

434460

34 MAR. 1975

Pa- 59.545

Pos. A3GW31701

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07C/A61K; A01N

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de AKZO NV

entidad holandesa

con domicilio en IJssellaan 82, Arnhem, Holanda

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
DIAMIDAS"

(Clase Internacional C07c)

- 1 -

24.2.75

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de diamidas de ácidos dicarboxílicos aromáticos a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos y de urea.

5 En Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, volumen 8, 1952, páginas 653 y siguientes, están descritas numerosas síntesis de amidas de ácidos carboxílicos; entre otras la separación de agua a partir de la sal amónica de un ácido carboxílico, la reacción de anhídridos, ésteres y
10 cloruros de ácidos carboxílicos con amoníaco, así como la saponificación parcial de nitrilos. Algunas de estas síntesis se pueden utilizar con éxito también para la síntesis técnica de diamidas de ácidos dicarboxílicos aromáticos. Así, por ejemplo, es conocido de la memoria de la patente
15 británica 8 29 251, que en el tratamiento durante cuatro horas con amoníaco a 250 ó 280°C y presiones de 150 a 200 atmósferas, el ácido tereftálico es transformado en un 85 % y el éster dietílico de ácido tereftálico lo es en un 92 %. El producto de reacción contiene, junto a diamida de ácido
20 tereftálico, entre otros compuestos dinitrilo de ácido tereftálico y amida de ácido p-cianobenzoico. La saponificación parcial de dinitrilos de ácidos carboxílicos puede ser llevada a cabo con rendimientos muy buenos o prácticamente cuantitativos, según procedimientos más recientes, por puesta
25 en ebullición del nitrilo con agua en presencia de un ca

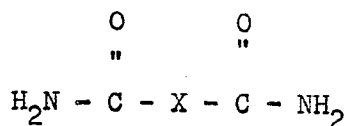
talizador de níquel Kenichi Watanabe, Bull. Chem. Soc. Japan 37 (9) 1325 -9 (1946); véase C.A. vol 62 (1965) 27357 o por reacción del nitrilo con ácido fórmico por lo menos al 80 por ciento en peso, bajo presión, a temperaturas de aproximadamente 250°C, en presencia de un disolvente inerte (patente alemana 1 283 220). Por consiguiente, estos procedimientos conocidos para la preparación de diamida de ácido tereftálico o bien parten de sustancias de partida relativamente caras, o bien conducen a una mezcla de productos de reacción difíciles de separar.

Además son conocidos procedimientos según los cuales se hacen reaccionar ácidos carboxílicos con determinadas amidas para dar las correspondientes amidas de ácidos carboxílicos. Como participantes en la reacción que transfieren grupos amido son adecuadas urea (Aziz-ur Rahman y otros, C.A. 48 (1954) 4437; 50 (1956) 11 954; Hach y otros, C.A. 47 (1953) 6902; Benbasat y otros, C.A. 60 (1964) 1581; Biazzi y otros, C.A. 64 (1966) 6488; Paltin y otros, C.A. 63 (1965) 8557), tiourea (Aziz-ur Rahman y otros, C.A. 49 (1955) 3806 y 54 (1960) 22 485), amidas de ácidos sulfónicos (Oxley y otros, C.A. 41 (1947) 409), sulfamida (Kirsanov y otros, C.A. 48 (1954) 2634) así como ácido amidosulfónico (Lazareva y otros, C.A. 68 (1968) 48714, Piskov y otros, Zh. Prikl. Khim. 46 (1973) 1, 220-21). Por motivos económicos, la amidación por medio de sulfamida, amidas de

