

CASE 3-7457+



F.C. 20-3-75

Int. Cl. C07D

411737

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

411737

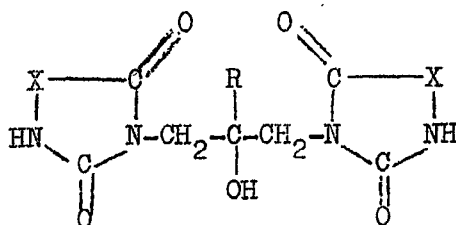
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS BINUCLEARES", a favor de la firma suiza CIBA-GEIGY AG, residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterociclicos binucleares y a su procedimiento de preparación.

Los compuestos heterociclicos binucleares de la invención responden a la fórmula estructural:



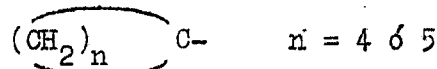
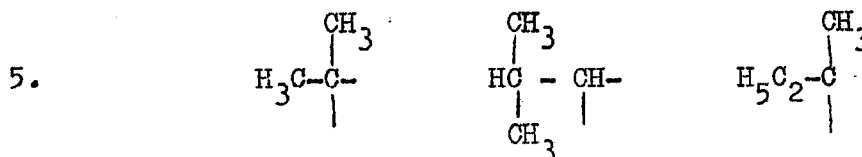
(II) ,

10.

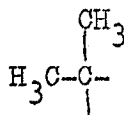
411737



donde X significa preferentemente uno de los grupos siguientes:

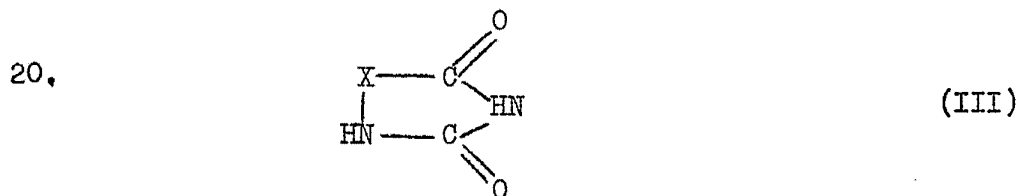


10. y R significa preferentemente hidrógeno o el grupo de metilo. Muy ventajoso es el compuesto en que X representa el grupo



15. Los compuestos de la fórmula II, según este invento, pueden obtenerse por los métodos siguientes:

A) Se condensan 2 moles de un cicloureido de la fórmula III



25. con 1 mol de 1,3-dicloro-propan-2-ol que presente en la posición 2 el radical R.

B) Se hace reaccionar 1 mol de un cicloureido de la fórmula III con 1 mol de una epihalohidrina, en presencia de álcali, formando el respectivo compuesto de monoglicidilo. A éste se adiciona luego otro mol más del compuesto

411737<sup>17F</sup>



de la fórmula III.

5. C) Se transforma 1 mol de un cicloureido de la fórmula III, con 1 mol de una epihalohidrina, en el respectivo compuesto de monohalohidrina y se convierte este compuesto, con otro mol más del compuesto de la fórmula III, en un compuesto de la fórmula II.

D) Se condensan 2 moles de cicloureido de la fórmula III con un mol de epihalohidrina, desdoblándose haluro de hidrógeno.

10. En los ejemplos que siguen, se describe la preparación de determinados compuestos de la fórmula II.

A. - Preparación de 1,3-bis-(5',5'-dimetilhidantoinil-3')-propan-2-ol.-

15. En un aparato de vidrio de 4 litros, provisto de agitador, termómetro y refrigerador intensivo, se deposita la temperatura del ambiente una mezcla de 520 g de glicerino-diclorohidrina (1,3-dicloro-propan-2-ol) al 95% según el cromatograma gaseoso (3,83 moles) 981 g de 5,5-dimetil-hidantoina, al 99,5% (7,66 moles), 582 g de carbonato potásico anhídrido finamente pulverizado (4,21 moles) y 960 cc de dimetil-formamida técnica. Con agitación lenta, se calienta a 120°C la mezcla pastoso; con ello la mezcla se vuelve fluida, luego se inicia de inmediato una reacción exotérmica con fuerte desprendimiento de CO<sub>2</sub>. Se aparta el baño calefactor y se agita intensamente la pasta, que se está volviendo otra vez espesa. Después de apartar el baño calefactor, la temperatura sube a 124-126°C. Al cabo de unos 25 a 30 minutos remite la reacción exotérmica y la temperatura de la mezcla reaccional desciende hasta 116°C. Se agita por 5 horas toda-

20.

