rometil)imidazolidina, la 4-imino-3-metil-2,2,5,5-tetra-
quis(trifluorometil)-imidazolidina, la 4-imino-2,5-bis(di-
fluorometil)-2,5-bis(trifluorometil)imidazolidina y la
4-hidroximetilamino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)-3-
5 imidazolina.

EJEMPLO H

Puede llenarse una cápsula de gelatina dura, de dos
partes, No. 5, con 110 mg. de una mezcla que consiste en
1,0 mg. de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imida-
10 zolidina, 0,2 gm. de bióxido de silicona fumado, que se
conoce en el comercio con el nombre de Cab-O-Sil [®] y
aproximadamente 109 mg. de lactosa.

Cualquiera de los compuestos activos de este invento
puede emplearse en las formulaciones de la clase ilustrada
15 en el Ejemplo H.

EJEMPLO I

Un jarabe aromatizado que contiene 1 mg. de 4-imino-
2,2,5,5-tetraquis(trifluorometil)imidazolidina en 5 ml. del
jarabe puede prepararse disolviendo el compuesto en una
20 solución aromatizada de sorbitol que contiene hasta un
50 % de alcohol etílico, calidad USP, a fin de obtener una
concentración final del orden de 0,02 % peso/volumen.

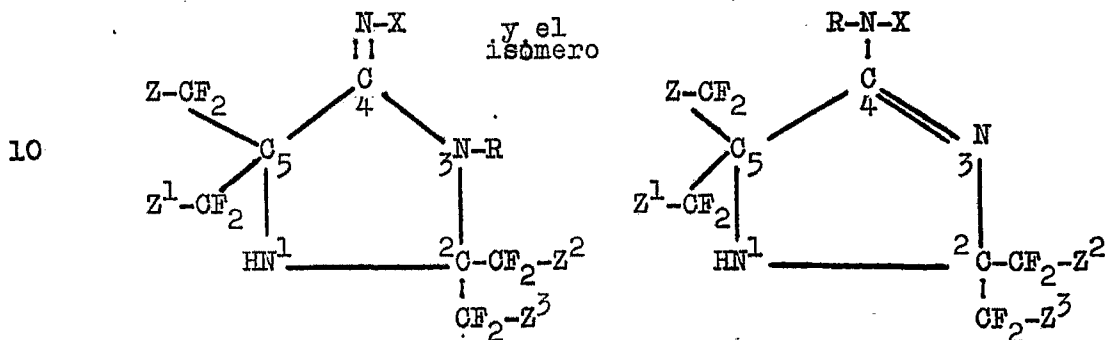
Esta descripción no debe considerarse como una
invitación a emplear en invento en forma alguna, sin cum-
25 plir primero con las Leyes relativas a Alimentos y Drogas
y otras leyes y reglamentos gubernamentales pertinentes.

32405 1

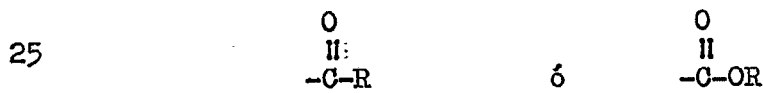


REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(polihalometil)imidazolidinas, sus formas isómeras o tautómeras, las 4-amino-2,2,5,5-tetraquis(polihalometil)-3-imidazolidinas y derivados N-hidrocarbilos y N-acilos de las mismas, cuyos compuestos -
 5 tienen las fórmulas:



15 I. Forma imidazolidina II. Forma Imidazolina
 en las que R puede ser H, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido con hasta 6 halógenos (F, Cl, Br) y/u otro grupo seleccionado entre radicales -OH, NH₂, hidrocarbilo o hidrocarbilo que pueden contener O ó N en la cadena hidrocarburo y/o estar sustituidos por -
 20 -OH, -NH₂, -COOH, -COOM ó halógeno como se define anteriormente, siendo M un metal alcalino o un equivalente de un metal alcalino-térreo; X puede ser cualquiera de los radicales definidos para R, ó

