

15 JUN 1957

PATENTE DE INVENCION

Le A 13 750-Sp.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

403011

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE QUINAZOLINAS.-

Solicitante FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.-

Int. Cl. CO7D

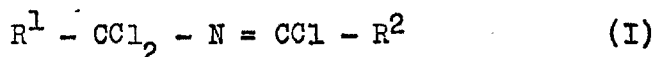
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de quinazolininas. Se ha descubierto que en una reacción llana y con buenos rendimientos se obtienen quinazolininas si derivados halogenados de fórmula general:

5.

BAD ORIGINAL



403011



en la que R^1 y R^2 , que son iguales o diferentes, significan cloro, restos alifáticos inferiores, restos halogenoalquilo inferiores, restos aromáticos en caso dado sustituidos o restos heterocíclicos, en caso dado sustituidos, con 5 ó 6 miembros, donde R^1 también puede significar hidrógeno, se hacen reaccionar con aminas aromáticas o sus sales en la zona de temperaturas entre 0 - 200°C.

5.

10.

15.

20.

25.

30.

Se trabaja preferentemente en la zona de temperaturas desde 60 a 160°C.

Convenientemente se efectúa la reacción en presencia de un disolvente orgánico inerte.

En dependencia del compuesto de partida empleado de fórmula general (I) puede ser conveniente efectuar la realización del procedimiento según la presente invención en diferentes zonas de temperatura.

Si los compuestos de partida son 1,1,3-tricloro-2-aza-propenos-(2) sustituidos, entonces se trabaja convenientemente en la zona de temperaturas comprendidas entre 60 y 200°C, especialmente entre 60 y 160°C.

Si los compuestos de partida son 1,1,3,3-tetracloro-2-aza-propenos-(2) entonces se trabaja convenientemente en la zona de temperaturas comprendidas entre 60 y 160°C, especialmente entre 90 y 130°C.

Como restos alifáticos inferiores y restos de halogenoalquilo (R^1 y R^2) sean mencionados, por ejemplo, los restos alifáticos de cadena recta y, en caso dado, ramificada, en caso dado sustituidos una o varias veces, por cloro, con hasta 8, especialmente con hasta 4 átomos de carbono. Naturalmente se han de entender como restos



403011

Los compuestos de partida, que se emplean para el procedimiento de la presente invención, son conocidos o bien se pueden obtener según procedimientos conocidos ("Angewandte Chemie" 74, pag. 848 (1962); Liebigs Annalen der Chemie, 701, pag. 107 - 116 (1967)).

5.

Como ejemplos de compuestos de partida sean mencionados:

- 1,3-bis-(tricloroetil)-1,3,3-tricloro-2-aza-propeno, 1-fenil-1,3,3,3-tetracloro-2-aza-propeno, 1-tricloroetil-3-fenil-1,3,3-tricloro-2-aza-propeno, 1-fenil-3-tricloroetil-1,3,3-tricloro-2-aza-propeno, 1-triclorometil-3-(2'-clorofenil)-, 1-triclorometil-3-(3'-clorofenil)- y 1-triclorometil-3-(3',4'-diclorofenil)- y 1-triclorometil-3-(2',6'-diclorofenil)-1,3,3-tricloro-2-aza-propeno, 1,3-bis-(triclorometil)-1,3,3-tricloro-2-aza-propeno, 3-triclorometil-1-pentacloroetil-1,3,3-tricloro-2-aza-propeno.

15.

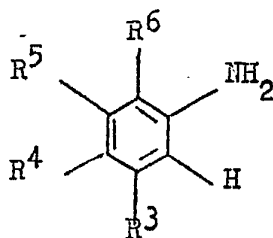
También los dicloruros de α -diclorometilisocianuro que se emplean preferentemente para el procedimiento de la presente invención, son conocidos y se pueden obtener según procedimientos conocidos ("Angewandte Chemie" 79, pag. 663 - 680 (1967) y "Angewandte Chemie" 80, pag. 942 - 953 (1968)). Como ejemplos de tales compuestos sean mencionados: dicloruro de diclorometilisocianuro, dicloruro de triclorometilisocianuro, dicloruro de 1,1-dicloro-2-cloro-etilisocianuro, dicloruro de pentacloroetilisocianuro, 1-fenil-1,1,3,3-tetracloro-2-azapropeno-(2).

20.

25.

Las aminas aromáticas que se emplean para el procedimiento de la presente invención corresponden a la fórmula general:

403011



(II)

5.