25.

411737 1753



vía a 126° C para completar la reacción y luego se filtra, en un filtro de succión de porcelana, la mezcla reaccional caliente, para separar el cloruro potásico.

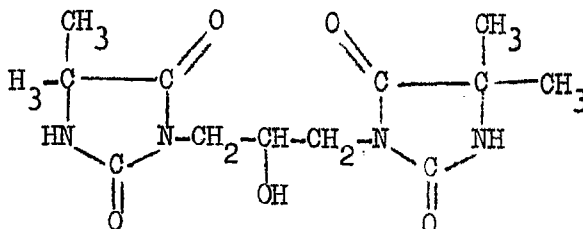
- Se concentra la mezcla en el evaporador giratorio
5. a 70-80°C y en vacío de chorro de agua, hasta sequedad, con lo que se obtiene el producto en forma de una fusión limpia, débilmente teñida de amarillo, que cristaliza espontáneamente en caliente. Para eliminar las porciones volátiles, seca todavía a 90°C y 0,2 Torr hasta constancia del peso.
10. Se obtienen 1212,6 g de un cristalizado bruto incoloro hasta amarillo pálido (en teoría: 1196,5 g), el cual funde a 142°C ("Mettler EP 51"). Este producto bruto contiene todavía un poco de cloruro potásico y productos de partida que no han reaccionado.
15. El análisis elemental da: 46,8% de C, 6,5% de H 16,1% de N y 5,8% de cenizas (calculado: 50,0% de C, 6,4% de H y 17,9% de N).
- El contenido del producto bruto en la bis-hidantoína descada es por lo tanto de 86% aproximadamente.
20. Para la purificación, puede recristalizarse el producto bruto en 550 g de agua. Se obtienen 716,5 g (lo que corresponde al 60,6 % de la teoría, respecto a la dimetilhidantoína utilizada) de producto purificado.
- El 1,2-bis-(5',5'-dimetil-hidantoinil-3')-propan-2-ol (= 3,3'-(beta-hidroxipropilén)-5,5-dimetilhidantoína) así purificado, de la fórmula IV
-

411737

17



5.



(IV)

funde a 178-181°C.

El análisis elemental da:

10.

Hallado: 49,5% de C, 6,4% de H, 17,6% de N, 1,1% de cenizas  
 Calculado: 50,0% de C, 6,4% de H, 17,9% de N, 0 % de cenizas.

B. - Preparación de 1,3-bis-(5',5'-dimetil-hidantoinil-3'-  
-propan-2-ol.-

15.

Se agita a 100°C una solución de 1 mol (185 g) de 3-glicidil-5,5-dimetil-hidantoína (contenido de epóxido: 5,4 equivalentes epoxídicos por kg) en 128 cc de dimetilformamida. En el curso de 30 minutos se añaden en pequeñas porciones 128 g de dimetilhidantoína. La reacción es exotérmica, de modo que puede apartarse del baño calefactor. La temperatura sube entonces hasta 130°C. Cuando ha remitido la exotermia, se agita a 130°C por 5 horas todavía y luego se concentra hasta sequedad a 70°C y con vacío de chorro de

20.

agua la mezcla reaccional límpida de color amarillo claro, y se la recrystaliza en 150 cc de agua. Después de secar a 100°C y en vacío, se obtienen 152,8 g de un cristalizado fino e incoloro (49% de la teoría), el cual funde a 185,6°C ("Mettler FP 51").

25.