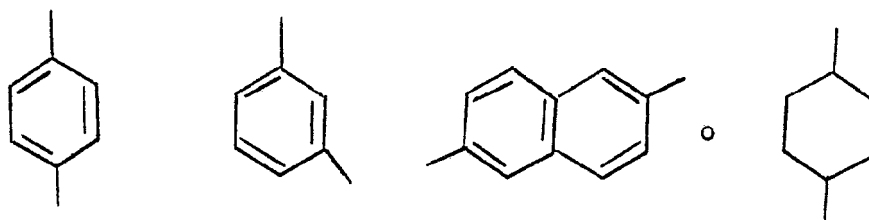
ácidos sulfónicos y ácido amidosulfónico es de interés sólo en la química preparativa, pero no en la química técnica. Tampoco las síntesis con urea o tiourea han encontrado hasta ahora ningún acceso en la técnica. Según los procedimientos conocidos, los ácidos carboxílicos y la urea o la tiourea se mezclan entre sí y se calientan a temperaturas de alrededor de 150°C durante varias horas, en ausencia de disolvente. Los rendimientos son bajos, - en especial en los casos de ácidos carboxílicos aromáticos.

Además es sabido sintetizar diamida de ácido tereftálico por reacción de ácido tereftálico con la amida de un ácido carboxílico de cadena corta, por ejemplo acetamida, o con un nitrilo de cadena corta, por ejemplo acetonitrilo. La reacción se realiza a temperaturas de 25 a 100°C en ácido sulfúrico fumante (oleum). Con un tiempo de reacción de tres horas se pueden alcanzar rendimientos de 90 a 95 % de la teoría.

Objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de diamidas de la fórmula general



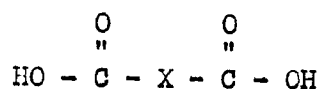
en la que X representa uno de los radicales



5

que eventualmente pueden estar sustituidos por uno o varios grupos alchilo con 1 a 5 átomos de carbono, por uno o varios grupos alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono y/o por uno o varios átomos de halógeno, el cual está caracteriza

10 do porque un ácido dicarboxílico de la fórmula general



en la que X tiene la significación antes dada, se hace reaccionar con urea en ácido clorosulfónico, o en ácido sulfúrico fumante (oleum) por lo menos al 10 % en peso, o en una mezcla de los mismos, como medio de reacción, a temperaturas de 30 a 200°C.

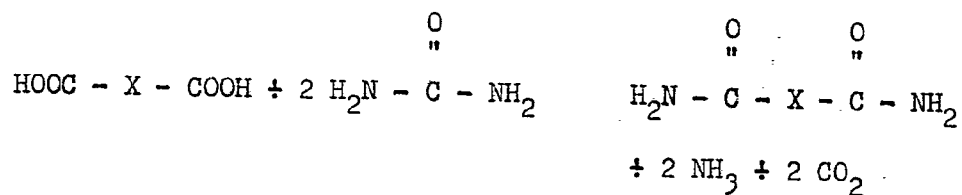
15

Los ácidos dicarboxílicos mencionados pueden tener uno o varios de los sustituyentes mencionados, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en el caso de que haya varios sustituyentes.

20

La amidación de los ácidos dicarboxílicos por el procedimiento según la invención puede ser interpretada como una acidólisis irreversible de la urea :

25



5

Se supone que en este caso se forma como compuesto interme-
 dio ácido carbámico que se descompone inmediatamente en amo-
 niaco y dióxido de carbono.

10

Se encontró sorprendentemente que el ácido tereftá-
 lico, el ácido isoftálico, el ácido 2,6-naftalen dicarboxí-
 lico y el ácido 1,4-ciclohexandicarboxílico, así como nume-
 rosos derivados de los mismos sustituidos en el núcleo, pue-
 den ser transformados en las correspondientes diamidas de
 ácidos dicarboxílicos con una elevada selectividad por el
 procedimiento según la invención. Además el procedimiento
 según la invención es especialmente de alto interés técni-
 co, cuando las diamidas de ácidos dicarboxílicos a prepara-
 rar son difícilmente solubles en agua fría, de modo que
 pueden ser separadas de modo sencillísimo por precipita-
 ción con agua, subsiguiente filtración o centrifugación,
 y pueden ser liberadas de ácido sulfúrico adherido por la
 vado con agua. Este es válido tanto para los ácidos dicar-
 boxílicos mencionados como también, por ejemplo, para los
 siguientes derivados alcoholados, alcoxilados y halogena-
 dos :

