

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19	ES	11	NUMERO	10	AI
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

451988

(Case 1-10126/+)

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
12726/75	1 Octubre 1975	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, C07D // C09B	

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE AMINOBENZALDEHIDO N-SUBSTITUIDOS"

71 SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY AG
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)
72 INVENTOR (ES)
Dr. Peter Burri Dr. Jean Claude Petitpierre
73 TITULAR (ES)
CIBA-GEIGY AG
74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

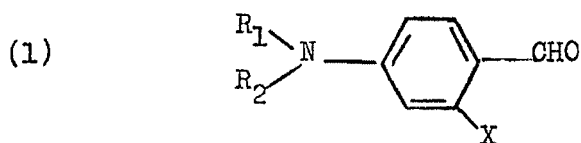
DESCRIPCIÓN

=====

Este invento se refiere a compuestos de amino-benzaldehído substituídos y al procedimiento para prepararlos.

Los nuevos compuestos corresponden a la fórmula

5. general



en la que

10. R_1 y R_2 significan, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, alcoxialquilo de 2 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 ó 6 átomos de carbono o bencilo o fenilo, eventualmente substituídos,

15. o bien

R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones y

X significa carboxilo o trihalogenmetilo.

20. Cuando los substituyentes R_1 y R_2 constituyen grupos alquílicos, pueden ser radicales de alquilo lineales o ramificados. Ejemplos de tales radicales alquílicos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, n-hexilo, n-octilo o n-dodecilo. Cuando los

25. substituyentes R constituyen grupos de alcoxialquilo, éstos

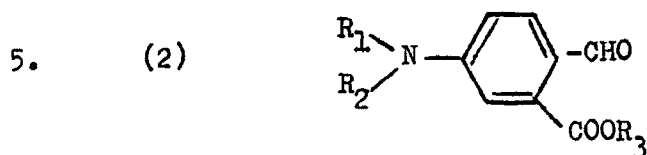
- pueden presentar de 1 a 4 átomos de carbono en cada una de las unidades alquílicas. Los radicales alcoxialquílicos preferidos son β -metoxietilo y β -etoxietilo. Ejemplos de cicloalquilo en el significado de R_1 y R_2 son ciclo-
5. pentilo o, de preferencia, ciclohexilo. Substituyentes eventualmente presentes en el grupo bencílico o fenílico son, por ejemplo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanóilo de 1 a 4 átomos de carbono, nitro o halógenos, como flúor, bromo
10. o, sobre todo, cloro. Ejemplos de estos radicales aralífáticos o aromáticos son p-metilbencilo, o- o p-clorobencilo, o- o p-nitrobencilo, o- o p-tolilo, xililo, o-, m- o p-clorofenilo u o- o p-nitrofenilo.

- Cuando R_1 y R_2 junto con el átomo común de
15. nitrógeno constituyen un radical heterocíclico, éste es, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidino, piperacino, morfolino, tiomorfolino o piperacino.

- X es de preferencia carboxilo. El trihalogen-
20. metilo en el significado de X es preferentemente trifluorometilo.

- Tienen interés primordial los ácidos aminoftalaldehídicos de la fórmula (1) en que X significa el grupo
25. carboxílico y R_1 y R_2 son iguales y significan alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciclohexilo o bencilo. De estos ácidos aminoftalaldehídicos cabe destacar sobre todo aquellos en los que R_1 y R_2 denotan ambos metilo o bencilo.

Los nuevos compuestos de la fórmula general (1) en los que X significa el grupo carboxílico se obtienen, por ejemplo, mediante hidrólisis de los compuestos de éster respectivos de la fórmula general



en la que

10. R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes y R_3 significa alquilo (preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquilo (por ejemplo, de 5 ó 6 átomos de carbono), arilo (por ejemplo, fenilo o fenilo sustituido) o aralquilo (como, por ejemplo, bencilo).

15. Estos ésteres de ácido aminoftalaldehídico son en parte conocidos y pueden sintetizarse por una formilación, llamada de Vilsmeier, de los ésteres de ácido benzoico respectivos.