El análisis elemental indica que el producto es 1,3-bis-(5',

El análisis elemental indica que el producto es 1,3-bis-(5',

411737



5'-dimetil-hidantoínil-3')-propan-2-ol:

Hallado: 49,9% C 6,6% H 17,8% N

Calculado: 50,0% C 6,5% H 17,9% N

C 1. - Preparación de 1,3-bis-(5',5'-dimetil-hidantoínil-3')-

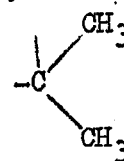
5. -propan-2-ol.-

Se agita a 95°C una solución de 640,5 g de 5,5-dimetil-hidantoína (5,0 moles) y 3,0 g de cloruro potásico en 600 cc de agua. En esta solución, límpida e incolora, se instilan en el curso de 30 minutos 647,5 g de epíclorohidrina (7,0 moles). A continuación se agita por 240 minutos todavía, a 97°C. Luego se filtra la mezcla reaccional caliente y la solución límpida, de color amarillo claro, se concentra por completo en el evaporador giratorio a 70°C y con vacío de chorro de agua. A continuación se seca la masa hasta constancia de peso, a 65°C y 0,15 Torr. Se obtiene 1103 g de un líquido límpido, débilmente amarillo y muy viscoso (100% de la teoría), que cristaliza gradualmente formando una masa cristalina blanca. La pureza del producto, a juzgar por el análisis de cloro, es de 90,2 % (hallado: 14,5% de cloro; calculado 16,07%). El resto está constituido por las sustancias de partida. Existe además una pequeña porción de 3-glicidil-5,5-dimetil-hidantoína, que se averigua por titulación de epóxido (hallado: 0,2 equivalentes epoxídicos por kg). El espectro de resonancia magnética de los protones [60 mc H-NMR, tomado en deuterocloroformo (CDCl<sub>3</sub>) a 35°C contra tetrametilsilano (TMS)] muestra, por la existencia de las señales siguientes:

4117377 FEB. 7

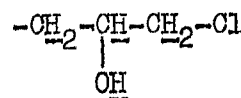


$\delta = 1,42 : 6$  protonos (singlete) :



5.

$\delta = 3,50 - 3,75 : 4$  protonos (multiplete)



$\delta = 3,80 - 4,40 : 2$  protonos (multiplete)

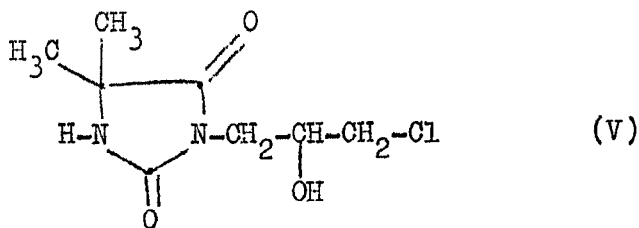
10.

$\delta = 6,7 - 7,2 : 1$  protón (singlete amplio)  $-N_1-H$

que corresponde la estructura de la fórmula V. El espectro de masas demuestra además la existencia de la estructura según la fórmula V por la presencia del ión molecular en 221 (= M + H) ME (unidades de masa; peso molecular teórico = 220,7) y de iones de fragmento en 205 ME (=M-CH<sub>3</sub>), 184 ME (= M-HCl), 177 (= M-HNCO) etc.

15.

20.



25.

Agitando, se calienta a 120°C una mezcla de 489,5 g de la citada 3-(2'-hidroxi-3'-cloro-n-propil)-5,5-dimetilhidantoína al 90,2% (2,0 moles), 207,5 g de 5,5-dimetilhidantoína, 152 g de carbonato potásico anhidro, finamente pulverizado, y 300 cc de dimetilformamida. Se inicia un intenso desprendimiento de CO<sub>2</sub>. Se agita la mezcla reaccional duran-