15

20

25

Acido metil-tereftálico, ácido 2-metil-isoftálico, ácido

4-metil-isoftálico, ácido 5-metil-isoftálico, ácido metoxi-
-tereftálico, ácido 2,5-dimetoxi-tereftálico, ácido etoxi-
-tereftálico, ácido 2-metoxi-isoftálico, ácido 4-metoxi-
-isoftálico, ácido 5-metoxi-isoftálico, ácido cloro-tereftá
5 lico, ácido 2,5-dicloro-tereftálico, ácido tetracloro-teref
tálico, ácido bromo-tereftálico, ácido 2,5-dicloro-tereftá
lico, ácido tetrabromo-tereftálico, ácido 5-cloro-2-bromo-
-tereftálico, ácido yodo-tereftálico, ácido 2,5-diyodo-teref
tálico, ácido tetrayodo-tereftálico, ácido 4-cloro-isoftáli
10 co, ácido 5-cloro-isoftálico, ácido 4,6-dicloro-isoftálico,
ácido 2,4,6-tricloro-isoftálico, ácido tetracloro-isoftáli
co, ácido 4-bromo-isoftálico, ácido 4,6-dibromo-isoftálico,
ácido tetrabromo-isoftálico, ácido 4-yodo-isoftálico, ácido
5-yodo-isoftálico, ácido tetrayodo-isoftálico, ácidos cis-
15 y trans- 1-bromo-ciclohexan-dicarboxílicos-(1,4), ácido 2-
-bromo-trans-ciclohexan-dicarboxílico-(1,4), ácido 1,2-di
bromo-ciclohexan-dicarboxílico-(1,4), ácido 1,4-dibromo-trans-
-ciclohexan-dicarboxílico-(1,4), y ácido 2,3-dibromo-ciclo
hexan-dicarboxílico-(1,4).

20 En el caso de los ácidos dicarboxílicos menciona
dos y de sus derivados, la sulfonación en el núcleo, que es
de esperar como reacción secundaria, no desempeña ningún pa
pel o sólo un papel secundario. En algunos casos, tales co
mo por ejemplo en el del ácido tereftálico y en el del áci
25 do 2,6-naftalen-dicarboxílico, la sulfonación está impedida

a causa de la distribución de los electrones en el sistema de anillo; en los otros casos, por ejemplo en el del ácido isoftálico, la amidación transcurre sensiblemente más rápida que la sulfonación en el núcleo.

5 En el caso del procedimiento según la invención, la reacción de los ácidos dicarboxílicos con urea se realiza en fase homogénea, puesto que tanto las sustancias reaccionantes como los productos de reacción son solubles en ácido clorosulfónico y en ácido sulfúrico fumante. El curso de la amidación resulta influenciado por la temperatura de reacción, por la concentración del ácido sulfúrico fumante, por la proporción de ácido dicarboxílico/urea, por la proporción de ácido dicarboxílico/ácido clorosulfónico o por la proporción de ácido dicarboxílico/ácido sulfúrico fumante y por el tiempo de reacción, del modo siguiente.

10

15

En el procedimiento según la invención es necesaria para la amidación una determinada concentración mínima del ácido sulfúrico fumante, Por regla general está entre 10 y 20 por ciento en peso, la mayoría de las veces en 15 % en peso (SO_3 en H_2SO_4 concentrado). En el caso de la utilización de un ácido sulfúrico fumante más diluido la reacción no se inicia o lo hace sólo muy gradualmente. Por encima de la concentración mínima mencionada, la velocidad de reacción aumenta con la concentración del ácido

20

25

sulfúrico fumante. Por ejemplo, en el caso de la reacción del ácido tereftálico a 80°C, con ácido sulfúrico fumante al 50 % la reacción está ya terminada en un minuto, y con ácido sulfúrico fumante al 30 % lo está después de cinco minutos.

