

325983

PATENTE DE INVENCION

Case 3236. I

325983



*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"Procedimiento para la producción de derivados ciclo-  
oxa-tiínicos".

- - - - -

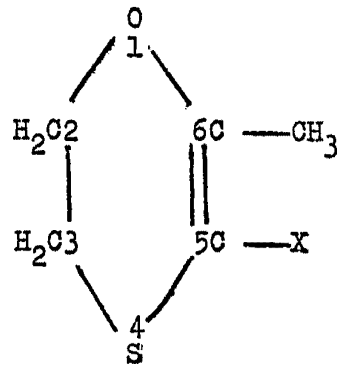
*Solicitante:* UNITED STATES RUBBER COMPANY, entidad norteamericana, residente en 1230 Avenue of the Americas, New York, 20, New York, EE. UU. de A.

- - - - -

Esta invención se relaciona con -  
nuevos compuestos químicos y con métodos de preparación de los mismos, más particularmente con 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiinas (I) y con métodos de producción de las mismas.

5. todos de producción de las mismas.

Los productos químicos de la invención pueden representarse por la fórmula:



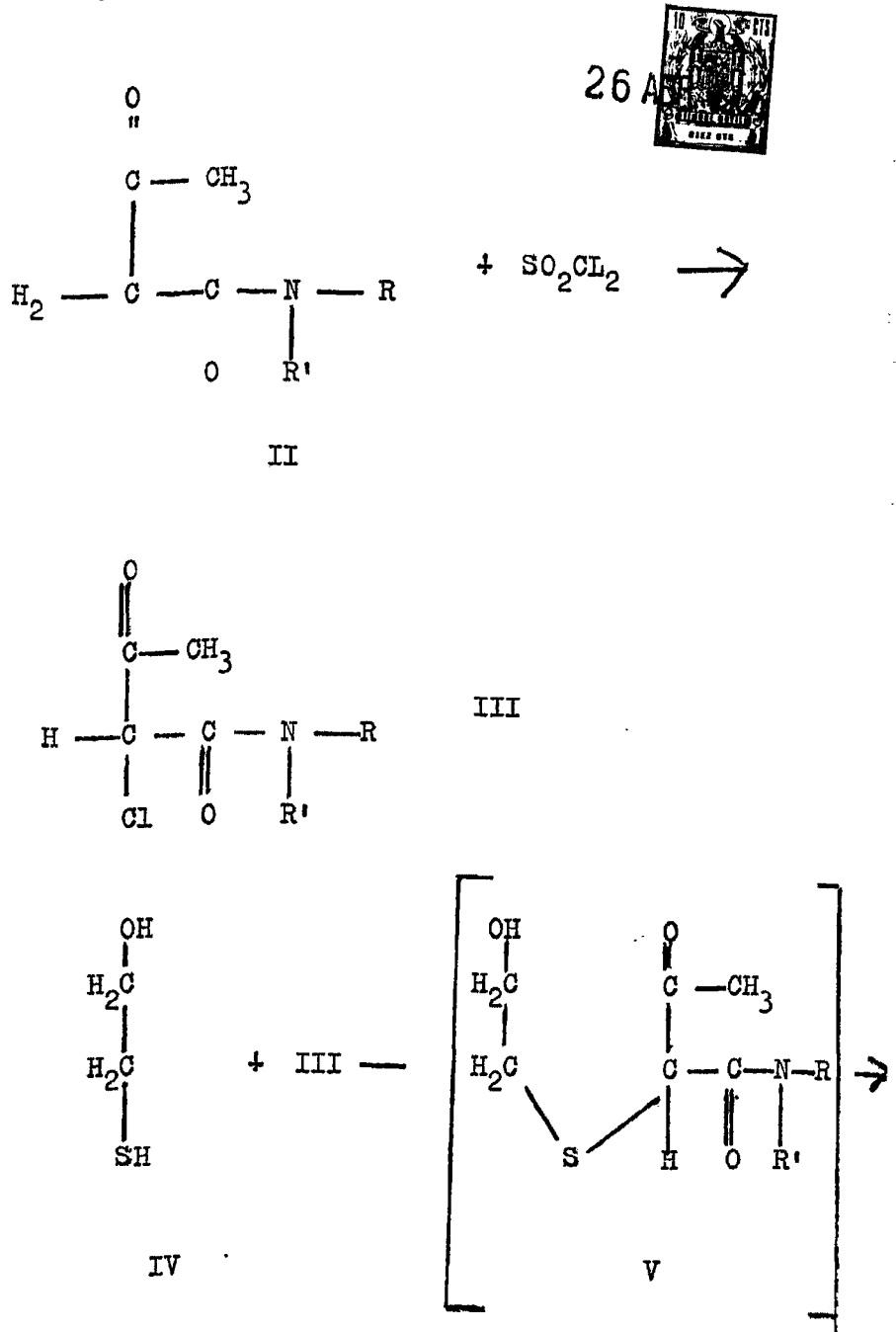
I

- en la que X es un grupo carboxamido. El átomo de nitrógeno del átomo carboxamido puede ser primario, secundario o terciario, es decir el grupo carboxamido consiste en un grupo amino ligado a un grupo carbonilo (a su vez ligado al átomo de carbono en la posición 5 del anillo oxatiina, como se muestra), cuyo grupo amino puede ser primario, secundario o terciario, como se ejemplificará detalladamente más adelante.

