

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

19	ES	11	NUMERO	10	AI
		21	<b>459206</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

24 MAYO 1978

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			AGIK		

64	TITULO DE LA INVENCION
UN PROCESO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE AMONIO CUATER- NARIO POLIMERICO ANTI-MICROBIANO"	

71	SOLICITANTE (S)
KEWANEE INDUSTRIES, INC.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Bryn Mawr, PENNSYLVANIA, U.S.A.	

72	INVENTOR (ES)
Harold A. Green, John J. Merianos y Alfonso N. Petrocci	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. Juan Botella Pradillo	

UNE A-4 MOD. 3106

Concedida el Registro de acuerdo con los datos consignados en la presente solicitud de acuerdo con el contenido de la Memoria adjunta.

UTILÍZSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

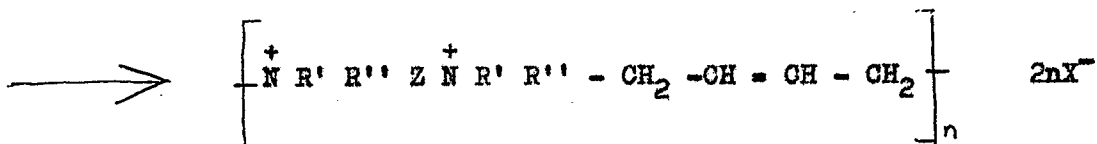
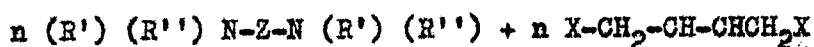
20 JUL. 1978

Esta invención se refiere a una nueva clase de agentes microbicidas. Más particularmente, esta invención se refiere a plímeros de amonio cuaternario lineales en los que las mitades de amonio cuaternario son parte de la ca  
5 dena polimérica lineal más que apéndices a la misma o par  
tes de ramas en la cadena lineal. Incluso aún de una ma-  
nera más particular, esta invención se refiere a cadenas  
cuaternarias poliméricas lineales tales en las que las -  
cadenas terminan en mitades de amonio cuaternario, con -  
10 lo cual se hace imposible una posterior propagación de -  
la cadena. Tales plímeros pueden, por lo tanto, denomi-  
narse plímeros "rematados".

Los productos de esta invención pueden obtenerse --  
bien por reacción monoetápica o bietápica.

15 En la primera etapa de la reacción bietápica una a-  
mina terciaria bifuncional se condensa con ligeramente -  
más del equivalente molar de un 1,4-dihalo-2-buteno, des-  
pues de lo cual dihalo que no ha reaccionado se elimina,  
y la reacción se completa en una segunda etapa por la a-  
20 dición de una cantidad calculada de amina terciaria mono-  
funcional para que reaccione con los términos halógenos  
del cuaternario plímero. Un exceso de compuesto dihalo  
se requiere en la primera etapa a fines de producir polí-  
mero con términos halógenos.

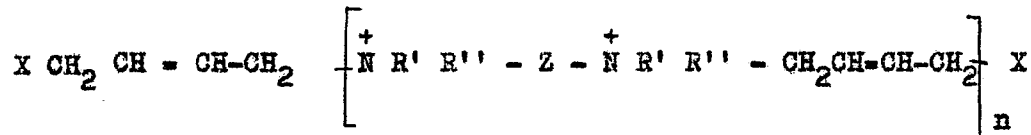
25 En la amina bifuncional se representa por  $N(R') (R'')$   
 $ZN (R') (R'')$  y el 1,4-dihalo-2-buteno por  $X-CH_2-CH=CH-$   
 $CH_2-X$ , en el que X es un halógeno, entonces si 1,4-dihalo  
-2-buteno no estaría en exceso, y el primer paso de la \*  
reacción se representaría por la ecuación química:



