

PATENTE DE INVENCION

SC 3591/3708.

382565



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	A 01
SUBCLASE	N

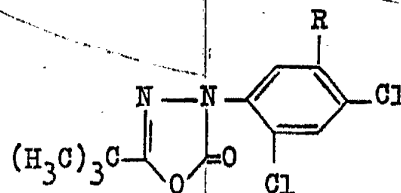
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENIL-3
TERCIOBUTIL-5 OXADIAZOLONAS-2.

Solicitante: RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa, residente en
22 Avenue Montaigne, 75-Paris 8ème, Francia.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de las fenil-3 terciobutil-5 oxadiazolonas-2 de fórmula general:



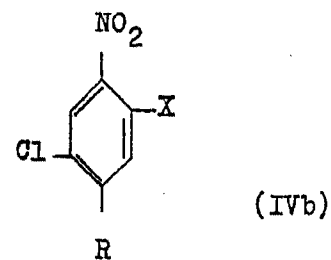
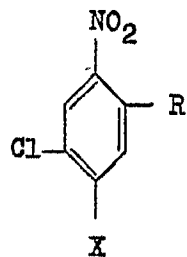
(I)

POOR
QUALITY

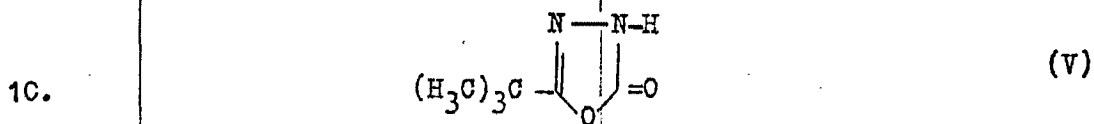


objeto de la presente invención, que los productos de fórmula general (I) pueden obtenerse realizando las etapas sucesivas siguientes:

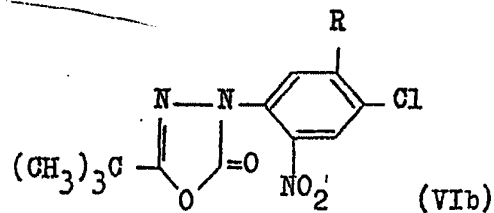
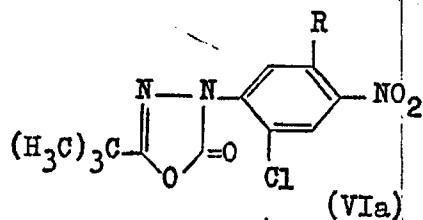
5. 12).- acción de un halogenotrinitrobenceno de fórmulas generales:



en las que R se define como precedentemente y X representa un átomo de halógeno, sobre una sal alcalina de la tercio-butil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 de fórmula:



eventualmente preparada in situ, para obtener un producto de fórmulas generales:



15. (VIa corresponde a IVa y VIb a IVb) en las que R se define como precedentemente.

De preferencia se utiliza la sal de potasio del producto de fórmula (V) y se opera en un disolvente aprótico tal como la dimetilformamida, la dimetilacetamida, la hexametil-

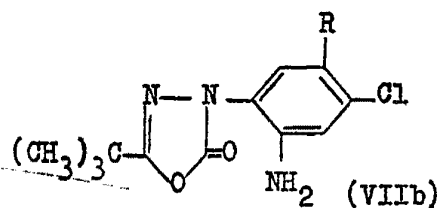
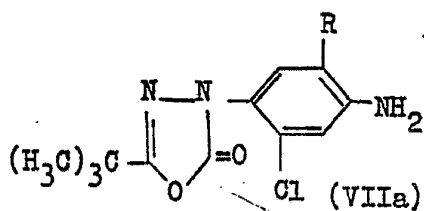


382565

fosforotriamida, el dimetilsulfóxido o la N-metilpirrolidona-2 a una temperatura comprendida entre 50 y 200°C.

2º).- reducción de los productos de fórmula general (VIa) (VIb) en los derivados amino correspondientes de fórmulas generales:

5.



en las que R se define como precedentemente según los métodos conocidos que permiten transformar un agrupamiento nitro en un agrupamiento amino sin tocar el resto de la molécula. De preferencia se utiliza, como agente reductor, el hierro en medio ácido diluido.