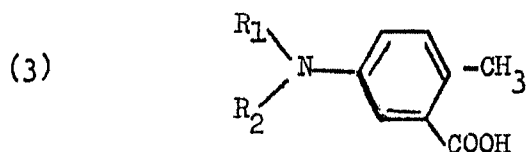
20. Como ejemplos de compuestos de éster que sirven de materias de partida cabe señalar aquí:

- el 2-carbometoxi-4-dimetilamino-benzaldehído,
el 2-carboetoxi-4-dimetilamino-benzaldehído,
el 2-carbociclohexiloxi-4-dimetilamino-benzaldehído,
el 2-carbofenoxi-4-dimetilamino-benzaldehído,
25. el 2-carbobenciloxi-4-dimetilamino-benzaldehído

y los compuestos respectivos de 4-dietilamino- y 4-dibencilamino-benzaldehído.

5. La hidrólisis se realiza normalmente por tratamiento del compuesto de éster con un exceso de un hidróxido de metal alcalino (de preferencia, hidróxido potásico o sódico), de conveniencia por ebullición en reflujo en solución acuosa o acuosoalcohólica.

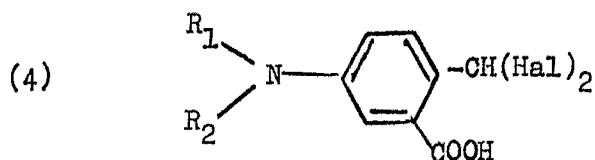
10. Otra modalidad de realización para preparar los compuestos de la fórmula (1) en que X significa carboxilo consiste en hacer reaccionar primeramente un compuesto de la fórmula (3)



15. en la que

R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido para la fórmula (1),

20. con agentes halogenantes (por ejemplo, cloro) y tricloruro o pentacloruro de fósforo, para formar compuestos de la fórmula

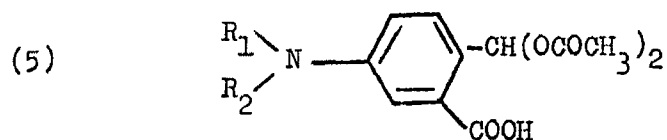


25. en la que

Hal significa bromo, yodo o, de preferencia, cloro, y convertir luego los benzal-haluros, por hidrólisis, en los ácidos ftalaldehídicos.

5. Una tercera variante para preparar los ácidos ftalaldehídicos de la fórmula (1) consiste en convertir primeramente los compuestos de la fórmula (3), con anhídrido acético y trióxido de cromo, en los benzaldiacetales respectivos de la fórmula

10.



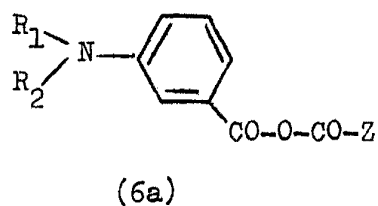
en la que

15. R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido para la fórmula (1),

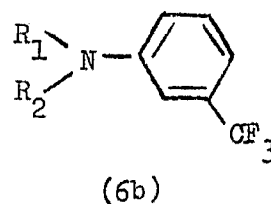
e hidrolizar luego éstos convirtiéndolos en los ácidos ftalaldehídicos.

20. Un procedimiento especialmente preferido para preparar los compuestos de aminobenzaldehído de la fórmula (1) en que X significa carboxilo o trifluorometilo consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25.

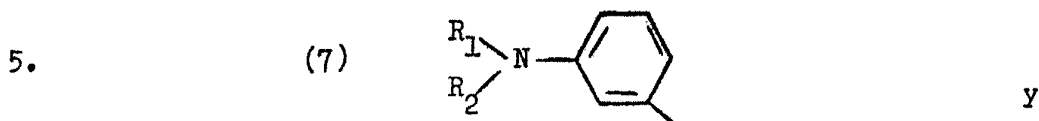


o



donde

Z significa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), fenilo o, de preferencia, el grupo de la fórmula



R₁ y R₂ tienen el mismo significado que antes, con formamidas (como, por ejemplo, dimetil- o dietil-formamida o N-metil- o N-etil-formanilida) en presencia de un haluro de ácido. De las materias de partida de la fórmula (6) se prefieren los anhídridos de ácido de la fórmula (6a), los cuales, como se desprende de la fórmula, pueden utilizarse también en forma de anhídridos mixtos, es decir, de anhídridos procedentes de dos ácidos diferentes.