5 En donde X es un halógeno tal como el cloro o bromo, Z re  
 presenta bien (1) un radical alifático bivalente de desde  
 2 a 10 átomos de carbono que contiene desde 0 a 2 enlaces  
 dobles etilénicos y de 0 a 2 sustituyentes hidroxilo, y  
 R' y R'' pueden ser (A) la misma o diferente y bien (a).  
 10 un grupo alquil de desde 1 a 20 átomos de carbono que tie  
 ne desde 0 a 2 sustituyentes hidroxil, (b) bencil, (c) -  
 bencil en el que el anillo benceno tiene un sustituyente  
 alquil de desde 2 a 20 átomos de carbono, (d) biencil en  
 el que el anillo benceno tiene desde 1 a 5 sustituyentes  
 15 metilo; (B) R' y R'' tomados juntos con N forman un ani  
 llo heterocíclico saturado o no saturado de desde 5 a 7  
 átomos, o (C) R' y R'' tomados juntos con N pueden combi  
 narse con oxígeno para formar un grupo N-morfolino; o (2)  
 Z representa dos radicales etileno bivalentes, en cuyo -  
 20 caso R<sup>II</sup> está ausente y R' representa (a) un radical ali  
 fático de desde 1 a 20 átomos de carbono que tiene de 0 a  
 2 sustituyentes hidroxilo, (b) bencil, (c) bencil en el  
 cual el anillo benceno tiene un sustituyente alquil de deg  
 de 2 a 20 átomos de carbono, o (d) bencil en el que el a  
 25 nillo benceno tiene de 1 a 5 sustituyentes metilo; o (3)  
 Z representa tres radicales etileno bivalentes, en cuyo  
 caso R<sup>I</sup> y R<sup>II</sup> están ambos ausentes.

No obstante, en presencia de un exceso relativamen  
 te pequeño de 1,4-dihalo-2-buteno, los átomos terminales  
 30 del productos polimérico linealm de la primera etapa son

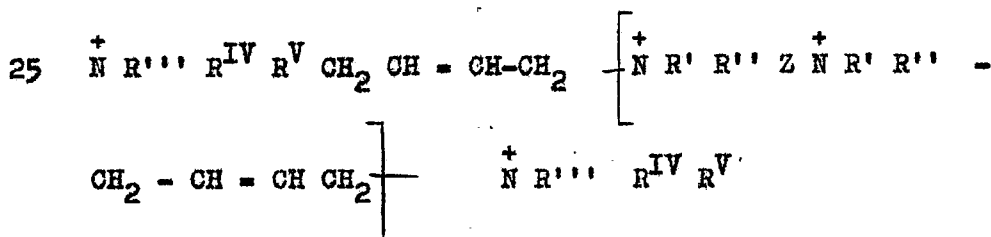
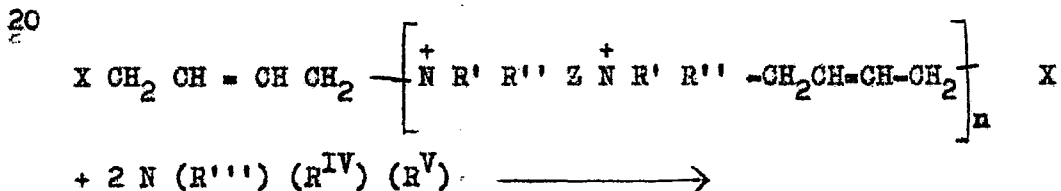
átomos halógenos, siendo el producto:



5 en donde los símbolos tienen el mismo valor o significado que anteriormente.

Puesto que estas cadenas poliméricas lineales contienen términos halógenos activos, las cadenas se pueden realizar para propagarse si se añaden más amina terciaria bifuncional al contenedor de la reacción que ya tiene un exceso de 1,4-dihalo-2-buteno. No obstante, si el dihalobuteno sin reaccionar se extrae y se añade una amina terciaria monofuncional al contenedor de la reacción después de eliminado el exceso de compuesto dicloro, entonces reacciona con los átomos halógenos terminales de la cadena lineal para formar dos mitades cuaternarias terminales.

Esta última reacción constituye la segunda etapa del proceso bietápico de la presente invención, y puede representarse de la manera siguiente:



en donde los símbolos tienen el mismo valor o significado que anteriormente.