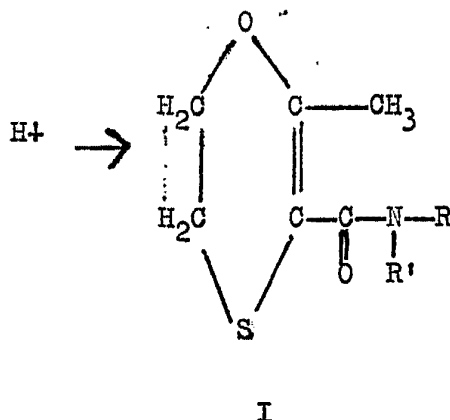
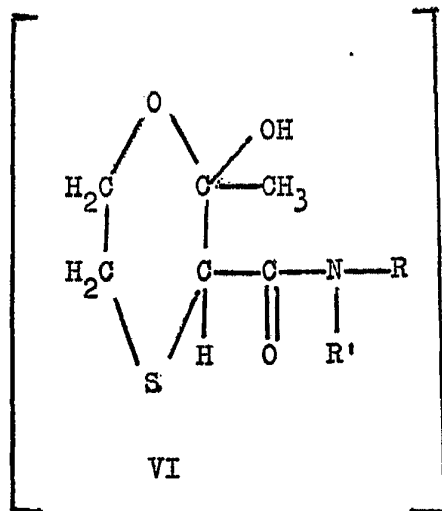
- Los productos químicos de la invención están adaptados para varios usos. Así, no solo son útiles como productos intermedios para la síntesis de otros productos químicos, sino que además pueden tener un uso práctico como fungicidas, bactericidas y otros usos.

- Los productos de fórmula (I) se obtienen según se representa por las siguientes ecuaciones, este procedimiento, implica la provisión de la adecuada alfacloroacetoacetamida conocida (III) - (que a su vez puede prepararse de acuerdo con la prác

tica convencional, por ejemplo mediante cloración - de la acetoacetamida (II) con cloruro de sulfurilo (en benceno) y reaccionando luego (III) con 2-mercapto etanol (IV) bajo condiciones básicas (se comprenderá que en su lugar puede emplearse la alfa-bromo-acetoacetamida). La reacción progresa a través de los dos productos intermedios V y VI, ninguno de los cuales necesita aislarse:



&lt; 6 ABR. 1966



- La reacción entre III y IV, en presencia de una base, ya sea una base inorgánica - (por ejemplo hidróxido, carbonato o bicarbonato metálico alcalino) o una base orgánica (por ejemplo -
5. piridina o N,N-dimetilanilina), progresa fácilmente a temperaturas ambientes. La reacción se lleva a - cabo convenientemente en cualquier medio disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, tales como agua, alcohol (por ejemplo, metanol, etanol,
10. butanol, propanol, etc.) u otro disolvente orgánico, por ejemplo un disolvente hidrocarburo tal como bence no o exano, éter, acetona, piridina, dioxano, etc., o una mezcla de tales disolventes. Preferiblemente, se empleará un disolvente volátil para facilitar la
15. recuperación del producto. La reacción es exotérmica y a fin de evitar una indebida elevación de la - temperatura, puede añadirse uno de los reactivos - (convenientemente en solución) gradualmente al otro

325983

- 5 -



- (preferiblemente en solución). Si fuese necesario, puede aplicarse un enfriamiento externo, pero en cualquier caso no es necesario mantener ningún nivel particular crítico de temperatura. Los materiales pueden reaccionarse en cantidades equimolares o bien puede emplearse, si se desea, un exceso de uno de los reactivos. Cuando la base empleada es hidróxido potásico, se forma cloruro potásico durante la reacción; éste precipita (cuando el disolvente no es agua) y puede filtrarse. La mezcla de reacción contiene en esta etapa los productos intermedios V ó VI o ambos. Aunque los productos intermedios pueden recuperarse por evaporación del disolvente, esto no es necesario. El producto intermedio V se cicliza fácilmente a VI bajo condiciones ligeramente ácidas. El producto intermedio VI se deshidrata fácilmente para dar el producto I. Esto se efectúa convenientemente mediante acidificación de la solución, por ejemplo con una pequeña cantidad de ácido orgánico (por ejemplo, ácido para-tolueno-sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, etc.) o ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico). La deshidratación se facilita calentando y particularmente bajo condiciones de reflujo, para expulsar el agua formada, convenientemente como azeotropo con benceno o similar, del que puede separarse el agua antes de devolver el reflujo. Para los expertos en el arte resultarán evidentes muchas variaciones posibles en el procedimiento.
5. pueden reaccionarse en cantidades equimolares o bien puede emplearse, si se desea, un exceso de uno de los reactivos. Cuando la base empleada es hidróxido potásico, se forma cloruro potásico durante la reacción; éste precipita (cuando el disolvente no es agua) y puede filtrarse. La mezcla de reacción contiene en esta etapa los productos intermedios V ó VI o ambos. Aunque los productos intermedios pueden recuperarse por evaporación del disolvente, esto no es necesario. El producto intermedio V se cicliza fácilmente a VI bajo condiciones ligeramente ácidas. El producto intermedio VI se deshidrata fácilmente para dar el producto I. Esto se efectúa convenientemente mediante acidificación de la solución, por ejemplo con una pequeña cantidad de ácido orgánico (por ejemplo, ácido para-tolueno-sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, etc.) o ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico). La deshidratación se facilita calentando y particularmente bajo condiciones de reflujo, para expulsar el agua formada, convenientemente como azeotropo con benceno o similar, del que puede separarse el agua antes de devolver el reflujo. Para los expertos en el arte resultarán evidentes muchas variaciones posibles en el procedimiento.
10. agua) y puede filtrarse. La mezcla de reacción contiene en esta etapa los productos intermedios V ó VI o ambos. Aunque los productos intermedios pueden recuperarse por evaporación del disolvente, esto no es necesario. El producto intermedio V se cicliza fácilmente a VI bajo condiciones ligeramente ácidas. El producto intermedio VI se deshidrata fácilmente para dar el producto I. Esto se efectúa convenientemente mediante acidificación de la solución, por ejemplo con una pequeña cantidad de ácido orgánico (por ejemplo, ácido para-tolueno-sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, etc.) o ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico). La deshidratación se facilita calentando y particularmente bajo condiciones de reflujo, para expulsar el agua formada, convenientemente como azeotropo con benceno o similar, del que puede separarse el agua antes de devolver el reflujo. Para los expertos en el arte resultarán evidentes muchas variaciones posibles en el procedimiento.
15. El producto intermedio VI se deshidrata fácilmente para dar el producto I. Esto se efectúa convenientemente mediante acidificación de la solución, por ejemplo con una pequeña cantidad de ácido orgánico (por ejemplo, ácido para-tolueno-sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, etc.) o ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico). La deshidratación se facilita calentando y particularmente bajo condiciones de reflujo, para expulsar el agua formada, convenientemente como azeotropo con benceno o similar, del que puede separarse el agua antes de devolver el reflujo. Para los expertos en el arte resultarán evidentes muchas variaciones posibles en el procedimiento.
20. ejemplo, ácido para-tolueno-sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, etc.) o ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico). La deshidratación se facilita calentando y particularmente bajo condiciones de reflujo, para expulsar el agua formada, convenientemente como azeotropo con benceno o similar, del que puede separarse el agua antes de devolver el reflujo. Para los expertos en el arte resultarán evidentes muchas variaciones posibles en el procedimiento.
25. agua formada, convenientemente como azeotropo con benceno o similar, del que puede separarse el agua antes de devolver el reflujo. Para los expertos en el arte resultarán evidentes muchas variaciones posibles en el procedimiento.
30. Como variante, la síntesis puede