411737 FEB

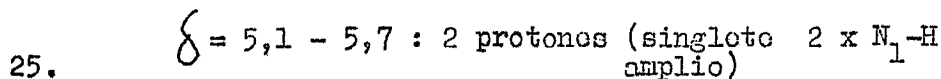
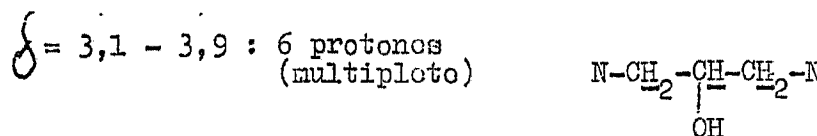
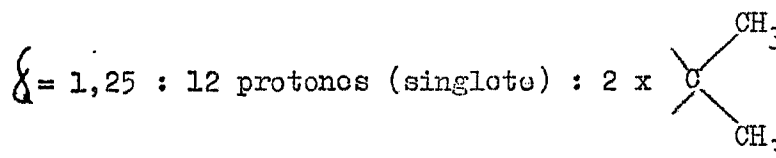


te un total de 5 horas, a 121-128°C, y se procede a la elaboración final tal como se ha descrito con más detalle en A. Se obtienen como producto bruto 623,5 g de una masa cristalina incolora (99,8 % de la teoría), la cual contiene el producto deseado con pureza de 92% aproximadamente (calculado a

5. base del análisis elemental). Para la purificación, se re-cristaliza el producto en 310 cc de agua. Se obtienen 465,0 g (lo que corresponde al 73% de la teoría) de un cristalizado fino e incoloro, que funde a 186-187°C. El análisis elemental da :

10. Hallado : 49,6 % C 6,4 % H 17,6 % N  
Calculado: 49,9 % C 6,4 % H 17,9 % N

El producto es pues idéntico al 1,3-bis-(5',5'-motil-hidantoinil-3')-propan-2-ol preparado según A) y B). El espectro de resonancia magnética de los protones (60 Mc-  
15. HNMR, tomado en DMSO<sub>d-6</sub> contra TMS) confirma además, por la presencia de las señales siguientes :



la estructura de la fórmula IV.

411737 17



C. 2). - Preparación de 1,3-bis-(5'-5'-dimetil-hidantoinil-3')-2-metilpropan-2-ol.-

De la manera que se ha descrito en C 1), se hacen reaccionar 106,6 g de beta-metilepiclorohidrina (1,0 mol) con 128,1 g de 5,5-dimetil-hidantoína en 140 cc de dimetilformamida, empleando 1 g de cloruro de litio como catalizador. Después de la instilación del epóxido, se agita por 5 horas todavía a 128-130°C. Elaborando de la manera que se ha descrito en A) se obtienen como producto bruto 206 g (88% de la teoría) de una fusión amarilla, límpida y muy viscosa, cuya pureza, a juzgar por el espectro de resonancia nuclear y el electroanálisis, asciende al 72%.

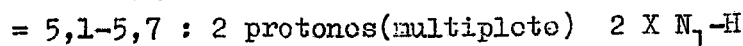
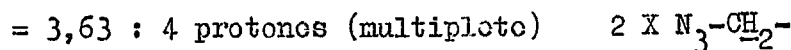
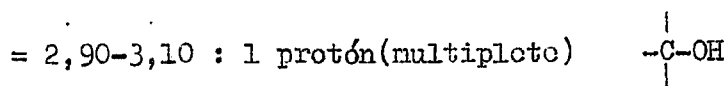
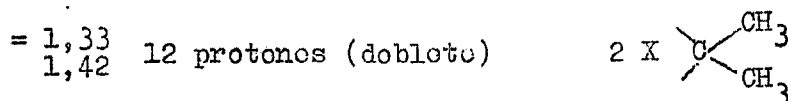
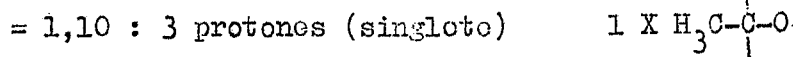
Se agita a 125°C durante 10 horas una mezcla de 193,5 g de esta 3-(2'-hidroxi-2'-metil-3'-cloro-n-propil)-5,5-dimetilhidantoína bruta (lo que corresponde a 0,592 moles), 62,8 g de carbonato potásico anhidro, finamente pulverizado, 125 cc de dimetilformamida y 75,8 g de 5,5-dimetilhidantoína (0,592 moles). Al principio se observa como de ordinario un intenso desprendimiento de CO<sub>2</sub>, que decrece gradualmente. Luego se enfría la mezcla hasta 80°C, se le añaden 330 cc de agua y se la enfría hasta 0-5°C, agitando. En el curso de algunas horas cristaliza el producto deseado, en forma de un precipitado incoloro, se separa éste por filtración y se lo seca, a 70°C y 20 Torr, hasta la constancia del peso. Se obtienen 118 g (lo que corresponde al 61% de la teoría) de un polvo incoloro, que funde a 162-164°C. El espectro de masas muestra el ión molecular (M), engrosado en un protón, en 327 unidades de masa (ME), lo cual concuerda con el peso molecular de 326,4. Se reconocen además,