10.

Se puede igualmente efectuar una hidrogenación catalítica utilizando el níquel de Raney o el paladio sobre carbón como catalizador.

15.

3º).- reemplazamiento del agrupamiento amino de los productos de fórmulas generales (VIIa) (VIIb) por un átomo de cloro con el fin de obtener los productos de fórmula general (I) por acción del cloruro cuproso sobre la sal de diazonio de los productos de fórmulas generales (VIIa) (VIIb).

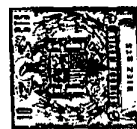
20.

Las sales de diazonio de los productos de fórmulas generales (VIIa) (VIIb) pueden prepararse según los métodos habituales, es decir por acción de un nitrito alcalino en medio ácido a una temperatura inferior a 5°C.

25.

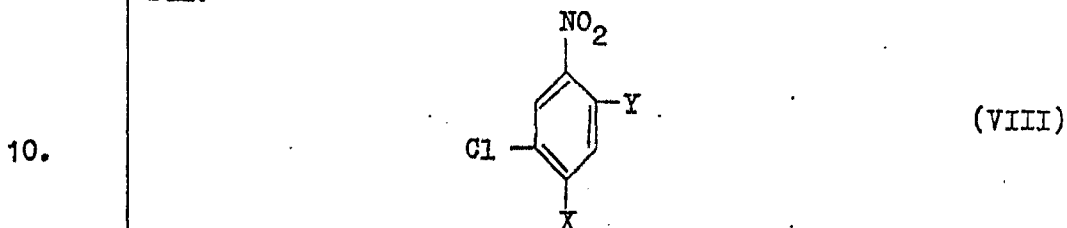
La descomposición de las sales de diazonio así preparadas se efectúa de preferencia por acción del cloruro cu-

382565



proso recientemente preparado.

5. Los productos de fórmulas generales (IVb) (IVa) para los cuales R representa un radical alquiloilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono pueden prepararse, por acción de un alcoholato alcalino en medio alcohólico eventualmente en presencia de un yoduro alcalino tal como el yoduro sódico o por acción de un alcohol en presencia de hidróxido de metal alcalino en medio diluido sobre un producto de fórmula general:



15. en la que X e Y representan átomos de halógeno, de preferencia átomos de cloro. Esta reacción, cuyos rendimientos son mejorados en ausencia de agua, conduce en general a los productos isómeros (IVa) y (IVb). El isómero (IVa) puede obtenerse puro por destilación tras haber eliminado el isómero (IVb) por cristalización. En lugar de separar estos isómeros para utilizarlos separadamente se puede también utilizar directamente su mezcla.

20. El isómero (IVa) puede obtenerse igualmente por el procedimiento indicado anteriormente pero utilizando un compuesto (VIII) en el que Y represente no ya un átomo de halógeno sino un grupo nitro, y X representa un átomo de cloro.

25. El producto de fórmula (V) puede obtenerse por acción del hipobromito potásico en medio alcalino sobre la trimetilacetilurea.

La sal alcalina del producto de fórmula general (V)



- 6 -

382565

puede obtenerse, bien por acción de un alcoholato alcalino, tal como el etilato potásico, en solución alcohólica sobre el producto de fórmula general (V), bien, in situ, por acción de un carbonato alcalino, tal como el carbonato potásico, en un disolvente orgánico tal como la N-metilpirrolidona-2.

5.

El procedimiento según la invención permite obtener los productos de fórmula general (I) con buenos rendimientos a partir de materias primas fácilmente accesibles.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran como el procedimiento según la invención puede ponerse en práctica.

10.

EJEMPLO 1

a) 25 g de isopropoxi-2 dicloro-4,5 nitrobenzoceno y 18 g de sal potásica de terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 y 150 cm³ de N-metilpirrolidona-2 se calientan a 110°C bajo agitación durante 3 horas. Tras refrigeración de la mezcla reaccional, el precipitado de sal mineral formado se separa por filtración y el filtrado se vierte sobre 600 cm³ de agua. El precipitado que aparece se separa por filtración y a continuación se disuelve en 750 cm³ de éter; la solución obtenida se lava por 250 cm³ de agua, se seca sobre sulfato sódico y a continuación se concentra bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. Tras recristalización del residuo en 155 cm³ de etanol se obtienen 11,3 g de (cloro-2 nitro-4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 que funde a 124-125°C.