5

También la temperatura de reacción ejerce una influencia decisiva sobre el curso de la amidación. En el caso de la utilización de ácido clorosulfónico y de ácido sulfúrico fumante de mayor concentración, por ejemplo de 60 %, la amidación empieza a unos 30°C, y en el caso de la utilización de ácido sulfúrico fumante al 30 %, de 60 a 70°C. Con temperatura creciente aumenta fuertemente la velocidad de reacción. El límite superior del intervalo de temperatura utilizable está dado por la estabilidad de los productos de reacción y de las sustancias reaccionantes en ácido clorosulfónico y en ácido sulfúrico fumante. En el caso de los compuestos que entran en consideración dicho límite está entre aproximadamente 150 y 200°C. De preferencia la reacción se lleva a cabo a temperaturas en el intervalo de 80 a 100°C.

10

15

20

Las sustancias reaccionantes se emplean de preferencia en cantidades estequiométricas, es decir, por cada mol de ácido dicarboxílico son necesarios dos moles de urea. La utilización de un exceso de ácidos dicarboxílicos o de urea no ejerce ninguna influencia apreciable sobre

25

la selectividad de la amidación, y por consiguiente se evita por razones económicas. Además, un exceso de ácido dicarboxílico dificultaría el tratamiento de la mezcla de reacción.

5

El ácido clorosulfónico o el ácido sulfúrico fumante se emplean en cantidades de 300 a 3000 % en peso, referido al ácido dicarboxílico. Con proporciones crecientes de ácido clorosulfónico o de ácido dicarboxílico aumenta la velocidad de reacción. De preferencia se emplea 500 a 1500 por ciento en peso de ácido clorosulfónico o de ácido sulfúrico fumante al 10 - 50 por ciento en peso, referido al ácido dicarboxílico.

10

En el procedimiento según la invención, la amidación se realiza muy rápidamente. En el caso del ácido tereftálico y del ácido isoftálico, por ejemplo, está ya terminada después de desde uno hasta pocos minutos.

15

El procedimiento según la invención se lleva a cabo convenientemente calentando a la temperatura de reacción aproximadamente el 50 % de la cantidad de ácido clorosulfónico o de ácido sulfúrico fumante a utilizar, disolviendo en ellos el ácido dicarboxílico, disolviendo la urea en la cantidad restante de ácido clorosulfónico o de ácido sulfúrico fumante, calentando la solución de urea a unos 60°C y a continuación mezclando ambas soluciones rápidamente entre sí. Al término de la reacción, la mezcla de reacción

20

25

se vierte con agitación sobre una mezcla de hielo/agua. Las diamidas de ácidos dicarboxílicos son difícilmente solubles en el ácido sulfúrico diluido formado, por ello precipitan inmediatamente y pueden ser separadas por filtración. En el caso de una conversión completa, las diamidas de ácidos dicarboxílicos se obtienen con elevada pureza.

En el caso de la utilización de ácido clorosulfónico como medio de reacción, para la separación de las diamidas de ácido dicarboxílico se ofrece otra alternativa técnicamente interesante. Según ella, después de la reacción se separa primero el ácido clorosulfónico por destilación, - eventualmente en vacío. Después el residuo se lava con agua, con enfriamiento, hasta quedar libre de ácido sulfúrico.

El procedimiento según la invención hace posible transformar de un modo sencillo los ácidos dicarboxílicos mencionados en las correspondientes diamidas. Frente a los procedimientos conocidos, que asimismo se basan en la reacción de un ácido dicarboxílico con amidas, el procedimiento según la invención se distingue por mayores rendimientos y selectividades, pero en especial por tiempos de reacción más cortos. Aparte de ello, la urea es más barata que las amidas de ácidos carboxílicos empleadas hasta ahora en esta síntesis.

Las diamidas obtenibles por el procedimiento se-

gún la invención son valiosos productos intermedios, son utilizadas en la síntesis de productos farmacéuticos y de agentes de protección de plantas, entre otras.

