

428783

PATENTE DE INVENCION

Le A 15 098-Sp.

Cl. Int. C.07C//A61K;A01N

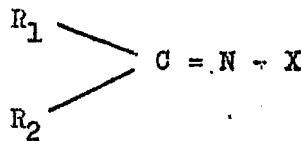
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N-HALOCETIMINAS.

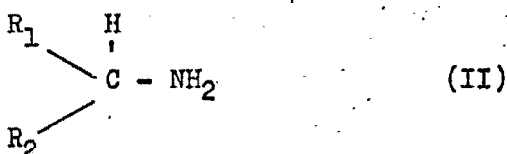
Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.-

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas N-halógeno-cetimas de fórmula general:



5.

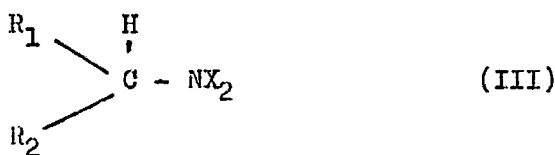
5. en la que R_1 significa un resto alquilo, cicloalquilo o aralquilo, en caso dado sustituido, con 1 a 12 átomos de carbono, R_2 significa un resto alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo sustituido por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, carboxi, alcocarbonilo, aciloxi, halógeno, sulfonilo o ciano, o R_1+R_2 junto con C forman un anillo de 3 a 8 miembros y X significa cloro o bromo, y a un procedimiento para su obtención mediante halogenación de aminas primarias que contienen un átomo de hidrógeno en la posición α y que corresponden a la fórmula general:
- 10.



y ulterior deshidrohalogenación.

15. Preferentemente R_1 , en la fórmula anterior, es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, R_2 es alquilo con 2 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo o fenilo, o R_1+R_2 junto con C es cicloalquilo.

20. Ya es sabido que las N,N-dihalógenoaminas de fórmula general:



25. en la que R_1 , R_2 y X tienen el significado arriba indicado, se pueden obtener de las correspondientes aminas primarias (II) por cloración o bromación directa o por tratamiento con hipohalogenitos en presencia de bicarbonato o carbonato.

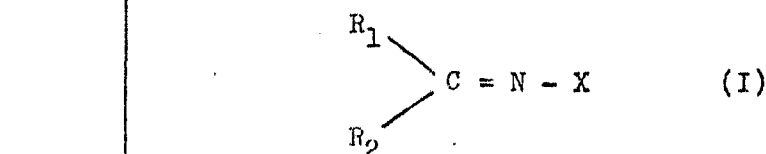
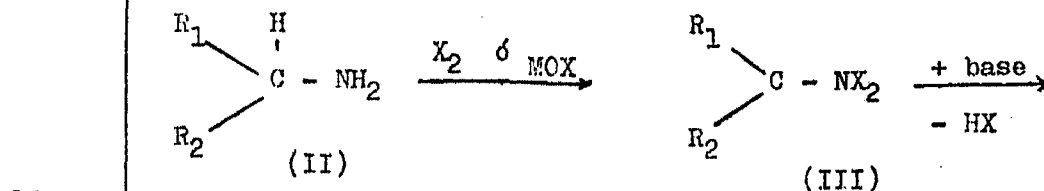
30. Según J. Org. Chem. 33, 1008 (1968) las N-cloropentametilencetiminas se obtienen por reacción de N,N-diclorociclohexilaminas con acetato de potasio o CsF en disolventes

orgánicos, bajo ausencia de agua.

5. Según J. Org. Chem. 34, 911 (1969) es posible obtener, por reacción de N,N-dicloroisopropilamina con cloruro de aluminio, una N-clorocetimina correspondiente. Las indicaciones efectuadas para este compuesto (solo el espectro $^1\text{H-RMN}$), que no se aísla en sustancia, sin embargo no concuerdan con aquellos de los compuestos, inequívocamente caracterizados, obtenidos por el procedimiento de la presente invención.

10. La presente invención se refiere a compuestos correspondientes a la fórmula general (I) así como a un procedimiento general para su obtención, que se caracteriza porque aminas primarias correspondientes a la fórmula general II se hacen reaccionar con halógeno o compuestos que contienen un átomo de halógeno activo y los productos de esta reacción se deshidrohalogenan a continuación con bases inorgánicas u orgánicas.

20. Según la presente invención, esta reacción se puede realizar en una o en varias etapas, bien en forma continua o discontinua, en fase homogénea o preferentemente heterogénea, preferentemente en presencia de agua, según la ecuación



en la que X significa un átomo de halógeno, tal como cloro o

bromo y M es un metal tal como Na, K, Li ó Ca.

5. La primera etapa del procedimiento según la presente invención comprende la reacción de la amina primaria (II) o bién de sus sales (por ejemplo, sulfatos, cloruros, acetatos, fosfatos, nitratos) con compuestos de halógeno, o compuestos que contienen un átomo de halógeno activo, en presencia de una base, para formar la N,N-dihalógenoamina (III). Para asegurar una utilización total de la amina se puede emplear, si se desea, un exceso de agente de halogenación.

10. Bases adecuadas, además de los carbonatos o hidrogenocarbonatos (por ejemplo, Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 ó KHCO_3), son los hidróxidos tales como por ejemplo, KOH, NaOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, que se emplean sustancialmente en cantidades estequiométricas. Esta reacción se efectúa en presencia de disolventes de la clase especificada más adelante, preferentemente en fase heterogénea. Las mezclas de reacción obtenidas se pueden emplear bién directamente para la obtención de las N-clorocetimas o, alternativamente, las N,N-dihalógeno-aminas se pueden aislar de ellas.

15. Como aminas primarias correspondientes a la fórmula general (II) son de mencionar como ejemplo: isopropilamina, 1-feniletilamina, 2-aminobutano, 2-aminopentano, 3-aminopentano, 1-ciclohexiletilamina, 1-benciletilamina, ciclohexilamina y ciclooctilamina.