15. En calidad de haluros de ácido pueden entrar en cuenta bromuros de ácido o, preferentemente, cloruros de ácido del ácido fosforoso o sulfuroso, del ácido fosfórico, del ácido sulfúrico, del ácido carbónico o del ácido oxálico. Se emplean con ventaja el cloruro de oxalilo, el bromuro de oxalilo, el cloruro de tionilo, el cloruro de sulfurilo, el tricloruro de fósforo, el tribromuro de fósforo o, de preferencia, el fosgeno o, en particular, el oxiclорuro de fósforo.

20. La reacción de los compuestos de las fórmulas (6a) y (6b) con las formamidas puede efectuarse a tempera-

25.

tura entre -10 y $+120^{\circ}$ C, y preferentemente entre 20 y 100° C. Es ventajoso mantener condiciones anhidras. En calidad de medio de reacción puede emplearse un exceso de la formamida o del haluro de ácido, pero también es posible añadir, sobre todo en el caso de haluros de ácido gaseosos, un disolvente que sea inerte en las condiciones de la reacción.

En calidad de disolventes entran en cuenta, por ejemplo: hidrocarburos cicloalifáticos o aromáticos, como el ciclohexano, el benceno, el tolueno o el xileno; clorohidrocarburos, como el cloroformo y el tetracloruro de carbono; éteres, como el dioxano, el éter dimetílico de glicol o el tetrahidrofurano, etc.

Esta reacción se realiza normalmente haciendo reaccionar primeramente la formamida y el haluro de ácido y añadiendo luego el compuesto de la fórmula (6a) o (6b). Pero también se pueden juntar al mismo tiempo todos los participantes de la reacción, o sea el compuesto de la fórmula (6a) o (6b), la formamida y el haluro de ácido. El aislamiento del producto final de la fórmula (1) se efectúa por lo general de manera conocida; por ejemplo, virtiendo la mezcla reaccional en agua de hielo, eventualmente con amortiguación de los ácidos minerales por medio de un compuesto alcalino (por ejemplo, hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos), filtración del precipitado formado, lavado y secado, así como eventualmente mediante extracción con disolventes orgánicos adecuados y/o recristalización

del producto. Los productos finales líquidos pueden obtenerse igualmente por extracción con disolventes orgánicos apropiados (por ejemplo, cloroformo) y, eventualmente, purificarse por destilación.

5. Los compuestos de las fórmulas (6a) y (6b) son conocidos o pueden sintetizarse por métodos convencionales. Compuestos preferidos de la fórmula (6a) son aquellos en los que Z significa el radical de la fórmula (7) formador del anhídrido 3-aminobenzoico, eventualmente N-sustituido.

10. Los anhídridos benzoicos pueden obtenerse por calentamiento de los compuestos de ácido benzoico respectivos con anhídrido acético, con cloruro de acetilo o con uno de los haluros de ácido mencionados antes (de preferencia, oxiclорuro de fósforo) en presencia de un aceptor de ácido (como, por ejemplo, carbonatos alcalinos o bases de nitrógeno terciarias).

Como ejemplos de materias de partida de las fórmulas (6a) y (6b) cabe reseñar:

20. el anhídrido 3-dimetilaminobenzoico,
el anhídrido 3-dietilaminobenzoico,
el anhídrido 3-dipropilaminobenzoico,
el anhídrido 3-dibencilaminobenzoico,
el anhídrido 3-dimetilaminobenzoico-acético,
25. el trifluoruro 3-dimetilaminobenzoico,
el trifluoruro 3-dietilaminobenzoico y
el trifluoruro 3-dibencilaminobenzoico.