5 Ejemplos 1 a 4

10 La reacción se llevó a cabo en un matraz de vidrio provisto de agitador y de termómetro. Se dispuso previamente el 50 % de la cantidad total de ácido sulfúrico fumante, se precalentó a 80°C y después se disolvió en él ácido tereftálico. En la cantidad restante de ácido sulfúrico fumante se disolvió la urea, la solución se calentó a 60°C y después se agitó rápidamente en la solución de ácido dicarboxílico. La reacción empezó inmediatamente. Al término de la
15 reacción, la mezcla de reacción se vertió con agitación sobre una mezcla de hielo/agua. De este modo precipitó la diamida de ácido tereftálico como un precipitado blanco. Se separó por filtración, se lavó varias veces con agua y finalmente se secó hasta constancia de peso.

20 En la tabla siguiente están mencionadas las cantidades de las sustancias reaccionantes, la concentración del ácido sulfúrico fumante, la cantidad de ácido sulfúrico fumante, la temperatura y el tiempo de reacción, así como los rendimientos logrados. Los productos resultantes se manifestaron como muy puros.
25

Ejemplo 5

Una solución caliente a 80°C de 21,6 g (0,1 moles) de ácido 2,6-naftalen-dicarboxílico en 120 g de ácido sulfúrico fumante al 30 por ciento en peso se mezcló con una solución caliente a 60°C de 12 g (0,2 moles) de urea en 80 g de ácido sulfúrico fumante al 30 por ciento en peso. Esta mezcla de reacción se agitó durante tres horas a 80°C y después se vertió en una mezcla de hielo/agua. La diamida de ácido 2,6-naftalen-dicarboxílico precipitó como un precipitado fino, blanco. Se separó por filtración, se lavó y se secó hasta constancia de peso. El rendimiento fue de casi 100 % de la teoría.

15

Tabla 1

Ejemplo nº	Acido tereftálico Moles	Urea Moles	Acido sulfúrico % en peso de SO ₃	fumante g	Temperatura de reacción, °C	Tiempo de reacción, minutos	Rendimiento, % de la teoría
1	0,06	0,12	30	300	80	3	99,2
2	0,06	0,12	30	300	80	10	100,0
3	0,10	0,20	30	200	80	5	99,7
4	0,10	0,20	50	200	80	1	100,0

-14-BA

Tabla 1

Ejemplo nº	Acido tereftálico		Urea		Acido sulfúrico % en peso de SO ₃	fumant g
	Moles	g	Moles	g		
1	0,06	10	0,12	7,2	30	300
2	0,06	10	0,12	7,2	30	300
3	0,10	16,6	0,20	12	30	200
4	0,10	16,6	0,20	12	50	200

Tabla 1

peso de SO ₂	peso de sulfúrico fumante g	Temperatura de reacción, °C	Tiempo de reacción, minutos	Rendimiento, % de la teoría
30	300	80	3	99,2
30	300	80	10	100,0
30	200	80	5	99,7
50	200	80	1	100,0

-14- BH

Ejemplos 6 a 9

5 17,2 g (0,1 moles) de ácido 1,4-ciclohexandicarboxílico, 18 g (0,1 moles) de ácido monometil-tereftálico, 30,4 g (0,1 moles) de ácido tetracloro-tereftálico y 22,7 g (0,1 moles) de ácido 2,5-dimetoxi-tereftálico se disolvieron cada uno de ellos en 120 g de ácido sulfúrico fumante al 30 por ciento en peso, a 80°C. Después, cada una de las soluciones se mezcló con una solución caliente a 60°C de 10 12 g (0,2 moles) de urea en 80 g de ácido sulfúrico fumante al 30 por ciento en peso. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas más a 80°C, a continuación se vertió sobre hielo y se sometió a tratamiento del modo descrito en el caso de los ejemplos 1 a 4. Los productos obtenidos, se 15 manifestaron como analíticamente puros.

Se obtuvieron los siguientes rendimientos:

diamida de ácido 1,4-ciclohexandicarboxílico : 82 % de la teoría
diamida de ácido monometil-tereftálico : 100 % de la teoría
20 diamida de ácido tetracloro-tereftálico : 100 % de la teoría
diamida de ácido 2,5-dimetoxi-tereftálico : 80 % de la teoría.