411737 17

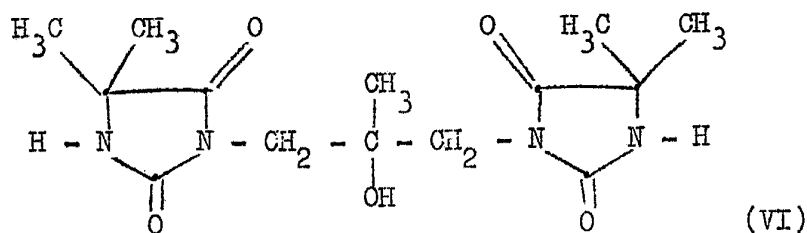


entre otros detalles, los iones de fragmento siguientes:  
 311 (= M-CH<sub>3</sub>), 309 (327-H<sub>2</sub>O), 308 (M-H<sub>2</sub>O), 293 (311-H<sub>2</sub>O);  
 185, (fragmentación entre C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub> del puente); etc. Asimismo el espectro de resonancia magnética de los protones (60 Mc HNMR, en CDCl<sub>3</sub> contra TMS) muestra que la nueva bishiantoina tiene la estructura según la fórmula VI :

5.  
10.  
15.



20.



25.

D.1. - 1,3-Bis-(5',5'-dimetil-hidantoinil-3')-propan-2-ol

En un matraz de 4 cuellos y 6 litros de capacidad provisto de agitador, termómetro, refrigerador de reflajo y embudo de goteo, se agitan 1793 g de 5,5-dimetil-hidantoina (14,0 moles), 1015 g de carbonato potásico anhidro finamente pulverizado (7,35 moles), 10 g de cloruro potásico y 1750 cc de dimetilformamida, a 110°C. En esta pasta se instilan en el curso de 90 minutos y con agitación intensa 712 g de opi-

411737<sup>17</sup>



- clorohidrina (7,7 moles). La reacción se vuelve exotérmica y se inicia vigoroso desprendimiento de CO<sub>2</sub>. Se aparta el baño calefactor y la temperatura sube hasta 135°C. Después de la instilación, la exotermia declina rápidamente. Para completar la reacción, se agita todavía por 5 horas a 125°C. Luego se diluye la mezcla reaccional con 300 cc de dimetilformamida, se la filtra todavía en caliente para separar el cloruro potásico y a continuación se la concentra hasta sequedad en el evaporador giratorio, a 120°C y con vacío de chorro de agua. Luego se la seca a 120°C y 0,2 Torr hasta constancia del peso. Se obtienen 2307 g de un producto bruto, que se recristaliza en 1200 cc de agua. Resultan 1351 g (62% de la teoría) de un cristalizado fino e incoloro (sin elaboración de las aguas madres). El producto purificado funde a 190-191°.
15. También el análisis elemental indica que el producto es puro y corresponde a la fórmula IV. Esto se demuestra asimismo por la identidad de los espectros de resonancia magnética de los protones.