20. Como halógenos entran en consideración cloro y bromo. Ejemplos de compuestos adecuados que contienen cloro y bromo activo son, por ejemplo, los hipocloritos y los hipobromitos de los metales del primero y segundo grupo principal del sistema periódico de los elementos, dándose preferencia a los

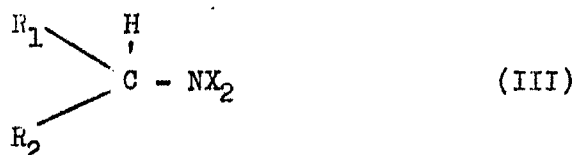
25. 30.

hipohaluros del sodio, potasio y/o calcio.

Asimismo es posible emplear compuestos de N-cloro orgánico o compuestos de N-bromo, tales como N-clorosuccinimida, N-clorohidantoina, N-clorotolil-sulfonamida, etc. y los correspondientes compuestos de bromo.

5.

La deshidrohalogenación de las N,N-dihalógenoaminas



10. se efectúa con bases inorgánicas u orgánicas, bien en fase homogénea o heterogénea.

Por razones evidentes, los disolventes adecuados son en primer lugar aquellos que no sean o casi no sean miscibles con agua, tales como, por ejemplo, tetraclorocarbono, cloroformo, cloruro metilénico, dicloroetano, tetracloroetano, clorobenceno, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, tetralina, petróleo, éter de petróleo, hexanol, octanol, dietiléter y acetato de etilo.

15.

Si bien el tipo de disolvente empleado para el procedimiento de la presente invención no es especialmente crítico, se emplearán como es natural preferentemente aquellos que se puedan separar fácilmente de las correspondientes N-halógeno-diorganilcetiminas, por ejemplo, aquellos disolventes que tengan diferencias adecuadas respecto al punto de ebullición de las cetiminas.

20.

25.

La deshidrohalogenación se puede efectuar con bases orgánicas o inorgánicas. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son, por ejemplo, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, K₂CO₃, Na₂CO₃, KHCO₃ y NaHCO₃, dándose preferencia a las sustancias más económicas tales como NaOH o KOH.

30.

5. Como bases orgánicas son adecuadas todas las aminas terciarias con un valor pK_B de 3 a 10. Entran aquí en consideración, entre otras, trietilamina, trimetilamina, tri-n-butilamina, tri-isobutilamina, N-etilpiperidina, N,N-dimetilciclohexilamina ó N,N-dimetilanilina, dándose preferencia a la trimetilamina o trietilamina.

10. Para obtener rendimientos máximos, la proporción molar entre N,N-dihalógenoamina (III) y base deberá ser de aproximadamente 1:1. Si bién un exceso de (III) tiene un efecto favorable sobre la velocidad de reacción, no es sin embargo una característica necesaria según la presente invención.

15. La concentración de la base en la mezcla de reacción puede oscilar entre 0,01 a 10 moles/litro y se seleccionará ventajosamente de manera que la sal formada, por ejemplo, cloruro sódico, se presente en solución saturada. Sin embargo se dá preferencia a concentraciones de 1 a 5 moles de base por litro de mezcla de reacción.

20. La temperatura de reacción para la disociación de HX puede encontrarse entre -20°C y 120°C dependiendo del punto de ebullición del disolvente y de la descomposición de la N-halogenodiorganilcetimina (I). Temperaturas de reacción adecuadas se encuentran entre 10 a 40°C , especialmente entre 20 a 35°C .

25. Como la reacción se desarrolla relativamente lenta en la fase heterogénea, por ejemplo, en cloruro metilénico hasta un 1% por hora, una realización preferente del procedimiento consiste en agregar cantidades catalíticas de una amina terciaria. Las aminas terciarias adecuadas para esta finalidad son todas las aminas terciarias arriba mencionadas que tengan un valor pK_B de aproximadamente 3 a 10, preferentemente trialki-

30.

5. laminas. Convenientemente se emplean 0,001 - 10 moles-%, preferentemente, sin embargo, 0,01 a 5 moles-%, referido a la N,N-dihalogenoamina (III). Cantidades mayores son posibles, pero para esta forma de realización especial del procedimiento no es recomendable.

La cantidad de disolvente se deberá seleccionar de manera que la concentración final de la N-halógeno-diorganilcetimina (I) en el disolvente orgánico se encuentre entre 0,01 y 8 moles-%, preferentemente en la zona de 0,1 a 4 moles-%.

10. En forma correspondiente se seleccionarán las concentraciones de la base y de la N,N-dihalógeno-amina (III). La disociación de HX se efectúa por encima de los -30°C estando el margen de temperatura superior limitado por el punto de ebullición del disolvente y la descomposición de la N-halógeno-diorganilcetimina. Sin embargo, la temperatura de reacción no deberá superar los 120°C . Convenientemente se efectúa la disociación de HX a temperaturas entre unos 10 y 40°C , especialmente a temperaturas entre 20 y 35°C .

20. La duración de la reacción está determinada por la cantidad y el tipo de la N,N-dihalógenoamina empleada, por el tipo y la cantidad de la base empleada, por la temperatura y por la concentración. Puede fluctuar entre límites relativamente amplios. Convenientemente se mantiene un tiempo de reacción entre 30 minutos y 3 horas.

25. La separación de las sustancias de la presente invención de la mezcla de reacción se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo, por destilación, filtración.

30. Las sustancias de la presente invención, de las cuales se mencionan a continuación algunos representantes, tales como, por ejemplo, N-clorodimetilcetimina y en particular aque-

5. llas que contienen como mínimo cuatro átomos de carbono, tal como N-clorometil-ciclohexilcetimina, N-clorometilfenilcetimina, N-clorodietilcetimina, N-cloroetilbencilcetimina, N-clorodieciclohexilcetimina, N-clorociclohexilcetimina, y los correspondientes derivados de bromo de los compuestos antes mencionados, son excelentemente adecuadas para la obtención de oximas, para la cloroaminación de compuestos de fósforo y de azufre, que se pueden emplear por ejemplo, como inhibidores de la inflamación o biocidas, para la cloroaminación de compuestos de nitrógeno para la obtención de diaziridinas, hidrazonas e hidrazinas, para la obtención de azirinas y α -aminoacetonas que representan importantes productos de partida para la química farmacéutica y de la protección de las plantas, para la cloroaminación de alquenos, alquinas, iminas, etc.