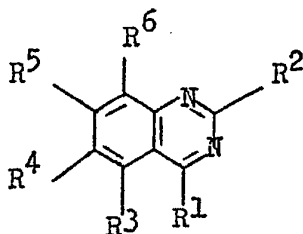
en la que R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno (por ejemplo, fluor, bromo, preferentemente cloro), grupos alquilo inferior y alcoxí con hasta 8, preferentemente con hasta 4 átomos de carbono, especialmente el grupo metilo, etilo, metoxi y etoxi o R^4 y R^5 forman juntos un anillo alifático, aromático o heterocíclico anillado con 5 ó 6 miembros de anillo que, a su vez, puede estar sustituido por los restos antes mencionados. Las quinazolininas que se obtienen según el procedimiento de la presente invención corresponden a la fórmula general

10.

en la que R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados arriba indicados. El procedimiento según la presente invención sea explicado, por ejemplo, mediante la reacción del dicloruro de triclorometilisocianuro con hidrocloreuro de anilina mediante el siguiente esquema de fórmulas:

15.

que se obtienen según el procedimiento de la presente invención corresponden a la fórmula general



(III)

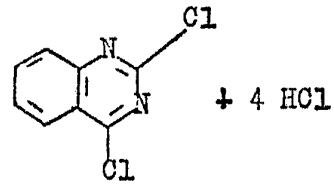
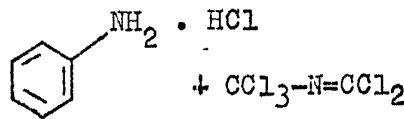
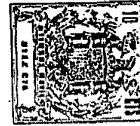
20.

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados arriba indicados.

25.

El procedimiento según la presente invención sea explicado, por ejemplo, mediante la reacción del dicloruro de triclorometilisocianuro con hidrocloreuro de anilina mediante el siguiente esquema de fórmulas:

403011



5. El procedimiento según la presente invención se puede realizar en forma sencilla mediante reunión del compuesto de fórmula general (I) y de una sal, preferentemente del hidrocloruro, de la amina aromática de fórmula general (II) a temperatura ambiente, convenientemente en un disolvente orgánico inerte, y ulterior calentamiento a la temperatura de reacción seleccionada. El comienzo y el final de la reacción se pueden determinar por la iniciación y terminación del desprendimiento gaseoso.
- 10.
15. La reacción se puede realizar también goteando la amina libre en una solución calentada a la temperatura de reacción seleccionada del compuesto de partida de fórmula general (I), comenzando la reacción espontáneamente y desarrollándose en la solución mantenida a la temperatura de reacción hasta terminar. Según
20. la equivalencia se seleccionará una proporción molar de los compuestos de partida de fórmulas generales (I) y (II) de 1 : 1 aproximadamente.
25. Sin embargo no perjudica un defecto o un exceso de uno u otro de los compuestos hasta un 10 % molar, no siendo sin embargo por lo general conveniente. Un exceso de éstos puede ser conveniente sin embargo cuando uno de los compuestos de partida se obtenga con más facilidad.
30. Por lo general, pero no necesariamente, se realiza

403011



liza la reacción en presencia de un disolvente orgánico inerte. Como tales sean mencionados por ejemplo, hidrocarburos e hidrocarburos clorados, éteres y otros, por ejemplo, benceno, tolueno, clorobenceno, diclorobenceno, tricloroetileno, percloroetileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dioxano, sulfolano y nitrobenzeno. Naturalmente se pueden emplear también las mezclas de los disolventes mencionados.

5. Por lo general se efectúa la reacción sin presión, pero, en dependencia de la temperatura de reacción seleccionada y el punto de ebullición del disolvente empleado, pudiera ser ventajosa una realización bajo presión más elevada. También puede ser ventajoso, pero sin embargo no necesario, efectuar la reacción en presencia de ácidos de Lewis como catalizadores. Como ejemplos sean aquí mencionados: cloruro de hierro III, cloruro de aluminio, cloruro de estaño IV y cloruro de cinc II.

10. Las quinazolinas obtenibles según el procedimiento de la presente invención son valiosos productos intermedios para la obtención de colorantes (véase C.A. 45, 6850 (1951); C.A. 49, 6615 (1959)), materiales sintéticos y agentes pesticidas y poseen asimismo un efecto como agente pesticida. Por ejemplo, sirven las cloroquinazolinas para modificar los colorantes con grupos hidroxilo y amino, con los cuales puedan reaccionar, dando con aminas alifáticas de cadena larga, sustancias tensioactivas de reducida basicidad; y con un gran número de aminas, sustancias biológicamente activas (véase Literaturzitat W.L.F. Armarego, Fused Pyrimidines, parte I,

403011



Quinazolines, John Wiley and Sons Ltd., New York, London, Sidney, 1967, pags. 234, 234, 267, ref. 108; 268, ref. 151; 508 - 512).