Análisis elemental:

20. Hallado : 49,7% C    6,5% H    17,7% N  
 Calculado : 49,9% C    6,5% H    17,9% N

D 2). - 1,3-bis-(5',5'-dimetil-hidantoinil-3')-propano-2-ol

25. Se repite la preparación según D 1) y se caracteriza el producto bruto, de color amarillo pardusco, del que se aislan 2307 g. Este producto funde a 149-152°C y el análisis elemental indica que existe todavía 5,3% de material inorgánico. El rendimiento en substancia orgánica es pues de 2185 (100 % de la teoría), que, según el análisis elemental, están constituidos en el 95% aproximadamente por el

411737

17-FE



producto deseado.

- Para excluir los materiales inorgánicos y los productos secundarios coloreados, se muele finamente el producto bruto con un molino de pitones y se le deslíe con 1725 cc de agua desionizada, a la temperatura del ambiente formando una pastilla homogénea. Después de una hora de agitación, se filtra la masa por un filtro de succión y se la aspira a fondo dejándola seca. Se obtiene una torta de filtro incolora, que se desmenuza y se seca en 24 horas a 100°C y 30 Torr. El producto purificado se obtiene con 71% de rendimiento (520 g). Este producto funde a 181-183°C y el contenido de material inorgánico es todavía de 0,9 %. Para las reacciones de glicidilación, el material así purificado puede emplearse exactamente igual que el preparado según D 1).
5. 10. 15.
- D 3) - 1,3-bis-(5'-motil-5'-etil-hidantoinil-3')-propan-2-ol.-

- De manera análoga a la D 1), se hacen reaccionar 148,3 g de 5-motil-5-etilhidantoína (al 98,5%) (1,80 moles), que contiene 4% de cloruro sódico, con 46,25 g de epiclorohidrina (0,5 moles) en 500 cc de dimetilformamida, con actuación de 71,2 g de carbonato potásico (0,515 moles).
- 20.

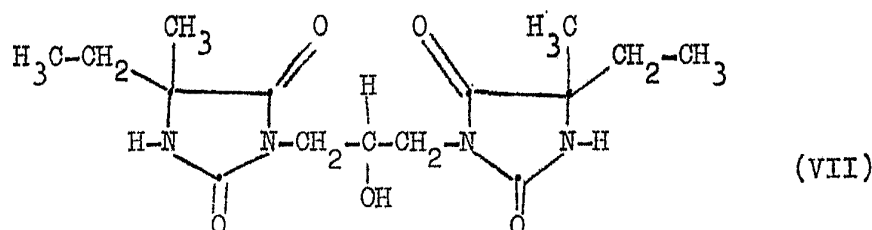
- El proceso de la reacción y la elaboración final de la mezcla se efectúan como en D 1). Se obtienen 172,9 g de un vidrio frágil, límpido y de color pardo claro (en teoría: 170,2 g), que contiene todavía alrededor de 1,6% de dimetilformamida como impureza. Este producto bruto se elabora todavía en la forma actual. El espectro de resonancia magnética de los protones (60 Mc-HNMR) muestra, además
- 25.

411737



de un vestigio de dimetilformamida ( $\delta = 2,9$  y  $3,0$ ), la presencia de la molécula deseada (fórmula VII) por las señales en  $\delta = 0,8-1,05$  (multiplete),  $\delta = 1,45$  (singlete),  $\delta = 1,55-2,0$  (multiplete),  $\delta = 3,5-3,7$  (multiplete),  $\delta = 4,0-4,2$  (multiplete) y  $\delta = 5,5-6,2$  (multiplete).

10.



D 4) - 1,3-bis-(5'-isopropil-hidantoinil-3')-propan-2-ol.-

15.

De la manera que se ha descrito en D 1), se hace reaccionar una mezcla de 142,2 g de 5-isopropil-hidantoína (1 mol), 46,25 g de epiclorohidrina (0,5 moles), 71,2 g de carbonato potásico (0,515 moles) y 0,4 g de cloruro potásico en 500 cc de dimetilformamida. La elaboración para obtener el producto bruto, que no necesita ninguna purificación ulterior, se efectúa igualmente de la manera que se ha descrito en D 1).