30

EJEMPLO 1

A 42,6 gramos de 1,4-bis-(dimetilamino)2-buteno (0,3 moles) disueltos en 100 ml. de agua, se añadieron gota a gota 50,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,4 moles) con  
5 agitación constante. La velocidad de adición se mantuvo en una proporción para mantener la reacción exotérmica a una temperatura de 60° C a 70° C. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó en un baño de vapor a alrededor de 90° C a 95° C durante más de dos ho  
10 ras. Entonces se enfrió a 20° C y se extrajo con tres porciones de 100 ml. de éter etilo para eliminar el 1,4-dicloro-2-buteno no reaccionado, y el residuo se calentó - en el vacío para eliminar el éter de la capa que contenía el policuaternario.

15 La capa acuosa del policuaternario se analizó para su contenido total en cloro y también para el cloruro iónico. La diferencia representaba la cantidad de átomos de cloro terminal de las cadenas poliméricas.

Los cálculos demostraron que el equivalente de 0,03 moles de átomos terminales de cloro permanecían en las ca  
20 denas policuaternarias. Por lo tanto, se añadieron 4,75 gramos de octil dimetil amina (0,03 moles) a la capa acuosa, y la mezcla se calentó en un baño de vapor durante - dos horas más a alrededor de 90° C a 95° C. La mezcla de  
25 reacción se analizó para el contenido de polímero cuaternario total, y la concentración se ajustó al 50% de poli cuaternario activo.

El experimento se repitió utilizando éter de petróleo en lugar de éter etílico para extraer el exceso de -  
30 compuesto dicloro. Los resultados similares indicaban que

cualquier disolvente orgánico inactivo puede utilizarse para extraer en 1,4-dicloro-2-buteno no reaccionado.

EJEMPLO 2

5 En adición al compuesto del Ejemplo 1, los siguientes polímeros "rematados" se realizaron por sustitución de otras aminas terciarias por octil dimetil amina, utilizando el procedimiento del Ejemplo 1. Fueron como sigue:

10 (a) el cuaternario polimérico formado por la reacción de 1,4-bis-(dimetilamino)-2-buteno y 1,4-dicloro-2-buteno, rematados por decil dimetil amina.

(b) el cuaternario polimérico formado por la reacción de 1,4-bis-(dimetilamino)-2-buteno y 1,4-dicloro-2-buteno, rematados por dodecil dimetil amina.

15 (c) el producto plimérico formado por la reacción de 1,4-bis-(dimetilamino)-2-buteno y 1,4-bicloro-2-buteno, rematados por tetradecil dimetil amina.

(d) el producto polimérico formado por la reacción de 1,4-bis-(dimetilamino)-2-buteno y 1,4-dicloro-2-buteno, rematado por hexadecil dimetil amina.

20 EJEMPLO 3

Las siguientes aminas terciarias también se utilizaron para rematar el cuaternario polimérico de 1,4-bis-(dimetilamino)-2-buteno y 1,4-dicloro-2-buteno, utilizando el procedimiento indicado en el ejemplo 1:

25 (a) Propil dimetil amina, (b) butil dimetil amina, (c) pentil dimetil amina, (d) hexil dimetil amina, (e) dibutil metil amina, (f) didecil metil amina, (g) dioctil metil amina, (h) quinolina, (i) isoquinolina, (j) hexametileno tetramina y (k) trietanolamina.

30 Las evaluaciones microbicidas se realizaron como a

sigue:

EJEMPLO 4

5 Cada polímero de amonio cuaternario rematado potencialmente microbicida sometido a prueba fué disuelto en agua destilada a la concentración de prueba, y se añadió asépticamente a frascos Erlenmeyer de 125 ml. previamente esterilizados y con tapón de algodón.

10 Un conjunto de frascos que contenían el microbicida potencial a concentraciones de 25 ppm, 50 ppm, 75 ppm, 100 ppm, 150 ppm, 200 ppm, 250 ppm, y 300 ppm se inoculó al introducir dentro de cada frasco 0,5 ml de una dilución al 1/10 de caldo nutriente de un cultivo de 24 horas en caldo nutriente de *Aerobacter aerogenes*. Otros conjunto de frascos de pruebas que contenían el microbicida potencial a concentraciones similares se inoculó introduciendo en cada frasco 0,5 ml. de un cultivo de un caldo nutriente al 1/10 de *Pseudomonas aeruginosa*.