10. 15. Las sustancias de la presente invención son especialmente adecuadas para la obtención de diaziridinas e hidrazonas, de las cuales los compuestos hidrazina e hidrazina sustituida se pueden obtener por hidrólisis en forma conocida. Las diaziridinas se pueden obtener haciendo reaccionar las N-halógeno-diorganilcetiminas con amoniaco y aminas primarias. Las hidrazonas se forman haciendo reaccionar N-halógeno-diorganilcetiminas con aminas secundarias.

20. 25. Las sustancias obtenibles según el procedimiento de la presente invención y el empleo de los compuestos para la obtención de diaziridinas e hidrazonas se describe con detalle en los ejemplos siguientes. Los ensayos descritos en los ejemplos a continuación se realizaron en reactores de vidrio adecuadamente dimensionados, dotados de agitador mecánico, termómetro, embudo goteador o tubería de admisión de gas

30. y un condensador. Muestran algunas formas de realización del

procedimiento de la presente invención sin por ello limitarle a las mismas. La mayoría de los compuestos se aislaron y se caracterizaron en base de los datos físicos y con métodos espectroscópicos.

5. Ejemplo 1

148,9 g de hipoclorito sódico (2 moles) en 875 cc de agua se agregan, gota a gota, en el plazo de 30 minutos, a 0 - 10°C, a una mezcla de 200 g de HCl al 36,5 % (2 moles), 59,1 g de isopropilamina (1 mol), 100 cc de agua y 500 cc de cloruro metilénico. El rendimiento en N,N-dicloroisopropilamina se determinó por titración de una cantidad equivalente de fase orgánica, y ascendió al 98 % de la teoría. RMN (CDCl₃): 8,64 τ (d, 1 = 6,0 Hz, C-CH₃); 6,36 τ (septeto C-H).

10. Ejemplo 2

15. Una solución de 200 g de HCl al 36,5 % (2 moles), 59,1 g de isopropilamina (1 mol) y 125 cc de agua se agregan, gota a gota, durante el plazo de 1 hora, a 10°C, a una mezcla de 149 g de hipoclorito sódico (2 moles) en 918 cc de agua y 500 cc de éter, seguido de una agitación durante 30 minutos a 20°C. El rendimiento en N,N-dicloroisopropilamina ascendió al 99 % de la teoría.

20. Ejemplo 3

141,8 g de cloro (2 moles) se introducen en el plazo de 1 hora, a -10-+10°C, en una mezcla de 59,1 g de isopropilamina (1 mol), 80 g de hidróxido sódico (2 moles) en 600 cc de agua y 500 cc de clorometilénico. El rendimiento titrimétrico en N,N-dicloroisopropilamina asciende al 98 % de la teoría.

25. Ejemplo 4

30. Una solución de 80 g de bromo (0,5 moles) en 100 cc

5. de cloruro metilénico se agrega, gota a gota, en el plazo de 30 minutos, a $-10 - 0^{\circ}\text{C}$, a una mezcla de 14,8 g de isopropilamina (0,25 moles), 44,5 g de hidróxido sódico al 45 % (0,5 moles), 200 cc de agua y 100 cc de cloruro metilénico, seguido de agitación durante 30 minutos a 0°C . El rendimiento titrimétrico en N,N-dibromoisopropilamina asciende al 99 % de la teoría. RMN (CH_2Cl_2); 8,73 τ (d, $l=6$ Hz, C- CH_3); 6,97 τ (septeto, CH).

Ejemplo 5

10. 27,3 g de trietilamina (0,27 moles) se agregan a la solución de 34,5 g de N,N-dicloroisopropilamina (0,27 moles) en 500 cc de éter seco y la temperatura se mantiene por enfriamiento en 30°C . Después de agitar durante 5 horas ha terminado la formación del hidrocloruro de la trietilamina. La sal se separa por filtración y se lava dos veces en 100 cc de éter. El producto en bruto que queda, después de separar el éter por destilación a presión normal, se destila bajo presión reducida. El rendimiento en N-clorodimetilcetimina (p.eb. $137 = 64^{\circ}\text{C}$) asciende al 70 % de la teoría.

15. Debido a la separación incompleta del hidrocloruro la destilación puede ser interrumpida. Por esta razón se recomienda lavar con agua varias veces la fase etérica

Análisis: Cl calculado: 39,02%;

Hallado: 38,24 %

20. RMN (CCl_4): 7,84 y 7,87 τ (C- CH_3)

IR (película): 6,13 y 6,2 μ (C=N); 14,35 μ (N-Cl)

UV (ciclohexano): 211 μ ($\log \epsilon = 3.246$).

Ejemplo 6

30. Se repite la reacción descrita en el ejemplo 6 empleando benceno en lugar de dietiléter. A una temperatura de

reacción de 30-40° la reacción ha terminado después de una hora. La titración de una cantidad equivalente del filtrado dá un rendimiento en N-clorocetimina del 95 % de la teoría.

Ejemplo 7

5. 40 g de hidróxido sódico (1 mol) disueltos en 200 cc de agua y 2 cc de trietilamina se agregan a una solución preparada según el ejemplo 1 de 128 g de N,N-dicloroisopropilamina (1 mol) en 500 cc de cloruro metilénico. La mezcla de reacción se mantiene durante 1,5 horas a 25 - 30°C.

10. La fase orgánica se separa y el cloruro metilénico se evapora bajo una presión de 500 mm Hg. Como aquí el agua se retira también azeotrópicamente, la fase orgánica no precisa ser secada. 85 g (95 % de la teoría) de N-clorodimetilcetimina se separan por destilación a una presión de 137 mm Hg/64°C.

15.

Ejemplo 8

101,2 g de trietilamina (1 mol) y 20 cc de agua se agregan a una solución preparada según el ejemplo 2 de 128 g de N,N-dicloroisopropilamina (1 mol) en 400 cc de éter.

20.

La mezcla de reacción se mantiene durante 1 a 1,5 horas a 25 - 35°C. La fase etérica se lava con 50 cc de agua destilada y se seca sobre Na₂SO₄. La titración dió un rendimiento en N-clorodimetilcetimina de un 98 %.

Ejemplo 9

25.

80 g de bromo (0,5 moles) disueltos en 150 cc de cloruro metilénico se agregan, gota a gota, en el plazo de 1 hora, a 0-10°C, a una mezcla de 20 g de hidróxido sódico (0,5 moles), 300 cc de agua y 100 cc de cloruro metilénico y 30,3 g de 1-amino-1-feniletano (0,25 moles) seguido de agitación durante 15 minutos. El rendimiento titrimétrico en N,N-

30.

dibromo-1-feniletilamina asciende a 0,219 moles o un 87,5 % de la teoría.