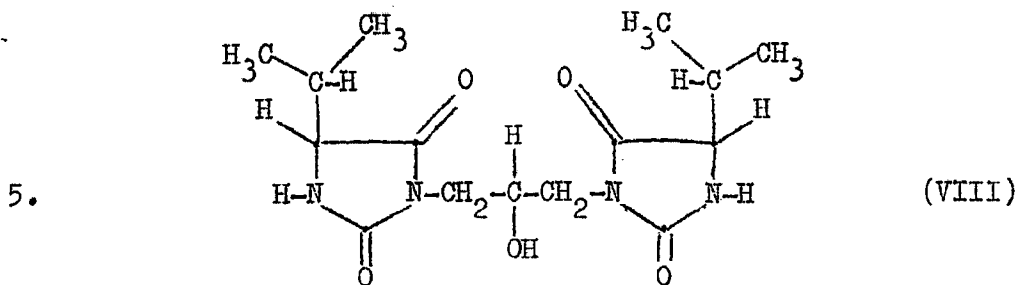
20.

25.

Se obtienen 171,8 g de un producto límpido, vídrioso y de color amarillo dorado (en teoría: 170,2 g), que contiene todavía como impureza alrededor de 1% de dimetilformamida. El espectro de resonancia magnética de los protones indica las señales siguientes :  $\delta = 0,8-1,2$  (tripleto),  $\delta = 2,0-2,3$  (multiplete),  $\delta = 6,0-6,3$  (multiplete), en concordancia con la estructura siguiente :



411737



D 5) - 1,3-bis-(5,5'-pentametilón-hidantoinil-3')-propan-2-  
-ol.-

10.

De acuerdo con D 1), se adicionan y condensan 92,5 g de opiclorohidrina (1 mol) con 336,4 g de 5,5 g de pentametilón-hidantoína (2 moles) en 900 cc de dimetilformamida, con adición de 142,3 g de carbonato potásico y 0,8 g de cloruro potásico. La elaboración final se efectúa tal como se ha descrito en D 1). Se obtienen, en forma de polvo cristalino de color amarillo claro, 409,9 g de la bis-hidantoína deseada (en teoría: 392,4 g), que contiene todavía alrededor de 5% de dimetilformamida. Para la purificación, se recristaliza en dioxano/agua : 2/1 en la relación de 1:3,5.

15.

20.

Se obtienen 314,5 (80,2% de la teoría) de un cristalizado incoloro, de finura de polvo, que funde a 247,1°C (Mettler FP51, 1º/min).

El análisis elemental da los valores siguientes:

25.

<u>Hallado</u>	<u>Calculado</u>
57,9 % C	58,1 % C
7,3 % H	7,2 % H

El espectro de masas concuerda con la estructura esperada: el ión molecular se halla en 392 unidades de masa (M en teoría: 392,4%), y asimismo concuerda los iones de

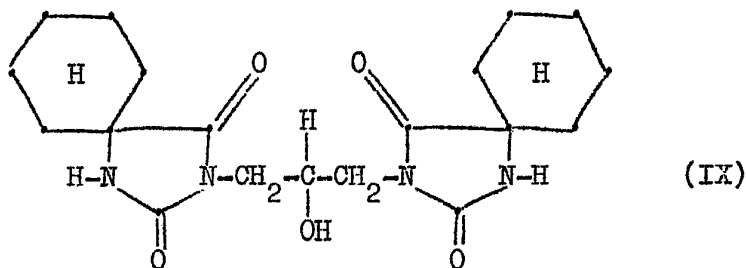
411737



17

fragmento. El espectro de resonancia magnética de los protones (60 mc-HNMR) indica igualmente que corresponde a la fórmula IX siguiente :

5.



10.

D 6). - 1,3-bis-(5,5'-tetraetilenhidantoinil-3')-propan-2-ol.-

De la manera que se ha detallado en D 1), se hace reaccionar la mezcla siguiente :

15.