20 A intervalos de 30, 60 y 180 minutos siguientes a la inoculación se recogió una parte alícuota de 1 ml. de cada frasco y se añadieron 9 ml. de neutralizador estéril a zolectina/"Tween 80" del cual se prepararon unas soluciones en série décuple en la solución del neutralizador estéril.

25 Se prepararon placas de agar de diluciones desde  $1 \times 10^{-2}$  y  $1 \times 10^{-3}$ .

30 Simultáneamente con cada conjunto de frascos de prueba, se inoculó un control de agua destilada estéril y partes alícuotas se tomaron a los mismos intervalos de tiempo y se colocaron en placas de diluciones de  $1 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-5}$  y  $1 \times 10^{-6}$ .

Se tabuló una comparación de los organismos supervivientes de las diversas concentraciones de prueba del material de prueba a intervalos diferentes de tiempo.

TABLA 1

Número de supervivientes de *A. Aerogenes* a continuación de la exposición a diversos policuaternarios rematados a concentraciones distintas para períodos de tiempo - variables.

Compuesto	Concentración en ppm	Nº de organismos/ml supervivientes x 10 <sup>2</sup>		
		despues de 30 min.	60 min.	180 min.
Ejemplo 1	50	45	10	0
	75	24	4	0
Ejemplo 2(a)	50	72	9	0
	75	46	6	0
Ejemplo 2(b)	50	24	6	0
	75	12	5	0
Ejemplo 2(c)	50	37	14	0
	75	28	10	0
Ejemplo 2(d)	50	56	29	0
	75	24	13	0
Control no tratado		45,000	55,000	111,000

TABLA 2

Número de supervivientes de *P. seruginosa* a continuación de la exposición a diversos policuaternarios rematados a concentraciones distintas para períodos de tiempo variables.

Compuesto	Concentración en ppm	Nº de organismos/ml supervivientes x 10 <sup>2</sup>		
		después de 30 min.	60 min.	180 min.
Ejemplo 1	50	940	466	0
	75	480	275	0
	100	84	26	0
Ejemplo 2(a)	50	750	205	0
	75	230	140	0
	100	105	44	0
Ejemplo 2(b)	50	695	137	0
	75	192	59	0
	100	82	30	0
Ejemplo 2(c)	50	746	150	0
	75	412	81	0
	100	65	17	0
Ejemplo 2(d)	50	746	176	0
	75	390	89	0
	100	74	26	0
Control no tratado		40,000	65,000	90,000

Los resultados de estas pruebas demuestran que los productos de amonio policuaternario "rematados" son microbicidas muy eficaces en concentraciones tan bajas como 50 ppm.

5 El procedimiento anteriormente descrito comprende un síntesis bietápica. En la primera etapa el 1,4-dihalo-2buteno se hace reaccionar con ligeramente menos de una cantidad molar de una amina biterciaria. Bajo las condiciones de esta reacción, la polimerización continúa hasta  
10 que la diamina se disipa. Debido al exceso inicial de dihalo buteno sobre la diamina en la mezcla de reacción, las cadenas poliméricas tienen términos de átomos halógenos, con lo que hacen que los extremos de la cadena sean reactivos a la adición de más amina. Después de eliminado  
15 el diclorobuteno no reaccionado por extracción a la terminación de la primera etapa, se añade una cantidad calculado de amina monoterciaria al residuo polimérico para la segunda etapa de la síntesis.

20 La cuaternización química que sucede de los resultados de la anterior reacción produce la formación de polímeros con términos amonio cuaternario. Dado que estos extremos cuaternizados de la cadena son incapaces de más reacciones de propagación de la cadena con dihalobuteno, se dice que el polímero está "rematado" en la segunda etapa.