Los nuevos compuestos de la fórmula (1) constituyen valiosos productos intermedios para la fabricación de colorantes, pigmentos, aclaradores ópticos, agentes fitosanitarios y medicamentos. Se los puede utilizar especialmente como materias de partida para la preparación de cromógenos de la serie triarilmetánica y la serie lactónica, en la que los ácidos ftalaldehídicos, sobre todo, tienen mejor aptitud para la formación de anillos lactónicos que los ésteres carboxílicos respectivos.

En los ejemplos que siguen, los porcentajes son porcentajes en peso.

Ejemplo 1

Se disuelven en 300 cc de etanol y 40 cc de solución al 30 % de hidróxido sódico 56 g de 2-carboetoxi-4-dimetilamino-benzaldehído y durante 1 1/2 horas se calienta en reflujo la solución. Se le añaden luego 600 cc de agua y se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. A continuación se evapora el etanol, con lo que se obtiene un precipitado. Se separa éste por filtración y se le seca en vacío a 60° C. Se obtienen 46 g de 2-carboxi-4-dimetilaminobenzaldehído (ácido 5-dimetilamino-ftalaldehídico), lo que corresponde a un rendimiento del 96 % del teórico. Punto de fusión del ácido: 138° C.

25. Análisis: $C_{10}H_{11}NO_3$
calculado: C 67,2 H 5,9 N 7,2 %
hallado: C 67,0 H 5,7 N 7,2 %

Ejemplo 2

Se calientan a 50-90° C durante una hora 13,0 g de 2-carboetoxi-4-dibencilaminobenzaldehído en 200 cc de solución al 10 % de hidróxido sódico, se enfría la solución y se precipita el ácido aldehídico por adición de ácido clorhídrico concentrado. Se separa por filtración el producto y se le seca a 60° C en vacío. Se obtienen 11,7 g de 2-carboxi-4-dibencilaminobenzaldehído (ácido 5-dibencilamino-ftalaldehídico), lo que corresponde a un rendimiento del 96 % del teórico. Recristalizado de acetona-agua, el ácido obtenido presenta un punto de fusión de 108-113° C.

Análisis: C₂₂ H₁₉ N O₃
calculado: C 76,5 H 5,5 N 4,0 %
15. hallado: C 76,5 H 5,8 N 3,9 %

Ejemplo 3

Agitando y refrigerando con agua de hielo se dejan instilar despacio en 40 cc de dimetilformamida 18,6 cc de oxiclóruo de fósforo. Luego se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas. A continuación, mientras se refrigera con hielo, se añaden 13,0 g de anhídrido 3-dimetilaminobenzoico. Luego se calienta a 50° C la mezcla reaccional y se la mantiene a esta temperatura por 5 horas. Después de elevar la temperatura hasta 75° C, se agita por 5 horas más. Una vez enfriada la solución reaccional hasta la temperatura del ambiente, se la vierte

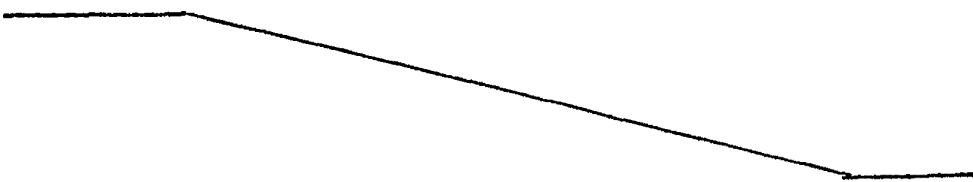
5. en 300 cc de agua y se la ajusta a pH 2-3 con solución de amoníaco al 30 %. Se extrae tres veces con cloroformo la solución ácida y se evapora la solución clorofórmica. Luego se disuelve el residuo oleoso tratándolo con agua hirviente y carbón animal y se filtra la solución caliente.

10. De la solución acuosa cristalizan 1,7 g de 2-carboxi-4-dimetilaminobenzaldehído (ácido 5-dimetilamino-ftalaldehídico). Se separa por filtración el producto cristalino y se le seca en vacío a 60° C. Este producto es idéntico al ácido ftalaldehídico obtenido según el Ejemplo 1.