Ejemplo 1

5. En un matraz de dos cuellos de 1 litro de capacidad se suspenden 129,6 g (= 1,0 moles) de hidrocloreto de anilina en una solución de 300 cc de o-diclorobenceno y 215 g de dicloruro de triclorometilisocianuro. La mezcla heterogénea se calienta lentamente hasta comenzar el desprendimiento de cloruro de hidrógeno y se termina aumentando lentamente la temperatura a 150°C. Al final de la reacción se ha disuelto el hidrocloreto. Después de enfriar se extrae el o-diclorobenceno en el evaporador rotativo y el residuo se recristaliza en bencina de lavado.
- 10.
- 15.

Rendimiento: 179 g de 2,4-dicloroquinazolina (= 90 % de la teoría);

Punto de fusión: 116°C.

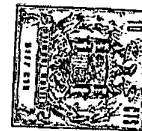
- (dicloruro de triclorometilisocianuro = 1,1,1-tricloro-3,3-dicloro-2-aza-propeno-2)
- 20.

Ejemplo 2

- 71,7 g (= 0,5 moles) de p-hidrocloreto de p-aminotolueno, 107,5 g de (= 0,5 moles) de dicloruro de triclorometilisocianuro y 200 cc de clorobenceno se mezclan bajo agitación y después se calienta a 115°C, presentándose disociación de gas. La reacción se termina mediante calentamiento hasta el punto de ebullición del clorobenceno. Después de separar por destilación el disolvente se recristaliza el residuo en bencina de lavado.
- 25.

- Rendimiento: 66 g 6-metil-2,4-dicloroquinazolina (= 62 % de
- 30.

403011



de la teoría):

Punto de fusión: 142°C.

Análisis: Calculado: C: 50,73 % H: 2,84 % N: 13,15 % Cl: 33,28%

Hallado: C: 51,0 % H: 3,11 % N: 13,20 % Cl: 33,10%

5. EJEMPLO 3

71,8 g (= 0,5 moles) de hidrocloruro de o-toluidina se hacen reaccionar como se ha descrito en el ejemplo 2 con 107,5 g (= 0,5 moles) de dicloruro de triclorometilisocianuro y se elabora.

10. Rendimiento: 56 g 8-metil-2,4-dicloroquinazolina (= 52,5 % de la teoría); punto de fusión: 140°C.

Análisis: Calculado: C: 50,73 % H: 2,84 % N: 13,15 % Cl: 33,28%

Hallado: C: 50,70 % H: 2,70 % N: 13,30 % Cl: 33,40%

EJEMPLO 4

15. 63,8 g (= 0,5 moles) de p-cloroanilina se mezclan con 500 cc de o-diclorobenceno y en el plazo de 40 minutos se introducen a temperatura ambiente 30 g (= 0,84 moles) de ácido clorhídrico. A continuación se agregan 5 g de cloruro de hierro III y 107,5 g de dicloruro de triclorometilisocianuro y en el plazo de 4 horas se calienta a 160°C. terminada el desprendimiento de cloruro de hidrógeno se separa por destilación el o-diclorobenceno y el residuo se recristaliza en éster acético.

20. Rendimiento: 58 g 2,4,6-tricloroquinazolina (= 63 % de la teoría); punto de fusión: 128°C

Análisis: Calculado: C: 41,15 % H: 1,30 % N: 11,99 % Cl: 45,55%

Hallado: C: 41,40 % H: 1,50 % N: 12,10 % Cl: 45,30%

EJEMPLO 5

30. 67,3 g (= 0,47 moles) de α -naftilamina se disuelven en 650 cc de o-diclorobenceno destilado y a temperatura

403011



ambiente se introduce un exceso de ácido clorhídrico - 50 g-

En esta mezcla heterogénea se gotean a 25°C 101 g (= 0,47 moles) de dicloruro de triclorometilisocianuro y se calienta lentamente a 165°C hasta que ya no se presente ningún desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Se obtiene una solución homogénea. El disolvente se separa por destilación y el residuo se recristaliza en etanol, sustituyéndose un halógeno por el grupo etoxi.

5.

Rendimiento: 76 g 2-etoxi-4-cloro-7,8-benzoquinazolina (= 68,2 % de la teoría); punto de fusión: 134°C.

10.

Análisis: Calculado: C: 64,99 % H: 4,29 % N: 10,83 % O: 6,18%
Hallado: C: 65,10 % H: 4,36 % N: 10,70 % O: 6,10%
Calculado: Cl: 13,71 %
Hallado: Cl: 13,80 %

15.