25 La segunda etapa mencionada anteriormente simplemente "remata" los productos poliméricos de la primera etapa. Por lo tanto, las longitudes de la cadena y los pesos moleculares del producto están determinados en la primera etapa. Puesto que la polimerización de la primera etapa continúa en forma sostenida hasta que se disipa toda la dia-  
30

mina, las longitudes de la cadena son comparativamente -  
largas debido a que el número de condensaciones es compa-  
rativamente elevado. Además, puesto que la propagación -  
de las cadenas se permite que continúe ininterrumpidamen-  
te bajo condiciones en las que cada cadena tiene iguales  
5 probabilidades de participar en la reacción de propaga-  
ción, el producto de la primera etapa, y subsiguientemen-  
te el producto de la segunda etapa, es una mezcla de pro-  
ductos poliméricos cuyas longitudes de cadena y pesos mo-  
leculares caen dentro de una gama comparativamente estre-  
cha.

No obstante, los compuestos de amonio cuaternario  
polimérico pueden obtenerse también por una síntesis mo-  
noetápica en la que tanto la amina biterciaria como la a-  
mina monoterciaria se mezclan simultáneamente con el 1,4-  
15 dihalo-2-buteno, existiendo una relación de alrededor de  
1:1 de equivalentes halógenos al número total de equiva-  
lentes de amina terciaria. La relación molar de diamina  
a monoamina en la mezcla inicial de reacción es alrededor  
20 de 2:1 hasta alrededor de 30:1. La reacción tiene lugar  
a temperatura de reflujo, que corrientemente está compren-  
dida entre alrededor de 50° C - 70° C, mientras que el  
tiempo de reacción puede variar dependiendo de los reac-  
tivos así como de la temperatura, pero corrientemente es  
25 de alrededor de 1 a 10 horas.

Tanto en las síntesis monoetápica como bietápica -  
los átomos halógenos terminales de una cadena puede par-  
ticipar en reacciones de propagación de la cadena al ser  
desplazados por uno de los grupos amina de una diamina,-  
30 con lo cual producen un nitrógeno cuaternario. La propa-

gación de la cadena es posible porque la segunda amina -  
de la diamina es capaz de reaccionar con otra molécula -  
dihalo. No obstante, en el procedimiento monoetápico, ex-  
5 existe también otro camino alternativo. El halógeno termi-  
nal de una cadena puede también reaccionar con una monoa  
mina, en vez de una diamina. La reacción con una monoami-  
na da lugar a un término de amonio cuaternario que es in-  
capaz de una propagación posterior de la cadena por reac-  
10 ción con una molécula dihalo. De esta forma, cualquier -  
cadena puede convertirse en "rematada" mientras otras ca-  
denas se propagan.

Por lo tanto, el producto en el que tanto la diami  
na como la monoamina se utilizan en la mezcla inicial de  
reacción, es la resultante de dos reacciones competidoras  
15 una reacción de propagación cuando la diamina reacciona  
con el halógeno terminal y la otra una reacción de "rema-  
te", cuando la monoamina reacciona con el halógeno.

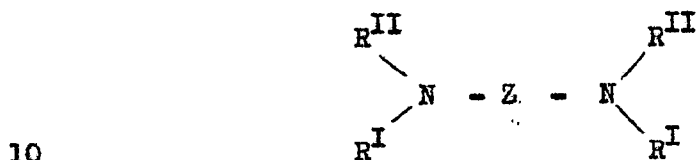
En el procedimiento monoetápico, debido a la presen-  
cia de monoamina durante la propagación de la cadena exis-  
20 te siempre una posibilidad de que una reacción de la ter-  
minación de la cadena ocurra y termine la propagación de  
la cadena de manera abrupta. Por lo tanto, cada cadena no  
puede desarrollarse ininterrumpidamente. Algunas cadenas  
continuarán desarrollándose mientras otras terminarán, -  
25 dependiendo de si el halógeno terminal reacciona con una  
diamina o con una monoamina.