RMN (CH_2Cl_2): 8,30 τ (d; 6.5 Hz; C- CH_3);

5.76 τ (; C-H); 2.5 τ (fenilo)

5.

8,75 g de hidróxido sódico (0,219 moles) disueltos en 50 cc de agua y 2 cc de trietilamina se agregan a la solución así preparada de N,N-dibromo-feniletilamina en cloruro metilénico. Bajo descoloración de la mezcla de reacción roja se han formado, después de 3/4 horas, 0,208 moles = 83 % de la teoría (referido al 1-amino-1-fenil-etano) de N,bromo-metilfenilcetimina.

10.

RMN (CH_2Cl_2): 7.33 τ (C- CH_3); 1.85 - 2.35 τ (fenilo)

Ejemplo 10

15.

47,8 g de hidrocloreuro de isopropilamina (0,5 moles) disueltos en 100 cc de agua se agregan, gota a gota, a 0-10°C, a una mezcla de 74,5 g de hipoclorito sódico (1 mol) en 488 cc de agua y 400 cc de dietiléter. Después de agregar 5 cc de trietilamina se mantiene la mezcla de reacción a 30 - 35°C.

20.

La reacción dura 1 hora. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el éter se separa por destilación bajo presión normal. Bajo una presión de 80 mm de mercurio y 53°C se destilan 43 g de N-cloro-dimetilcetilimina; el rendimiento asciende al 94 % de la teoría.

Ejemplo 11

25.

141,8 g de cloro (2 moles) se introducen en el plazo de 2 horas, a 0 a 10°C, en una mezcla de 59,1 g de isopropilamina (1 mol), 120 g de hidróxido sódico (3 moles) en 1 litro de agua y 500 cc de cloruro metilénico.

30.

Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente se agregan 2 cc de trietilamina y después de 1,5 ho-

ras se separan las fases. El cloruro metilénico se evapora bajo una presión de 400 mm Hg y el residuo se destila. En un rendimiento del 95 % se obtienen 87 g de N-cloro-dimetilcetamina.

5.

Ejemplo 12

141,8 g de cloro (2moles) se introducen en el plazo de 2 horas, a una temperatura de 0 - 10°C, en 73,1 g de butilamina secundaria (1 mol), 120 g de NaOH (3 moles) en 1 litro de agua y 500 cc de cloruro metilénico. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente se agregan 5 cc de trietilamina, la temperatura se mantiene a 25-30°C y después de 2 horas se separan las fases. La fase orgánica se extrae dos veces por agitación con 100 cc de agua y el cloruro metilénico se separa a continuación por evaporación bajo una presión de 200 a 760 mm Hg. El residuo líquido se destila a 32 mm Hg/49°C y se obtienen 95 g ó 90 % de N-clorometiletilcetamina.

10.

15.

Análisis: Cl calculado: 33.5 %

Hallado: 33.54%,

20.

RMN (CDCl₃): 7.87 y 7.83 τ (C-CH₃); 8.84 τ (t, CH₂-CH₃);
7.53 τ (q, C-CH₂)

IR (película): 6.19 μ (C=N); 14.53 μ (N-Cl)

UV (ciclohexano): 207 mμ (log ε = 3.268)

Ejemplo 13

25.

71 g de cloro (1 mol) se introducen en el plazo de 1,5 horas, a una temperatura de 0-10°C, en una mezcla de 60,5 g de 1-amino-1-feniletano (0,5 moles), 60 g de NaOH (1,5 moles) en 500 cc de agua y 250 cc de cloruro metilénico. Después de una breve agitación se agregan 2 cc de trietilamina y la temperatura se mantiene durante 4 horas a 25-35°C.

30.

- La fase orgánica se separa, se extrae dos veces por agitación con 100 cc de agua y se seca brevemente sobre Na_2SO_4 . La determinación del cloro activo dá un 90 % de la cantidad teóricamente calculada. El cloruro metilénico se evapora bajo una presión de 300 cc y hasta 700 mm Hg y el líquido marrón-rojizo residual se somete a una destilación fraccionada; 56 g ó 73 % de la teoría de la N-clorometilfenilcetimina se separan por destilación bajo una presión de 0,5 mm de mercurio/70-71°C. Tiene un punto de solidificación de 19 - 20°C.
5. Análisis: Cl calculado: 23,08%
hallado: 22,53%
10. RMN (CDCl_3): 7,44 τ (C- CH_3); 2.2-2.85 τ (fenilo)
IR (película); 6.26 μ (C=N); 14.42 μ (N-Cl)
UV (ciclohexano): 208 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4.17$); 247 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4.07$).
15. Ejemplo 14
Una solución de 80 g de bromo (0,5 moles) en 100 cc de cloruro metilénico se gotea en el transcurso de 30 minutos, a 0-5°C, a una mezcla de 14,8 g de isopropilamina (0,25 moles), 66,8 g de hidróxido sódico al 45 % (0,75 moles), 300 cc de agua y 100 cc de cloruro metilénico, seguido de agitación durante 30 minutos a 0°C. A continuación se agregan 2 cc de trietilamina, la temperatura sube a 25°C durante un periodo de 5 a 10 minutos. El rendimiento en N-bromodimetilcetimina, determinado por titración de una cantidad equivalente de fase orgánica, asciende a un 55 % de la teoría. La solución obtenida es extremadamente inestable. Acetona y bromoacetona se hallan como productos de descomposición.
20. RMN (CH_2Cl_2): 7.78 y 7.84 τ (C- CH_3)
UV (ciclohexano): 208 $m\mu$ y 259 $m\mu$
25. 30.