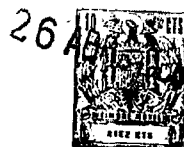


efectuarse en un recipiente. Después de completarse la cloración, se expulsan el  $\text{ClH}$  y el  $\text{SO}_2$  con aire - y luego la suspensión o solución resultante de la alfa-cloroacetoacetamida (III) en benceno se trata directamente con 2-mercaptoetanol, como anteriormente.

- Como nuevos y específicos productos químicos del tipo I, pueden mencionarse a modo de ejemplos no limitativos compuestos tales como la
- 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-aminocarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; -
- 2,3-dihidro-5-N-metilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N,N-dimetilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-isopropilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N,N-diisopropilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-n-butylcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-dodecilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N,N-didodecilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-metil-N-etilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-fenilcarboxamido (también denominado 5-carboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-metil-N-fenilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-alfa-naftilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-p-bifenilcarboxamido (también denominado 5-p-fenil-carboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-beta-naftilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N,N-di-beta-naftilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-o-bifenilcarboxamido (también denominado 5-o-fenilcarboxanilido)-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-



- 5-N-etil-N-o-bifenilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-o-metil-fenilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N,N-dibutilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-dibutilfenilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-bencilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-alfa-feniletilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-ciclopentilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-cicloexil-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-ciclooctilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-alilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N,N-dialilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-metalilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina; 2,3-dihidro-5-N-etilcarboxamido-6-metil-1,4-oxatiina, etc. Por lo que antecede, resultará evidente que R y R' pueden ser cualquier grupo hidrocarburo, ya sea de cadena recta, ramificada o cíclico, saturado o insaturado (insaturación aromática o insaturación no bencenoide), es decir, alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos, incluyendo grupos etilénicamente insaturados, entre los cuales pueden mencionarse grupos importantes tales como alquilo, arilo, aralquilo, alcarilo, cicloalquilo, alquenilo y varias combinaciones de ellos. -
- Equivalentes a los grupos hidrocarburos, son los diversos hidrocarburos sustituidos, notablemente los sustituidos con halógenos (por ejemplo, cloro, bromo), nitro, carboxilo, éter, éster o grupos similares, individualmente o como sustituyentes múltiples (por ejemplo, R y/o R' = 2,5-dicloro-fenilo; 3,4-di-