15.

20.

25.

b) a una mezcla de 35,5 g de (cloro-2 nitro-4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2, 80 cm³ de etanol, 20 cm³ de agua y 0,5 cm³ de ácido clorhídrico concentrado (d = 1,18) llevada a una temperatura próxi-

30.



- ma al punto de ebullición de la mezcla, se añaden bajo agitación y progresivamente, en 7 minutos, 17,1 g de hierro en polvo al 98 %. La mezcla reaccional se mantiene a continuación al reflujo durante 3 horas y a continuación se refrigera a 20°C
5. aproximadamente y se neutraliza por adición de 0,66 g de bicarbonato potásico sólido; la solución hidroalcohólica obtenida tras filtración se concentra bajo presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo se recoge en 100 cm³ de cloruro de metileno y 50 cm³ de agua; la fase orgánica se separa, se seca
10. sobre sulfato sódico y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C. Tras recristalización del residuo en 340 cm³ de ciclohexano, se obtienen 30 g de (cloro-2 amino-4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2; este producto existe en dos formas
15. cristalinas diferentes, la una funde hacia 95°C y la otra funde hacia 107°C.
- b₂) la reducción puede igualmente efectuarse como sigue:
20. 3 g de (cloro-2 nitro-4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4-ona-2, 300 mg de paladio sobre negro 2 S (10 %) y 50 cm³ de acetato de etilo se agitan en un autoclave de 125 cm³ durante una hora y media, a 25°C, bajo una presión de 20 bares de hidrógeno. El catalizador se filtra y la solución amarilla se concentra a sequedad bajo presión
25. reducida. Tras recristalización del residuo en 20 cm³ de ciclohexano, se obtienen 2,66 g de (cloro-2 amino-4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2, F = 95°C.
30. c) a una suspensión de 18 g de (cloro-2 amino-4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 en 43 cm³ de ácido clorhídrico 8 N mantenida entre 0 y 5°C, se

382565



- añade en 5 minutos y bajo agitación una solución de 4 g de nitrito sódico en 8 cm³ de agua. Tras 1 hora de agitación a 0°C la solución de sal de diazonio se filtra y a continuación se añade en 30 minutos aproximadamente a una solución de cloruro cuproso en ácido clorhídrico mantenida entre 0 y 5°C.

5. La solución de cloruro cuproso en ácido clorhídrico se prepara de la forma siguiente:

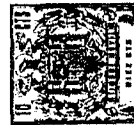
Se disuelven 4,5 g de cloruro sódico y 17,3 g de sulfato de cobre en 55,3 cm³ de agua (solución A).

10. Se prepara una solución alcalina de sulfito sódico a partir de 6 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33), 9,75 cm³ de solución de bisulfito sódico (d = 1,24) y de 14,4 cm³ de agua (solución B).

15. Se vierte la solución B en la solución A. Se separa el cloruro cuproso por filtración. Se le lava con agua y a continuación se le disuelve en una solución de 28 cm³ de ácido clorhídrico (d = 1,18) en 28 cm³ de agua.

20. Se deja a continuación la temperatura de la mezcla reaccional volver a subir a 20°C. Cuando el desprendimiento de nitrógeno ha cesado, el precipitado formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca bajo presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 20°C. Tras recristalización en 16,5 cm³ de etanol, se obtienen 13 g de (dicloro-2,4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 que funde a 88-89°C.

25. El isopropoxi-2 dicloro-4,5 nitrobenzoceno de partida puede prepararse de la forma siguiente: a la solución de isopropilato sódico en isopropanol obtenido por acción de 34,5 g de sodio sobre 3 litros de isopropanol al reflujo se añaden 22,5 g de yoduro sódico y a continuación se refrigera
- 30.