Ejemplo 15

5. 142 g de cloro (2 moles) se introducen en el transcurso de 3 horas, a 0-10°C, en una mezcla de 127 g de ciclooctilamina (1 mol), 120 g de NaOH (3 moles) en 1000 cc de agua y 500 cc de cloruro metilénico. Después de breve agitación se agregan 4 cc de trietilamina en porciones en el transcurso de 8 horas y la temperatura se mantiene a 25-30°C. La fase orgánica se separa y se lava dos veces con 100 cc de agua. El rendimiento en N-cloro-ciclooctilcetimina, determinado por titración de una cantidad equivalente de fase orgánica, asciende a un 77 %.
10. La fase acuosa es sustancialmente neutra.
UV (ciclohexano): 207 m μ (log ϵ = 3.63)

Ejemplo 16

15. Una mezcla de 9,2 g de N-cloro-dimetilcetimina (0,1 mol) y 50 cc de lejía sódica 4-n (0,2 moles) se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutraliza con ácido clorhídrico y se extrae dos veces con 20 cc de éter. Después de haber separado el éter por destilación se aísla la acetoxima en un rendimiento del 40 %. El producto de reacción contiene asimismo un 60 % de acetona.
- 20.

Ejemplo 17

25. 9,2 g de N-clorodimetilcetimina (0,1 mol) en 100 cc de éter se agregan gota a gota a una solución de 26,3 g de trifenilfosfina (0,1 mol) en 100 cc de éter anhidro. El precipitado se separa por succión y se seca. El cloruro isopropilidnamidotrifenilfosfórico, hasta ahora desconocido, se obtiene en un rendimiento del 94 %.
- $$(\text{CH}_3)_2\text{C} = \text{N} - \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3^{\oplus} \text{Cl}^{\ominus}$$
30. (Cl calculado; 10.01 %, hallado: 10.10 %)

y forma en presencia de agua inmediatamente, en forma cuantitativa, acetona y cloruro amido-trifenilfosfónico que se identifica como perclorato de difícil solubilidad. La hidrólisis ácida conduce a cloruro amónico y óxido trifenilfosfínico.

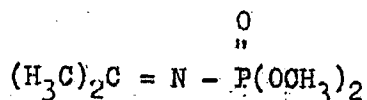
5. La sal amido-fosfónica se prepara normalmente de trifenilfosfina y cloramina (J. Am. Chem. Soc. 81, 2982 (1959)).

Ejemplo 18

10. 91,5 g de N-clorodimetilcetimina (1 mol) se gotean en el transcurso de 1,5 horas, a 85-105°C, a 372 g de trimetilfosfito (3 moles) separándose cloruro metílico. El exceso de trimetilfosfito se separa por destilación en vacío y el residuo se fracciona en vacío a 0,1 mm Hg. Como fracción principal se obtiene a 58 - 82°C una mezcla del isopropilidenamido-dimetilfosfato hasta ahora desconocido y del isopropilidenamido-dimetil-fosfato (proporción molar 3:2 aproximadamente) en un rendimiento del 80 % aproximadamente. Las nuevas sustancias son extremadamente sensibles a la hidrólisis y forman entonces acetona y amido-dimetilfosfato.

15. Isopropilidenamido-dimetilfosfato

20.



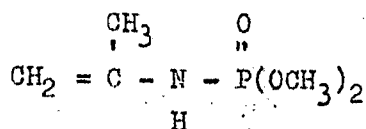
IR (película): 603 μ (C = N); 9.65 μ (P = O)

RMN (CDCl₃): 6.22 τ (d, I = 11 Hz; O - CH₃)

7.67 τ (d, I = 1.5 Hz; C - CH₃)

25.

Isopropenil-amido-dimetilfosfato



IR (película): 3.12 μ (NH)

30.

RMN (CHCl₃): 8.13 τ (t, I = 1 Hz; C-CH₃)

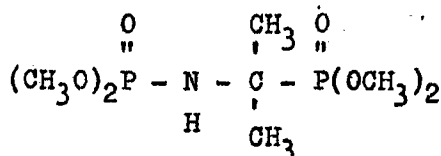
6.23 τ (d, I = 11.5 Hz; O-CH₃)

6.5 τ (s) y 5.94 (dd) (C=CH₂)

3.66 τ (d, I = 10.0 Hz; NH)

Ejemplo 19

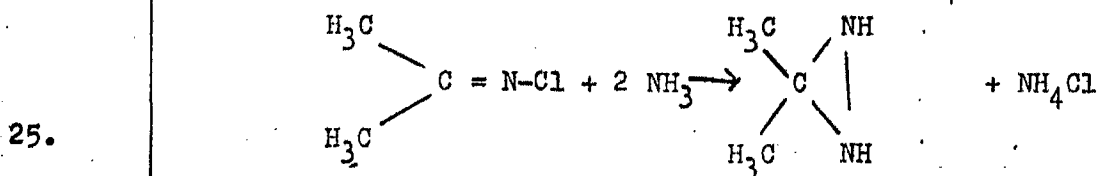
5. La mezcla de isómeros obtenida según el ejemplo 18 se agrega límpidamente a 1 mol de dimetilfosfito a temperaturas superiores a 80°C y forma, en un rendimiento de aproximadamente un 80 % (referido a la N-clorocetimina empleada), la N-di(metoxi)fosforil-2-di(metoxi)fosforil-isopropilamina hasta ahora desconocida, en forma de un aceite inodoro, que es resistente a la hidrólisis y solamente destilable bajo descomposición.
- 10.



15. RMN (CHCl₃): 8.51 τ (d, I = 16 Hz; C - CH₃)
 6.26 τ (d, I = 11.5 Hz; O - CH₃)
 6.35 τ (d, I = 10.5 Hz; O - CH₃)

20. Después de la formulación con solución acuosa de formaldehído a la metilolamida, el derivado de isopropilamina fosforilado es adecuado como agente protector contra la inflamación para el algodón.

Ejemplo 20

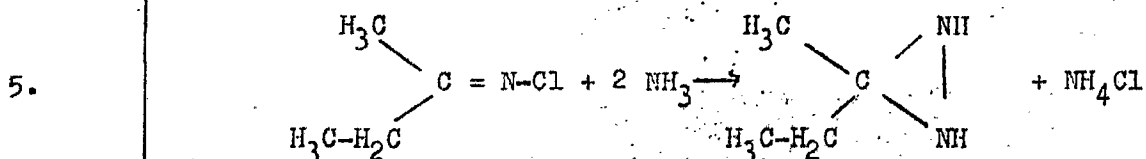


30. Una mezcla heterogénea de 16,25 g de N-clorodimetilcetimina (0,1775 moles) y 200 cc de amoníaco (2,6 moles) se agitan intensamente a 40°C. Después de 1 hora se obtiene una solución clara que contiene un 90 % de la cantidad teórica de diaziridina según la titración de una cantidad equivalente de

solución.