- clorofenilo; 2-metil-3,5-diclorofenilo; 2,4,6-trimetilfenilo; 2,4,6-triclorofenilo), como se ejemplificará con mayor detalle más adelante. De igual modo, la sustitución puede efectuarse en una cadena de carbono, por ejemplo en un anillo, para proporcionar un anillo heterocíclico, que contenga 1 ó más de heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre, como se ejemplificará más adelante. Así, pueden mencionarse productos sustituidos N-heterocíclicos tales -
5. como aquéllos en los R'=furfurilo, alfa-piridilo, benzotiazolilo, etc. Pueden proporcionarse interesantes formas de la invención uniendo, R y R' conjuntamente para formar una estructura anular, por ejemplo un grupo morfolido. Si se desea, R y/o R' pueden
10. servir de enlaces con otro radical 2,3-dihidro-5-carboxamido-6-metil-1,4-oxatiina para formar un compuesto bis. Estas versiones no son naturalmente exhaustivas y para los expertos en el arte resultarán evidentes muchas otras variaciones.
- 15.
20. Preferidos productos químicos de la invención son aquéllos en los que R' es hidrógeno y R tiene uno de los otros valores indicados, particularmente alquilo (especialmente butilo), arilo (especialmente fenilo), alcarilo (especialmente tolilo, particularmente o-tolilo y m-tolilo) o cicloalquilo (especialmente cicloexilo) o grupo hidrocarburo similar que tenga hasta 12 átomos de carbono.
- 25.
- Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar la práctica de la invención con mayor
30. detalle.

325983

- 9 -

26 AB



EJEMPLO I

2,3-dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,5-oxatiina.

(I, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R'=H) Método 1. (a partir de acetoacetanilida).

Operación I.- Preparación de alfa-

5. cloro-acetoacetaminilida (III, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R'=H). A una suspensión agitada de acetoacetanilida (150 g, 0,845 mol) y benceno seco (1 litro), se añadió cloruro de sulfurilo (72 ml ó 120 g, 0,890 mol) a gotas durante un periodo de 1,5 horas. La agitación se continuó durante media hora más. El producto fué filtrado (el filtrado usado en una segunda operación en lugar de benceno seco dió una superior producción de alfa-cloroacetoacetanilida), lavado con agua y benceno y secado. Producción, 131 g (73,5%); p.f., 136-138°C (Naik, Trivedi y Mankad, J. Indian Chem. Soc., 20, 365) (1943); Bulow y King, Ann. 439, 211 - (1924)).

Operación II.- Preparación de 2,3-

20. dihidro-5-carboxanilido-6-metil-1,5-oxatiina. (I, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R'=H). A una suspensión agitada de alfa-cloroacetoacetanilida (63,5 g ó 0,3 mol) y benceno seco (300 ml), se añadió una solución de KOH (20,4 g), 2-mercaptoetanol (22,2 ml ó 22,5 g, 0,3 mol) y metanol (40 ml) a gotas durante un periodo de 2 horas, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Se agitó la mezcla durante una hora más. El cloruro, potásico que precipitó fué filtrado. Los disolventes fueron retirados del filtrado por destilación. Se añadió benceno al residuo y luego se lavó con agua hasta neu
- 25.
- 30.



5. tralizarse. La solución bencénica fué acidificada con ácido p-toluenosulfónico (0,8 g) y calentada bajo reflujo empleando una trampa Dean-Stark para recoger agua. El agua recogida fué de 5 ml. (teóricamente, 5,3 ml). La solución fué lavada con agua y el benceno fué seprado. Se solidificó el residuo y se cristalizó a partir de etanol al 95%. Producción, 45,8 g (65%); p.f., 93-95°C.

10. A una suspensión agitada de alfa-cloroacetoacetanilida (42,3 g ó 0,2 mol) en benceno (200 ml) y 2-mercaptoetanol (17 g), se añadió una solución de bicarbonato sódico (22 g) en agua (150 ml) en porciones, en una hora. Luego se agitó la mezcla de reacción hasta que todos los sólidos entraron en solución (media hora). La capa bencénica fué separada, lavada con agua, acidificada con ácido p-tolueno sulfónico (0,5 g) y luego calentada bajo reflujo, separando el agua (3,5 cm<sup>3</sup>) formada mediante destilación azeotrópica, empleando una trampa Dean-Stark.

15. La mezcla de reacción fué enfriada, lavada con agua y el disolvente separado. El residuo fué cristalizado a partir de metanol. Producción, 27 g; p.f., 93-94°C.