- 9 -
382565

- la mezcla a 40°C aproximadamente. Manteniendo la mezcla a esta temperatura, se añaden bajo agitación y en 2 horas, 339,6 g de tricloro-2,4,5 nitrobenzeno. Terminada la adición, se añaden de nuevo 22,5 g de yoduro sódico y se prosigue la agitación durante 2 horas a 40°C. Tras refrigeración a -5°C, el precipitado formado se separa por filtración, se lava por 1,5 litros de agua y se seca bajo presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 20°C. Se obtienen de este modo 237 g de isopropoxi-2 dicloro-4,5 nitrobenzeno que funde a 94-95°C.
- 5.
10. El tricloro-2,4,5 nitrobenzeno que funde a 59°C puede obtenerse por nitración directa del tricloro-1,2,4 benzeno.
- La sal potásica de la terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 de partida puede obtenerse por acción del etilato potásico en solución etanólica sobre la terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 ($PE_{0,1} = 84-86^{\circ}C$) que puede a su vez prepararse por acción del hipobromito potásico sobre la trimetilacetilurea ($PF = 150^{\circ}C$) en medio alcalino.
- 15.
- EJEMPLO 2
20. a₁) Una mezcla de 50 g de isopropoxi-2 dicloro-4,5 nitrobenzeno, 28,4 g de terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 y 27,6 g de carbonato potásico en 300 cm³ de N-metil-pirrolidona-2 se calienta a 110°C bajo agitación durante 3 horas. La mezcla reaccional se trata a continuación como se ha indicado en el ejemplo 1 bajo a). Se obtienen de este modo 22 g de (cloro-2 nitro-4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1, 3,4 ona-2 que funde a 123-124°C.
- 25.
- a₂) 6,2 g de isopropoxi-2 dicloro-4,5 nitrobenzeno y 4,48 g de sal potásica de terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 y 37,5 cm³ de dimetil-sulfóxido (DMSO) se calientan a
- 30.

382565



- 140° durante una hora y 10 minutos. El ascenso de la temperatura de la mezcla reaccional se efectúa rápidamente: 10 mn. Tras refrigeración de la mezcla reaccional, el precipitado de sal mineral formado se separa por filtración y el filtrado se vierte en 150 cm³ de agua bajo buena agitación. El precipitado que aparece se separa por filtración y se seca. A continuación se recristaliza de caliente a frío en 50 cm³ de una mezcla etanol-agua 80/20, se lava por 20 cm³ de una mezcla etanol-agua 80/20 fría. Tras secado bajo buen vacío, se recuperan 5,3 g de (cloro-2 nitro-4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 que funde a 125°C.

- Tratados como se ha indicado en el ejemplo 1 bajo b₁) ó b₂) y c) los productos obtenidos dan una (dicloro-2,4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 comparable a la del ejemplo 1 c).

EJEMPLO 3

- a) Una mezcla de 192 g de dicloro-3,4 nitrobenzeno, 180 g de sal potásica de terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 y 1.500 cm³ de N-metilpirrolidona-2 se calienta a 110°C bajo agitación durante 3 horas. Tras refrigeración, el precipitado de sal mineral se separa por filtración y el filtrado se añade a 8 litros de agua. El producto que precipita se separa por filtración, se lava 2 veces por 500 cm³ de agua y a continuación se disuelve en 2.000 cm³ de benceno. La solución bencénica se lava 3 veces por 500 cm³ de agua, se seca sobre sulfato sódico y a continuación se concentra bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 45°C. Tras recristalización del residuo en 434 cm³ de etanol, se obtienen 171,5 g de (cloro-2 nitro-4 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 que funde a 102°C.



- b) A una mezcla de 171 g de (cloro-2 nitro-4 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2, 230 cm³ de etanol, 57,5 cm³ de agua y 2,85 cm³ de ácido clorhídrico concentrado (d = 1,18) calentado al reflujo se añade progresivamente en 55 minutos 98,5 g de hierro de polvo al 98 %. La mezcla reaccional se mantiene a continuación al reflujo durante 2 h 5 minutos, a continuación se neutraliza por adición de 38 g de bicarbonato potásico sólido. Tras refrigeración, lo insoluble se separa por filtración y a continuación se extrae 3 veces por 800 cm³ en total de cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se lavan por 300 cm³ de agua y a continuación se seca sobre sulfato sódico y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 50°C. Tras recristalización del residuo en 567 cm³ y a continuación 486 cm³ de benceno, se obtienen 105 g de (cloro-2 amino-4 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 que funde a 163°C.
- 5.
- 10.
- 15.