El anhídrido 3-dimetilamino-benzoico utilizado según este ejemplo como material de partida se prepara de la manera siguiente:

15. Se tratan durante 5 horas a temperatura de ebullición, con un exceso cinco veces mayor de anhídrido acético, 82,6 g de ácido 3-dimetilaminobenzoico. Luego se separa por destilación en vacío el anhídrido acético sobrante y se recoge el residuo en cloroformo. La fase clorofórmica se lava con una solución al 5 % de carbonato sódico y a continuación se filtra en sulfato sódico calcinado. Por adición de hexano a la solución clorofórmica se precipitan 37,7 g de anhídrido 3-dimetilamino-benzoico en forma de cristales débilmente amarillentos.

20.



Ejemplo 4

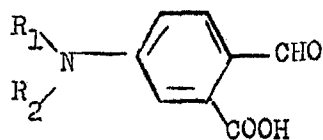
5. Con refrigeración en un baño de hielo se añaden 27 g de oxiclорuro de fósforo a 150 cc de dimetilformamida y a continuación se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante una hora. Se agregan 47,5 g de trifluoruro 3-dimetilaminobenzoico y se agita la mezcla reaccional por 15 horas a 60° C. Después de tres horas más a 80° C, se vierte la solución reaccional en 800 cc de agua de hielo y se ajusta a pH 1 con solución de hidróxido sódico, lo que precipita un producto cristalino débilmente amarillo. 10. Se separa éste por filtración y se le seca en vacío a 50° C. Se obtienen 12,6 g de aldehído 2-trifluorometil-4-dimetilaminobenzoico. Este compuesto funde a 81-83° C.

<u>Análisis:</u>	C ₁₀	H ₁₀	N	O	F ₃
calculado:	C 55,4	H 4,6	N 6,4 %		
hallado:	C 55,4	H 4,8	N 6,3 %		

N O T A

20. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 12726/75 del 1.10.75

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de aminobenzaldehído N-substituidos, de la fórmula general



5. en la que

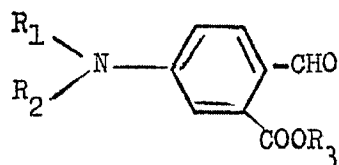
R₁ y R₂ significan, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de C, alcoxilalquilo de 2 a 8 átomos de C, cicloalquilo de 5 ó 6 átomos de C o bencilo o fenilo, eventualmente substituidos, o bien

10.

R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones,

caracterizado por hidrolizarse un compuesto de éster de la fórmula

15.



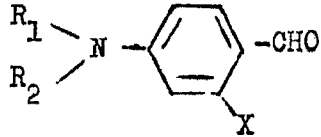
en la que

20.

R₁ y R₂ tienen el mismo significado que antes y R₃ significa alquilo, cicloalquilo, aralquilo o arilo.

25.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en una alternativa de su realización, porque cuando el compuesto de aminobenzaldehído adopta la estructura

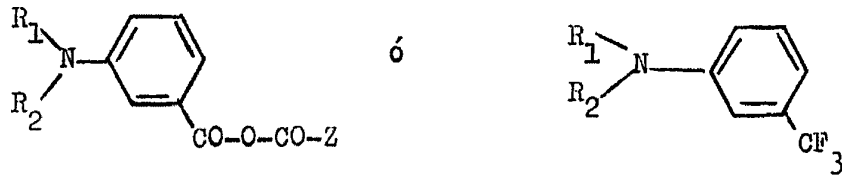


en la que

5. R_1 y R_2 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1

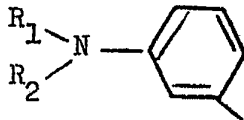
X significa carboxilo o trifluorometilo, se hace reaccionar con formamidas, en presencia de un haluro de ácido, un compuesto de la fórmula

10.



donde

35. Z significa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de C, fenilo o el grupo



R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes.

20. 3. Procedimiento para la preparación de compuestos de aminobenzaldehido N-substituidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara,

Madrid, a 30 de Septiembre 1976

p.a.

JAIMESERN
D. P.
Firmado: JOSE L. MORA