RMN (H₂O): 8.60 (C-CH₃)

Ejemplo 21

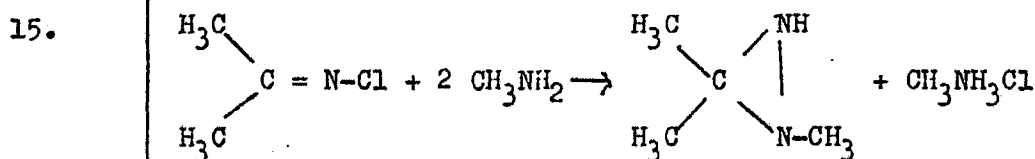


10. Una mezcla de 10,6 g de N-clorometiletilcetimina (0,1 mol) y 100 cc de amoniaco al 25 % (1,3 moles) se agita durante una hora a 100°C. El rendimiento titrimétrico en metiletil diaziridina asciende a un 73 %.

RMN (H₂O): 8.59 τ (C-CH₃); 8.98 τ (t, C-CH₂-CH₃);

8.39 (q, C-CH₂)

Ejemplo 22



20. Una suspensión de 9,15 g de N-clorodimetilcetimina (0,1 mol) y 100 g de solución al 31,5 % de metilamina (1 mol) se agitan intensamente a 40°C durante 1 hora. El rendimiento titrimétrico en 2,3,3-trimetil-diaziridina asciende a un

25. 92 %. Para su aislamiento se agita dos veces, cada una con 50 cc de cloruro metilénico, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se destila en vacío. A 100 Torr se obtiene a 42°C la 2,3,3-trimetil-diaziridina con 1 mol de agua.

RMN (H₂): 8.63 τ (C-CH₃); 7.55 τ (N-CH₃)

IR (película): 3.12 μ (NH); 2.95 μ (H₂O)

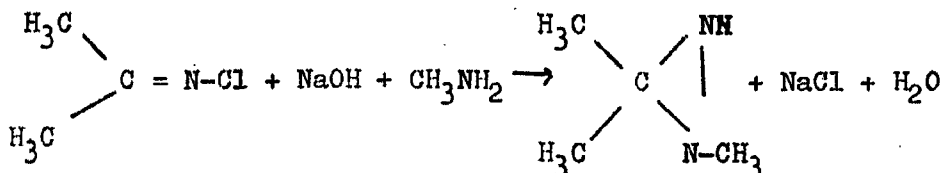
30. El compuesto es idéntico al compuesto obtenido en forma conocida de ácido hidroxilaminosulfónico, metilamina y

acetona.

El compuesto no es idéntico a la N-metil-aceton-hidrazona preparada de acetona y N-metilhidrazina.

Ejemplo 23

5.



10.

Una mezcla de 20 g de hidróxido sódico (0,5 moles) en 100 cc de agua y 200 g de solución al 31,5 % de metilamina (2 moles) se agrega a la solución de 45,7 g de N-clorodimetilacetimina (0,5 moles) en 200 cc de cloruro metilénico. Después de agitar durante 4 horas a 40-50°C se separa la fase orgánica, la fase acuosa se satura con 140 g de NaCl y 100 g de hidróxido sódico al 45 % y se vuelve a extraer dos veces con 100 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se destilan. Se obtienen 39,1 g $\hat{=}$ 75 % de la teoría de 2,3,3-trimetil-diaziridina con 1 mol de agua que es idéntica al compuesto obtenido según el ejemplo 22.

15.

20.

Ejemplo 24

Una mezcla heterogénea de 10,6 g de N-clorometiletilacetimina (0,1 mol) y 50 g de una solución al 31,5 % de metilamina (0,5 moles) se agita durante 1,5 horas a 95°C. Después de extraer dos veces con 50 cc de cloruro metilénico se separa la fase orgánica y se seca. La destilación da 8,5 g $\hat{=}$ 72 % de la cantidad teórica de hidrato de 2,3-dimetil-3-etildiaziridina del p.eb. $_{100} = 62^\circ\text{C}$.

25.

RMN (CDCl₃): 8.65 y 8.7 τ (C-CH₃); 7.50 y 7.55 τ (N-CH₃);
8.08 - 9.33 τ (C-C₂H₅)

30.

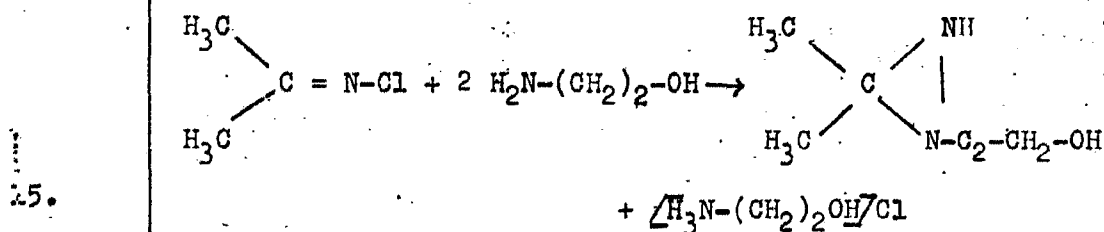
IR (película): 3.12 μ (NH)

Ejemplo 25

5. 40,5 g de N-clorometiletilcetimina (0,384 moles) se gotean, bajo agitación, a 30-40°C, a una mezcla de 80 g de una solución al 31,5 % de metilamina (0,8 moles) y 38,2 g de una solución al 45 % de hidróxido sódico (0,384 moles). Después de unas 3 horas la mezcla de reacción se extrae tres veces con 50 cc cloruro metilénico, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se destila obteniéndose 30 g $\hat{=}$ 66 % de la teoría de un destilado idéntico al compuesto obtenido según el ejemplo 24.

10.

Ejemplo 26



20. Una mezcla de 9,15 g de N-clorodimetilcetimina (0,1 moles), 18,6 g de etanolamina (0,3 moles) y 50 cc de cloruro metilénico se hierven durante 24 horas. Las fases se separan; la fase superior se compone de etanolamina sin reaccionar e hidrocloreuro de etanolamina, mientras que la fase inferior contiene cloruro metilénico, etanolamina, acetona y el compuesto deseado. El rendimiento titrimétrico en 2-β-hidroxi-etil-3,3-dimetil-diaziridina es de un 43 %.