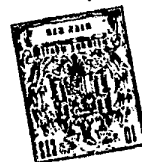
- c) A una suspensión de 26,8 g de (cloro-2 amino-4 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 en 200 cm³ de ácido clorhídrico 8 N mantenido entre 0 y 5°C, se añade en 20 minutos una solución de 7,24 g de nitrito sódico en 14,5 cm³ de agua. Tras 1 hora de agitación a 0°C la solución de sal de diazonio se filtra y a continuación se añade en 30 minutos entre 0 y 5°C a una solución de cloruro cuproso en ácido clorhídrico.
- 20.

(La solución de cloruro cuproso en ácido clorhídrico se prepara como en el ejemplo 1 utilizando las cantidades siguientes:

25.

- solución A: cloruro sódico: 8,2 g
- sulfato de cobre: 31,3 g
- agua : 100 cm³
- 30. - solución B: lejía de sosa (d = 1,33); 10,9 cm³

- 12 - 382565



solución de bisulfito sódico ($d = 1,24$):

17,6 cm³

agua : 26 cm³.

5. - el precipitado de cloruro cuproso se recoge por una solución de 25 cm³ de ácido clorhídrico ($d = 1,18$) en 25 cm³ de agua).

Se deja a continuación la temperatura de la mezcla reaccional volver a subir a 20°C. Cuando el desprendimiento de nitrógeno ha cesado, el precipitado formado se separa por filtración, se lava 4 veces por 25 cm³ de agua y se seca bajo presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 20°C. Tras recristalización en 25 cm³ de éter de petróleo (P.E. = 40-60°C), se obtienen 18,25 g de (dicloro-2,4 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 que funde a 64°C.

10. El dicloro-3,4 nitrobenzono de partida que funde a 43°C puede obtenerse por nitración directa del ortodichlorobenzono.

15. EJEMPLO 4

a) 42,6 g de terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 y 20,7 g de carbonato potásico en 450 cm³ de dimetilformamida se calientan a 90°C bajo presión reducida a 100 mm de mercurio. El agua formada en el transcurso de la reacción se elimina a medida que se forma por destilación. La reacción se termina tras 1 h 30 de calentamiento, cuando el carbonato potásico ha desaparecido prácticamente. Tras refrigeración a 70°C se eliminan por filtración las últimas trazas de carbonato y se añaden a esta solución 75 g de dicloro-2,5 isopropoxi-4 nitrobenzono y se calienta bajo presión próxima a 1 bar a 120°C durante 1 hora.

20. Tras refrigeración hacia 20°C se vierte la mezcla reaccional sobre 130 cm³ de agua fuertemente agitada.

25.
30.



382565

Tras filtración, lavado y secado del precipitado se aislan 97,8 g de (nitro-2 cloro-4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2. P.F. = 148°C; las bandas principales en análisis infra-rojo son:

5. C=O: 5,6 μ - ArNO₂ : 6,55 μ y 7,5 μ - Ar -O-C : 7,9 μ - C(CH₃)₂₋₃ : 7,2 - 7,3 μ.

b) En un autoclave de 500 cm³ se cargan 18,95 g de (nitro-2 cloro-4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2, en una mezcla de 105 cm³ de etanol y 0,5 cm³ de ácido acético y 0,947 g de níquel Raney. La hidrogenación se efectúa a 80°C bajo 20 bares (duración de la reacción: 25 mn).

10.

Tras refrigeración y purga por nitrógeno se elimina el catalizador por filtración.

El disolvente se evapora y el residuo sólido se re-cristaliza en ciclohexano (100 cm³).

15.

Se obtiene 16,5 g de (amino-2 cloro-4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 que funde a 86°C. Las bandas principales en IR son las siguientes:

NH₂ : 2,9 y 3 μ - C = O : 5,65 μ - Ar O-C : 8,15 μ

20.

-C(CH₃)₂₋₃ : 7,2 - 7,3 μ  -NH₂ : 6,20 μ

c) La suspensión de clorhidrato obtenida a partir de 18 g de (amino-2 cloro-4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 y de 36,8 cm³ de ácido clorhídrico (d = 1,18) se trata a 0°C bajo buena agitación por una solución de 4,2 g de nitrito sódico en 10 cm³ de agua.

25.