Además, algunas cadenas se terminan bastante pron-  
to, dejando únicamente cadenas cortas, mientras que otras  
cadenas se terminan únicamente después de haber sufrido  
30 un gran número de reacciones de propagación, con lo cual

dejan cadenas largas. La terminación ocurre de una manera estadísticamente aleatoria. Por lo tanto, las longitudes de cadena pueden variar desde muy cortas a muy largas, y los pesos moleculares variar desde muy bajos a elevados, en una gama comparativamente ancha.

5

La amina terciaria bifuncional puede representarse por la fórmula desarrollada:



A fines de clarificación, Z representa bien (1) un radical alifático bivalente de desde 2 a 10 átomos de carbono que contiene de 0 a 2 sustituyentes hidroxil y de 0 a 2 enlaces dobles etilénicos, y  $R^I$  y  $R^{II}$  pueden tanto ser (A) la misma o diferente y pueden ser (a) un grupo alquil de desde 1 a 20 átomos de carbono que tiene de 0 a 2 sustituyentes hidroxil, (b) bencil, (c) bencil en el que el anillo benceno tiene un sustituyente alquil de desde 2 a 20 átomos de carbono, y (d) bencil en el que el anillo benceno tiene de 1 a 5 sustituyentes metil; (B)  $R^I$  y  $R^{II}$ , tomados juntos con N, forman un anillo heterocíclico saturado o no saturado de desde 5 a 7 átomos; ó (C)  $R^I$  y  $R^{II}$  tomados juntos con N, pueden combinarse con un átomo de oxígeno para formar un grupo N-morfolino; ó (2) Z representa dos radicales etileno bivalentes, en cuyo caso  $R^{II}$  está ausente y  $R^I$  representa (a) un radical alifático de desde 1 a 20 átomos de carbono que tiene desde 0 a 2 sustituyentes hidroxil, (b) bencil, (c) bencil en el que la mitad benceno tiene un sustituyente alquil de desde 2 a 20 átomos de carbono, ó (d) bencil en el que la mitad

15

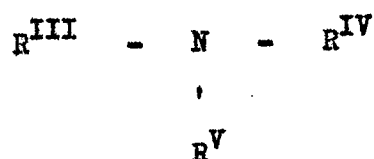
20

25

30

benceno tiene de 1 a 5 sustituyentes metilo; (3) Z representa tres radicales etileno bivalentes en cuyo caso  $R^I$  y  $R^{II}$  están ausentes.

5 La amina monoterciaria puede representarse mediante la siguiente fórmula desarrollada



10 en donde (1)  $R^{III}$  es un radical alifático de desde 1 a 20 átomos de carbono, teniendo de 0 a 2 sustituyentes hidroxilo, y  $R^{IV}$  y  $R^V$  puede ser tanto (a) el mismo o diferente y representar un radical alifático que tiene de 1 a 4 átomos de carbono con de 0 a 1 sustituyentes hidroxilo; (b) tomado junto con N para formar un anillo heterocíclico saturado o no saturado de desde 5 a 7 átomos; (c) 15 tomado junto con N, y combinado con un átomo de oxígeno para formar un grupo N.morpholino; ó donde (2)  $R^{III}$ ,  $R^{IV}$ ,  $R^V$  y N tomados juntos pueden representar quinolina, isoquinolina o hexametileno tetramina.

20 Los siguientes ejemplos ponen de manifiesto el segundo procedimiento:

EJEMPLO 5

25 522 gramos de morfolina (6 moles) se enfriaron a -20°C y 125 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (1 mol) se añadieron gota a gota con agitación constante y refrigeración para mantener la temperatura a 50°C - 60°C. la adición completa tuvo lugar en alrededor de 1 hora, y la agitación se continuó alrededor de una hora más. Mientras se agitaba, se vertieron 150 gramos de agua sobre la mezcla 30 de reacción, seguidos por 200 gramos de una solución de-

hidroxido sódico al 50%, entonces se dejó que la mezcla se separara.

Se extrajo la capa orgánica, y la morfolina no reaccionada se extrajo por destilación a presión reducida. -  
5 El residuo se lavó con agua y se filtró, produciendo una fusión sólida amarilla a 79° C 83° C. Era 1,4-bis-(N-morfolino)-2-buteno.