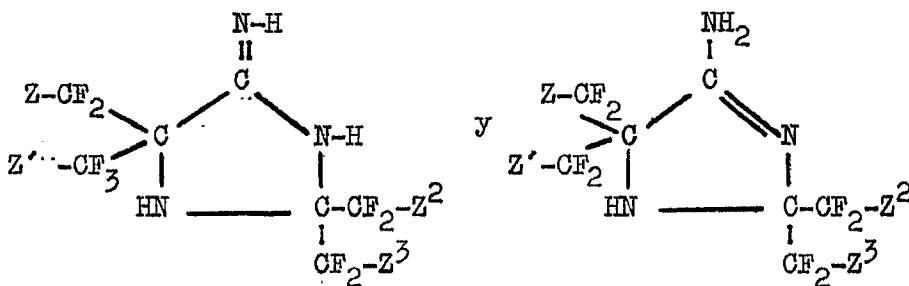


32405 1



5 definiéndose R como anteriormente; Z, Z¹, Z² y Z³ pueden ser H ó F, ya sean iguales o diferentes; y R y X conjuntamente no contienen más de 30 carbonos; cuyo procedimiento comprende la reacción de una polifluoroisopropilidenoimina con un cianuro metálico alcalino y el calentamiento, preferiblemente con un ácido, tal como ácido sulfúrico, para eliminar el sustitutivo polimetil etilamina presente en el producto intermedio y formar así uno de los siguientes isómeros de las formulas anteriores, en las que R y X son H:

10



20 y luego la conversión discrecional de los citados compuestos en derivados de los mismos mediante el tratamiento de ellos o de sus sales metálicas alcalinas con agentes alquiladores o aciladores.

25 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura inicial de reacción entre la polifluoroisopropilidenoimina y el cianuro metálico alcalino es de -40 a 100°C, siendo acidificada la mezcla de reacción con un 10% de ClH para formar un producto intermedio, y la disolución del producto en ácido sul-

32405 1



fúrico concentrado, seguida de calentamiento durante 10 minutos a 100-150°C, enfriamiento y vertido sobre hielo, para producir la 4-imino-2,2,5,5-tetraquis(tri fluorometil)imidazolidina.

5 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que se reaccionan 3 moles de la polifluoroisopropilidenoimina con 1 mol de cianuro metálico alcalino, preferiblemente cianuro sódico o potásico.

10 4. Procedimiento según cualquiera de las - anteriores reivindicaciones, en el que la polifluoroalquilidenoimina empleada es hexafluoroisopropilidenoimina ó pentafluoroisopropilidenoimina.

15 5. Procedimiento según cualquiera de las - anteriores reivindicaciones, en el que las 4-imino-2, 2,5,5,-tetraquis(polihalometil)imidazolidinas ó 4-amino-2,2,5,5-tetraquis(polihalometil)-3-imidazolidinas, - como tales o en forma de sales producidas con ácidos tales como ClH ó ácido acético, o como sales amónicas cuaternarias formadas con haluros alquílicos, tales - como yoduro metílico, se reaccionan con sulfatos, sulfonatos o haluros hidrocarbilos e hidrocarbilos sustituidos, tales como sulfato dimetílico, para-tolueno--sulfonato metílico o bromuro bencílico, para producir
20 un derivado N-hidrocarbilo.
25

324051



6. Procedimiento según cualquiera de las anteriores reivindicaciones 1 a 4, en el que la imidazolidina o imidazolina se reacciona con formaldehído por sí mismo o en combinación con amoníaco o una amina.

5 7. Procedimiento según cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que los derivados acilados de las imidazolidinas o imidazolinas se forman - mediante reacción de los citados compuestos originales con haluros ácidos, anhídridos ácidos o cetonas.

10 8. Procedimiento según cualquiera de las anteriores reivindicaciones 1 a 6, en el que la imidazolidina o imidazolina inicial es reaccionada con cloruro de oxalilo para formar un compuesto 4-isocianatoimidazolina, que se reacciona luego con un alcohol, si se desea, para formar un carbamato.

15 9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 4-IMINO-2,2,5,5-TETRAQUIS(POLYHALOMETIL)IMIDAZOLIDINAS".

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de noventa y cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 10 de marzo de 1.966

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25