25. RMN (CDCl₃): 8.65 y 8.62 τ (C-CH₃); 7.83-3.18 τ (m, N-CH₂)
6.23 τ (t, C-CH₂)

Ejemplo 27

30. 870 cc de lejía de blanqueo, conteniendo 2 moles de hipoclorito sódico, se gotean, bajo intensa agitación, en el transcurso de 20 minutos, a -5 - +5°C, a una mezcla de 500 cc

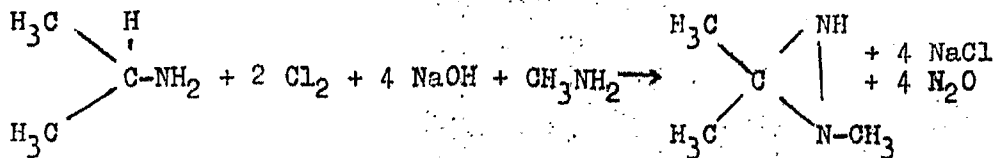
de cloruro metilénico y 59,1 g de isopropilamina (1 mol).

Se agregan entonces gota a gota 300 g de una solución al 31 % de metilamina (3 moles) y en el transcurso de 1 hora, durante lo cual la temperatura sube a 40°C. La mezcla de reacción se mantiene durante 3 horas a 30-40°C. El rendimiento titrimétrico en 2,3,3-trimetildiaziridina asciende a un 66 % de la teoría.

5.

Ejemplo 28

10.



70,9 g de gas de cloro (1 mol) se introducen durante una hora, a 0-10°C, en una mezcla de 41,5 g de isopropilamina al 71 % (0,5 moles), 80 g de hidróxido sódico (2,0 moles), 600 cc de agua y 250 cc de cloruro metilénico. A 20°C se agregan 2 cc de trietilamina y se agita durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se agregan 100 g de una solución al 31,5 % de metilamina (1 mol) y se sigue agitando durante 4 horas a 40-50°C. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se vuelve a extraer agitando con 2 x 100 cc de cloruro metilénico y los extractos se destilan. Se obtiene el hidrato de 2,3,3-trimetildiaziridina, que es idéntico al compuesto obtenido según el ejemplo 22, en un rendimiento de 34,8 g $\hat{=}$ 65 % de la teoría.

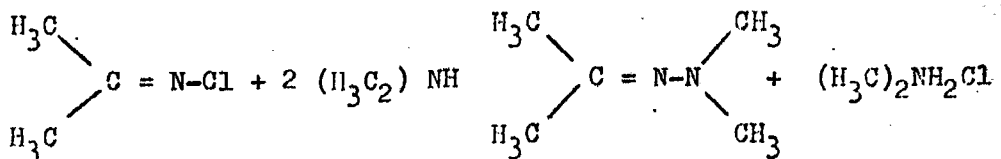
15.

20.

25.

Ejemplo 29

30.



5.

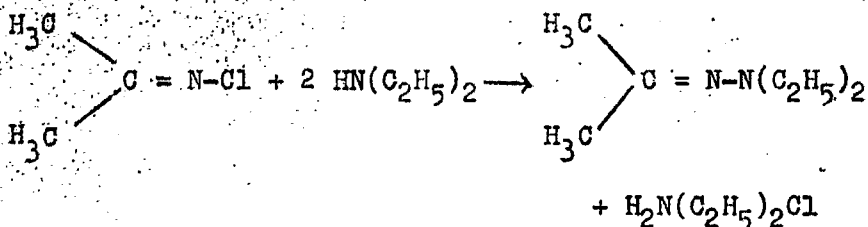
Una mezcla heterogénea de 9,15 g de N-clorodimetilcetimina (0,1 mol) y 50 g de solución de dimetilamina al 52,2 % (0,58 moles) se hierven bajo agitación durante 1 hora. La ulterior extracción con 2 x 50 cc de cloruro metilénico, extracción del cloruro metilénico y destilación dan 6,0 g (60 %) de N,N-dimetil-acetonhidrazona con un punto de ebullición de 90 - 91°C. El compuesto es idéntico al compuesto obtenido en forma conocida de acetona y N,N-dimetilhidrazina.

RMN (CDCl₃): 8.03; 8.08 τ (C-CH₃); 7.58 τ (NCH₃)

10.

IR (película) 6.09 μ (C = N)

Ejemplo 30.



15.

Una mezcla de 9,15 g de N-clorodimetilcetimina (0,1 moles), 20 g de agua y 36,5 g de dietilamina (0,5 moles) se agita durante 8 horas a 50°C. Después de extraer con 2 x 25 cc de cloruro metilénico, la gase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se destila dando 4,2 g ≙ 33 % de la teoría de N,N-dietilacetonehidrazona del p.eb. 56mm HG = 55°C.

20.

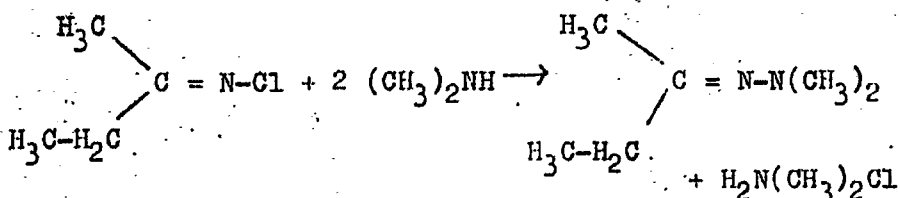
RMN (CDCl₃) 8.02 τ (C-CH₃); 7.38 y 6.94 τ (q, N-CH₂);

8.94 y 9.07 τ (d, q, N-CH₂-CH₃)

IR (película) 6.08 μ (C = N)

25.

Ejemplo 31



30.

Una mezcla de 10,6 g de N-clorometiletetilcetimina (0,1 mol) y 25 g de solución al 52,2 % de dimetilamina (0,29 moles) se agita durante 2 horas a 80°C. Después de extraer con 2 x 50 cc de cloroformo, la fase orgánica se seca y se destila. Se obtiene la N,N-dimetilmetiletetilhidrazona por destilación en un rendimiento de 3,9 g $\hat{=}$ 34 % de la teoría a 108°C/760 mm Hg.