154,2 g de 5,5'-tetraetilenhidantoína (1 mol)

46,25 g de epiclorohidrina (0,5 moles)

71,2 g de carbonato potásico (0,515 moles)

0,4 g de cloruro potásico y

500 cc de dimetilformamida.

20.

La elaboración final y el aislamiento de la bis-hidantoína deseada se efectúan también tal como se ha descrito en D 1). El producto bruto, sin más caracterización, se recristaliza directamente de 360 cc de dioxano/agua: 2:1.

25.

Se obtienen 98 g (54 % de la teoría; sin elaboración de las aguas madres) de un cristalizado incoloro y fino, que funde a 185,2°C (Mettler FP 51,2°/min).

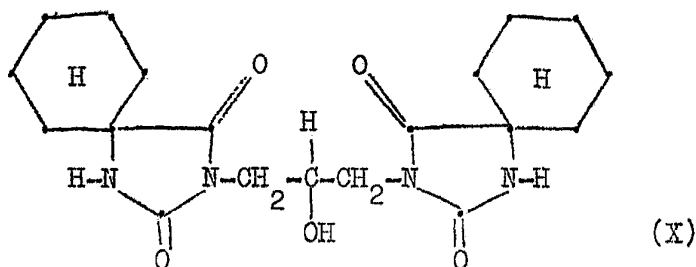
El espectro de resonancia magnética de los protones concuerda con la fórmula X

411737



17 FEB 1973

5.



REIVINDICACIONES

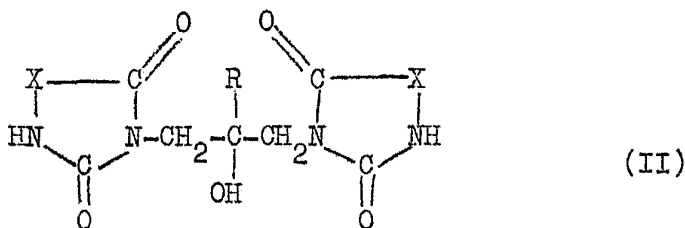
10.

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente española nº 401.700, depositada el 13 de Abril de 1972, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 5398/71 del 14.4.71 y 3737/72 del 14.3.72.

15.

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos binucleares, de la fórmula II

20.



25.

donde X es un grupo alquilénico bivalente, que es necesario para la formación de un heterocido penta- o hexagonal, y R significa hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hacen reaccionar 2 moles

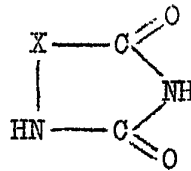
*mg*

411737 17



de un compuesto de la fórmula III

5.



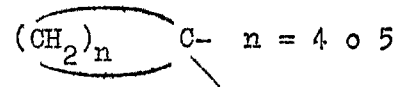
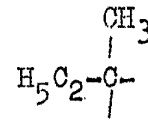
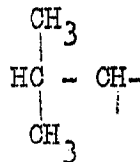
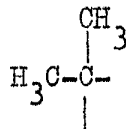
(III)

en presencia de un medio desdoblador de haluro de hidrógeno con 1 mol de 1,3-dicloro-propan-2-ol o epihalogenhidrina que presenta el radical R en posición 2.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X en las fórmulas II y III significa uno de los grupos siguientes

15.



20.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R significa hidrógeno o el grupo metilo.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar en primer lugar 1 mol de un compuesto de la fórmula III con 1 mol de una epihalogenhidrina en presencia de álcali transformándose en el correspondiente compuesto de monoglicidilo y sobre éste se adiciona otro mol del compuesto de la fórmula III.

25.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar primero 1 mol de un compues-

*MCE*



411737

to de la fórmula III con 1 mol de una opihalogenhidrina transformándose en el correspondiente compuesto del monohalogenhidrina y este compuesto se condensa con otro mol del compuesto de fórmula III.

5. 6.- Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos binucleares.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 17 FEB. 1973

p.a. JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

fm.