Ejemplo 10

25 En el dispositivo descrito en el caso de los ejem-

5 plos 1 a 4 se disolvieron 12 g (0,2 moles) de urea en 100 g de ácido sulfúrico fumante al 30 por ciento en peso y se calentaron a 70°C. Después se añadieron, en una porción, 16,6 g (0,1 moles) de ácido isoftálico. El ácido isoftálico se disolvió con agitación enérgica en el plazo de 30 segundos, subiendo la temperatura a 80°C. Después, se agi-
10 tó la solución de reacción durante cinco minutos más a 80°C y luego se vertió sobre una mezcla de hielo/agua. Instantáneamente precipitó un precipitado fino, blanco. Se separó rápidamente por filtración, se lavó con agua fría y se secó hasta constancia de peso. La diamida de ácido isoftálico obtenida se manifestó como muy pura. El rendimiento fue de casi 100 % de la teoría.

15 Ejemplo 11

Del modo descrito en el ejemplo 1 se disolvieron 16,6 g (0,1 moles) de ácido tereftálico y 12 g (0,2 moles) de urea en 200 g de ácido clorosulfónico y se hicieron
20 reaccionar a 100°C. Después de un tiempo de reacción de una hora se evaporó el ácido clorosulfónico en vacío (25 Torr/80°C). El residuo que quedó se digirió luego en agua, con enfriamiento, y después se separó por filtración. Se lavó tres veces más con 100 ml de agua fría cada vez. Después del secado
25 quedó diamida de ácido tereftálico pura en un rendimiento

casi cuantitativo.

La presente solicitud, que corresponde a la pre-
sentada en la República Federal Alemana, el 6 de Marzo de
1974, bajo el número P 24 10 537.1, se acoge a los benefi-
cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
Industrial.

10

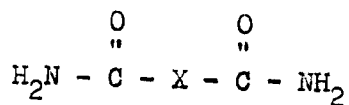
REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención propia y nuevas que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España, son los que se recogen en las
reivindicaciones siguientes:

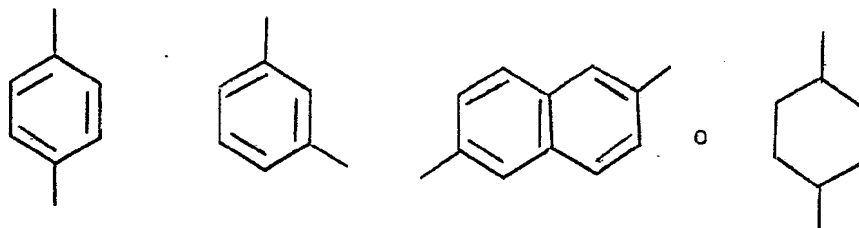
1ª.- Procedimiento para la preparación de diamidas
de la fórmula general

20



25

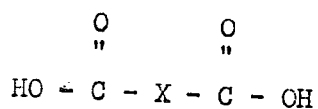
en la que X representa el radical



5

que eventualmente puede estar sustituido por uno o varios grupos alcohol con 1 a 5 átomos de carbono, por uno o varios grupos alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono y/o por uno o varios átomos de halógeno, caracterizado por que un ácido dicarboxílico de la fórmula general

10



15

en la que X tiene la significación antes dada, se hace reac- cionar con urea en ácido clorosulfónico o en ácido sulfúri- co fumante por los menos al 10 por ciento en peso, como me- dio de reacción, a temperaturas de 30 a 200°C.

20

2ª.- Procedimiento para la preparación de diami- das.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an- tecede y con los fines que se han especificado.

25

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

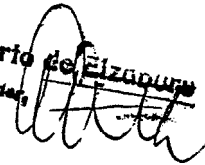
Madrid,

P.A.

5

- 4 MAR. 1975

Alberio de Elizaburu
Por Poderes



- 19 -

24.2.75

MTP/.