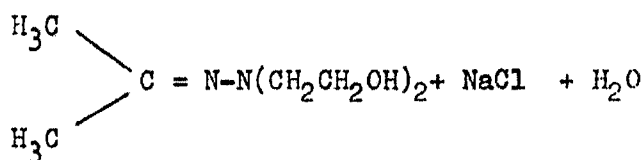
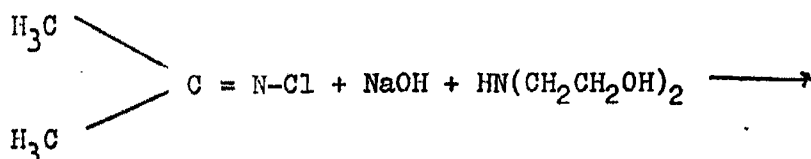
El compuesto es idéntico a la hidrazona obtenida en forma conocida de metiletetilcetona y N,N-dimetilhidrazina.

RMN (CDCl₃): 8.07 y 8.10 τ (C-CH₃); 7.80 τ (α , C-CH₂)

8.93 τ (CH₂-CH₃, \underline{t}); 7.61 τ (N-CH₃, $\underline{br.}$)

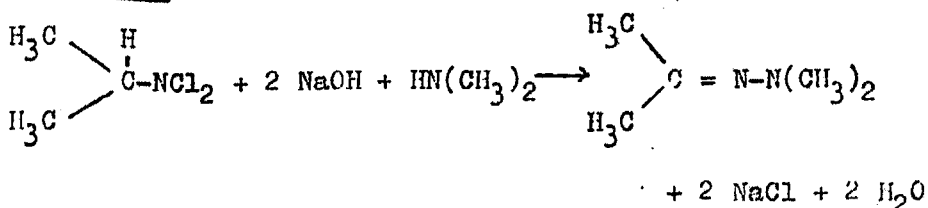
IR (película): 6.1 μ (C=N)

Ejemplo 32



9,15 g de N-clorodimetilcetimina (0,1 mol) se gotean a 40-50°C a una mezcla de 11,7 g de dietanolamina (0,1 mol), 8,9 g de hidróxido sódico al 45 % (0,1 mol) y 20 g de agua. Después de agitar durante 3 horas se obtiene la N,N-bis-(β -hidroxietil)acetilhidrazona en un rendimiento del 44 % con sus señales RMN en 7.94 τ y 8,00 τ (C-CH₃).

Ejemplo 33

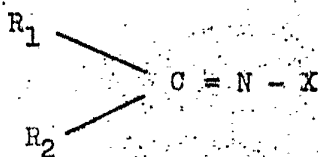


5. 25,3 g de solución al 52,2 % de dimetilamina (0,2936 moles) se gotean bajo agitación a una mezcla de 18,8 g de N,N-dicloroisopropilamina (0,1468 moles) en 95 cc de cloruro metilénico y 11,8 g de hidróxido sódico (0,2936 moles) en 50 cc de agua. La mezcla de reacción pierde su color durante el goteo y su temperatura sube a 45°C. Se mantiene en 65° a 70°C durante 3 horas, se elabora por extracción y se destila. El rendimiento en N,N-dimetilacetohidrazona es del 40 % de la teoría. El compuesto es idéntico al compuesto obtenido según el ejemplo 28.
- 10.

N O T A

15. 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 unas Solicitudes de Patentes, presentadas en Alemania, con los números y fechas siguientes: P 23 38 760.2 de 31 de Julio de 1.973; P 23 38 761.4 de 31 de julio de 1.973 y P 23 38 762.3 de 31 de Julio de 1.973; acogiéndose por lo 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 OBTENCION DE N-HALOCETIMINAS, caracterizándose por lo siguiente:
- 20.
- 25.

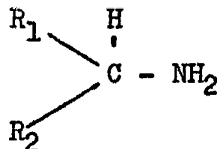
1.- Procedimiento para la obtención de N-halocetiminas que, según el espectro RMN o UV, tiene la fórmula:



30.

5. en la que R_1 significa un resto alquilo, cicloalquilo o aralquilo, en caso dado sustituido, con 1 a 12 átomos de carbono, R_2 significa un resto alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo sustituido por alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, carboxi, alcoxycarbonilo, aciloxi, halógeno, sulfonilo o ciano o $R_1 + R_2$ junto con C forman un anillo de 3 a 8 miembros y X significa cloro o bromo; caracterizado porque comprende la reacción, en una primera etapa, de una amina primaria de fórmula:

10.



15.

o de una sal de la misma, con un compuesto conteniendo halógeno activo y después deshidrohalogenar el producto de la primera etapa como mínimo con una base seleccionada del grupo compuesto de una base inorgánica y orgánica.

20.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que contiene halógeno activo es como mínimo, un miembro seleccionado del grupo compuesto de cloro, bromo, NaOCl, NaOBr, KOCl, KOBr, cloro-cal, N-cloro- o -bromosuccinimida, N-cloro- - -bromoftalimida, N-cloro- o -bromohidantoina y N-cloro- o -bromo-p-tolil-sulfonamida.

25.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la base se selecciona del grupo compuesto de hidróxido, carbonato o hidrógeno--carbonato de potasio, sodio o calcio o una amina terciaria con un valor pK_B de 3 a 10 aproximadamente.

30.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de deshidrohalogenación se efectúa

en una base inorgánica en presencia de una amina terciaria teniendo un valor pK_B de unos 3 a 10 y presente en 0,001 a 10 moles-% del material a ser deshidrohalogenado.

5. 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la primera etapa y la deshidrohalogenación se efectúan sin aislamiento intermedio.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de agua y de un disolvente que sea sustancialmente inmiscible con agua.

10. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la primera etapa se efectúa en presencia de una base seleccionada del grupo compuesto por KOH, NaOH y $Ca(OH)_2$.

15. 8.- Procedimiento para la obtención de N-halocetimas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 JUL 1974

20. BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

L. GÓMEZ ACEVEDO Y CA, S.A.
E. p. Firmado: L. Gómez Fernández