EJEMPLO 6

En un matraz de tres cuellos se transforman 10,3 g (= 0,11 moles) de anilina, disuelta en 80 cc de o-diclorobenceno mediante introducción de cloruro de hidrógeno en hidrocioruro. A continuación se agregan a temperatura ambiente 28,4 g de dicloruro de α,α' -diclorobencilisocianuro disueltos en 50 cc de o-diclorobenceno. La mezcla de reacción heterogénea se calienta y la temperatura se aumenta hasta que no se presenta ya ningún desprendimiento de cloruro de hidrógeno. El preparado se concentra por evaporación y el residuo se recristaliza en poco o-diclorobenceno.

20.

25.

Rendimiento: 16,1 g (= 74 % de la teoría) 2-cloro-4-fenilquinazolin; punto de fusión: 114°C

30.

Análisis: Calculado: C: 69,86 % H: 3,77 % N: 11,91 %
Cl: 14,73 %
Hallado: C: 70,20 % H: 4,00 % N: 11,80 %
Cl: 14,60 %

403011



(dicloruro de α,α -diclorobencilisocianuro = 1-fenil(1,1-dicloro-3,3-dicloro-2-azapropeno-2)

EJEMPLO 7

- Se transforman como se ha descrito en el ejemplo 6, 8,7 g (= 0,94 moles) de anilina en 130 cc de nitrobenzeno a 20°C en el hidrocioruro y a ésta temperatura se agregan a continuación 36 g de cloruro de N-pentacloroetiltriclorometil-imida. En el plazo de 20 minutos se calienta a 150°C. Después de este periodo de tiempo ha terminado el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. El disolvente se separa por destilación y el residuo se recristaliza en bencina de lavado.
- Rendimiento: 26,4 g de 2,4-di-(triclorometil)-quinazolina (= 76 % de la teoría); punto de fusión: 118°C
15. Análisis: Calculado: C: 32,92 % H: 1,11 % N: 7,68 % Cl:58,30
Hallado: C: 33,10 % H: 1,30 % N: 7,60 % Cl:58,20

EJEMPLO 8

- En un matraz de tres cuellos se introducen 107,5 g (= 0,5 moles) de dicloruro de triclorometilisocianuro, 3 g de cloruro de hierro-III y 500 cc de o-diclorobenceno. La mezcla de reacción se calienta a 160°C y se gotea lentamente a esta temperatura una solución de 46,6 g de anilina en 100 cc de diclorobenceno. La velocidad de goteo se regula de manera que siempre exista una solución homogénea. Terminado el goteo se mantiene durante 30 minutos a esta temperatura, a continuación se separa el disolvente por destilación y el residuo se recristaliza en bencina de lavado.
- Rendimiento: 82 g 2,4-dicloroquinazolina (= 82,2 % de la teoría); punto de fusión: 116°C.
- 20.
- 25.
- 30.

403011



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

5. indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle

en cuanto no alteren su principio fundamental. También

se hace constar que el invento corresponde a una Solici-

tud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 21

de Mayo de 1971, bajo el número P 21 25 229.9; acogiéndose

10. se por lo tanto a los beneficios que conceden los Conve-

nios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye

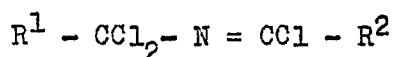
la esencia del referido invento y por lo que se solicita

Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCE-

DIMIENTO PARA LA OBTENCION DE QUINAZOLINAS; caracterizán-

15. dose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de quinazo-
linas, caracterizado porque se hacen reaccionar deriva-
dos halogenados de fórmula general:



20.

en la que R^1 y R^2 , que son iguales o diferentes, signifi-
can cloro, restos alifáticos inferiores, restos halogeno-

alquilo inferiores, restos aromáticos, en caso dado sus-

tituidos, o restos heterocíclicos, en caso dado sustitui-

25. dos, con 5 ó 6 miembros, donde R^1 también puede signifi-

car hidrógeno, con aminas aromáticas o sus sales a una

temperatura comprendida entre 0 - 200°C y preferentemen-

te comprendida entre 60 - 160°C.

30.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque el derivado halogenado se elige de

mCe

403011



entre 1,1,3,3-tetracloro-2-aza-propenos-(2), y 1,1,3-tri-cloro-2-aza-propenos-(2).

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se trabaja en la zona de temperaturas de 90 a 130°C.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de ácidos Lewis como catalizador.

10. 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque dicho catalizador se elige de entre cloruro de hierro-III, cloruro de aluminio, cloruro de estaño-IV y cloruro de cinc-II.

15. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte.

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se hace reaccionar dicloruro de triclorometilisocianuro o cloruro de N-pentacloroetil-triclorometil-imida con anilina.

20. 8.- Procedimiento para la obtención de quina-zolinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

25.

Madrid, 15 JUN. 1972

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmado: L. Gesta Fernández