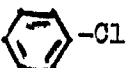
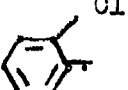
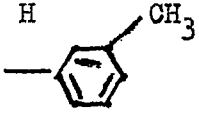
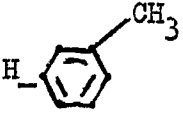
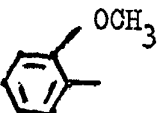
20. Los licores madres fueron secados pero el residuo oleoso viscoso no cristalizaría. Este se disolvió en benceno, se lavó con hidróxido sódico acuoso y con agua y se separó el benceno. El residuo solidificó rápidamente y cristalizó a partir de metanol. Producción, 8,5 g; p.f.; 92-93°C; producción total, 35,5 g (75%).

25. ción total, 35,5 g (75%).

30.

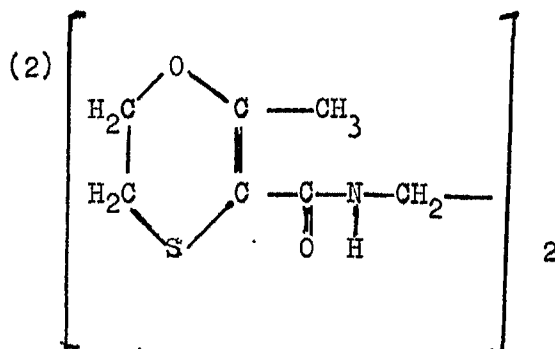


Se comprenderá que las producciones indicadas no son necesariamente las óptimas, -  
siendo posibles unas mejores producciones.

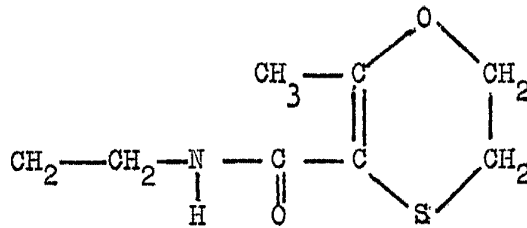
Ejemplo	Nombre del - 5-sustitutivo	Amina	R	R'	p.f. ó p.e. - (°C)	Produc- ción - %
(método 1)	carboxanilido		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	93- 95°	65
(método 1A)	carboxanilido		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	92- 93°	75
2	p-clorocarboxanilido	p-cloroanilina	H		130-132° (MeOH)	48 (4)
3	o-clorocarboxanilido	o-cloroanilina	H		83-85° (MeOH)	44 (4)
4	m-metilcarboxanilido	m-toluideno	H		83-85° (MeOH)	46 (4)
5	o-metilcarboxanilido	o-toluideno	H		88-89° (MeOH)	81 (4)
6	o-metoxicarboxanilido	o-anisidina	H		123-126° (MeOH)	45 (4)

Notas:

(1) R y R' conjuntamente =



(3) R = H; R' =



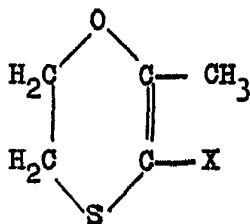
(4) Las producciones están basadas en las alfa-cloro-N-acetoacetamidas sustituidas.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con fecha 26 de abril de 1.965, bajo el número 451.048, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS CICLO-OXA-TIINICOS"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1ª.- Procedimiento para la producción de derivados ciclo-oxa-tiínicos de fórmula general:

325983



26

en la que X significa un radical carboxamida, -  
caracterizado porque en una primera etapa se hace  
reaccionar una acetoacetamida alfa-cloro-N-susti-  
tuída con 2-mercaptoetanol, en un disolvente mutuo y  
5. en presencia de una base y en una segunda etapa, el  
producto obtenido se acidifica de manera que bajo  
disociación de agua ciclice a la azotina.

2º.- Procedimiento para la pro-  
ducción de derivados ciclo-oxa-tiínicos; tal y co-  
mo queda sustancialmente descrito en la presente -  
10. Memoria.

Esta Memoria consta de trece -  
hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

26 de Agosto de 1900

UNITED STATES RUBBER COMPANY,

J. GOMEZ AGUIRRE Y CAÑAS  
p. p. Firmados E. Hernández y J. G.