La masa homogénea se mantiene bajo agitación a 0°C durante 30 minutos y a continuación se vierte en una solución de 5,5 g de cloruro cuproso en 14 cm³ de ácido clorhídrico

382565



d = 1,18 y 14 cm³ de agua a 40°C.

Tras enfriamiento a temperatura ambiente, el precipitado obtenido se filtra y se lava con agua hasta neutralidad.

5. Tras secado a peso constante el producto obtenido (17,2 g) se recristaliza en una mezcla agua/alcohol al 20 % de agua. Se recuperan de este modo 14 g de (dicloro-2,4 isopropoxi-5 fenil)-3 terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 PF = 87°C; la estructura está confirmada por el análisis infra-rojo, bandas principales en IR:

10. $C = O : 5,6/\mu - C(CH_3)_2O, 3:7,2 \text{ y } 7,3/\mu - Ar O - C : 8/\mu$

El dicloro-2,5 isopropoxi-4 nitrobenzono de partida puede obtenerse de la forma siguiente:

15. 45,2 g de tricloro-2,4,5 nitrobenzono en solución en 50 cm³ de isopropanol se tratan a 50°C bajo buena agitación por 21,5 g de isopropilato potásico en 90 cm³ de isopropanol (duración de la colada: 1 hora). Se mantiene bajo agitación aún 30 minutos. Tras neutralización con ácido acético se refrigera.

20. El precipitado así obtenido se filtra, se lava con agua y a continuación se seca.

Se recuperan de esta forma 37 g de isopropoxi-2 dicloro-4,5 nitrobenzono.

25. El resto del producto de reacción se somete a una destilación fraccionada. Se obtienen de este modo 7 g de dicloro-2,5 isopropoxi-4 nitrobenzono. $Eb_{0,25} = 105°C$.

El tricloro-2,4,5 nitrobenzono que funde a 59°C puede obtenerse por nitración directa del tricloro-1,2,4 benzono.



382565

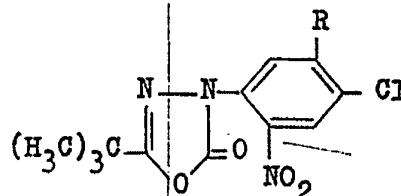
NOTA

=====

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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

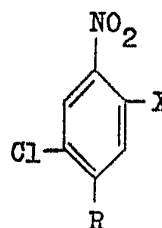
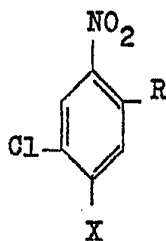
- 5. corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Francia con los números y fechas siguientes: 69 27227 de 7 de agosto de 1969 y 70 12389 de 6 de abril de 1970, acogiéndose por
- 10. lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENIL-3 TERCIOBUTIL-5 OXADIAZOLONAS-2; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1.- Procedimiento para la preparación de fenil-3 terciobutil-5 oxadiazolonas-2 de fórmula general:



en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un halogenonitrobenceno de fórmulas generales:

- 20.



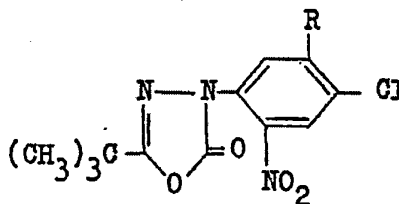
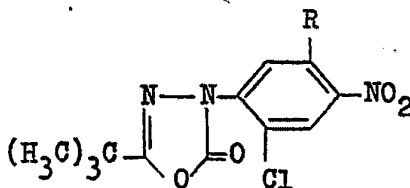
Handwritten signature or initials.



382565

en las que R se define como precedentemente y X representa un átomo de halógeno, sobre una sal alcalina de la terciobutil-5 oxadiazol-1,3,4 ona-2 eventualmente preparada in situ, con el fin de obtener un producto de fórmulas generales:

5.



en las que R se define como precedentemente, y a continuación se reduce el agrupamiento nitro en agrupamiento amino y final_{mente} se reemplaza el agrupamiento amino por un átomo de cloro por acción del cloruro cuproso sobre la sal de diazonio correspondiente.

10.

2.- Procedimiento para la preparación de fenil-3 terciobutil-5 oxadiazolonas-2, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

- 3 ENE. 1973

Madrid,

RHONE-POULENC, S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

P. p. Firmado: L. Gesta Fernández