Puesto que el propósito del exceso de morfolina era el de que actuara como un aceptor ácido, el experimento se repitió, pero con 212 gramos de carbonato sódico (2 moles) en sustitución del exceso de 174 gramos de morfolina (4 moles). La producción de 1,4-bis-(N-morfolino)-2-buteno fué aproximadamente el mismo que en la síntesis anterior.

15 Esta reacción se repitió utilizando 0,1 mol de 1,4-dicloro-2-buteno y 0,6 mol de las siguientes aminas en lugar de la morfolina: piperidina, homopiperidina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, dibutilamina, di(2-etilhexil) amina, dioctilamina, didecilamina, didodecilamina, N-metil propilamina, N-metil butilamina, N-metil hexilamina, N-metil octilamina, N-metil decilamina, N-metil dodecilamina. Todos estos 1,4-bis-amino-2-butenos eran líquidos y se recuperaron de sus mezclas acuosas por  
20 partición.

25 EJEMPLO 6

28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles) y 1,49 gramos de trietanolamina (0,01 moles) se disolvieron en alrededor de 55,5 gramos de agua en un frasco de fondo redondo con un agitador y condensador de reflujo adaptados, y 25,63 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno  
30

(0,205 moles) se añadieron lentamente mientras la mezcla se agitaba. La mezcla de reacción se calentó a 60° C - 70° C y se mantuvo a esa temperatura, con agitación, durante alrededor de 6 horas. La reacción fué completa en un 98%, como se indicó por el análisis de cloruro iónico. El residuo contenía alrededor del 50% por peso de material activo.

El procedimiento del Ejemplo 6 se repitió varias veces utilizando proporciones de reactivo diferentes, como sigue:

	<u>Ejemplo 7</u>	<u>Ejemplo 8</u>	<u>Ejemplo 9</u>	<u>Ejemplo 10</u>	<u>Ejemplo 11</u>
1,4-bis-dimetilamino-2-buteno	28.4 gramos (0.2 moles)	28.4 gramos (0.2 moles)	28.4 gramos (0.2 moles)	28.4 gramos (0.2 moles)	28.4 gramos (0.2 moles)
Trietanol amina	2.98 gramos (0.02 moles)	5.96 gramos (0.04 moles)	8.94 gramos (0.06 moles)	11.92 gramos (0.08 moles)	14.9 gramos (0.1 moles)
1,4-dicloro-2-buteno	26.25 gramos (0.21 moles)	27.5 gramos (0.22 moles)	28.3 gramos (0.23 moles)	30.0 gramos (0.24 moles)	31.1 gramos (0.25 moles)
Agua	57.7 gramos	61.9 gramos	55.7 gramos	70.3 gramos	74.6 gramos

	<u>Ejemplo 7</u>	<u>Ejemplo 8</u>	<u>Ej</u>
1,4-bis-dimetilamino-2-buteno	28.4 gramos (0.2 moles)	28.4 gramos (0.2 moles)	28 (0)
Trietanol amina	2.98 gramos (0.02 moles)	5.96 gramos (0.04 moles)	8. (0)
1,4-dicloro-2-buteno	26.25 gramos (0.21 moles)	27.5 gramos (0.22 moles)	28 (0)
Agua	57.7 gramos	61.9 gramos	65

<u>o 7</u>	<u>Ejemplo 8</u>	<u>Ejemplo 9</u>	<u>Ejemplo 10</u>	<u>Ejemplo 11</u>
gramos moles)	28.4 gramos (0.2 moles)	28.4 gramos (0.2 moles)	28.4 gramos (0.2 moles)	28.4 gramos (0.2 moles)
gramos moles)	5.96 gramos (0.04 moles)	8.94 gramos (0.06 moles)	11.92 gramos (0.08 moles)	14.9 gramos (0.1 moles)
gramos moles)	27.5 gramos (0.22 moles)	28.3 gramos (0.23 moles)	30.0 gramos (0.24 moles)	31.1 gramos (0.25 moles)
gramos	61.9 gramos	65.7 gramos	70.3 gramos	74.6 gramos

El procedimiento del Ejemplo 6 se repitió de nuevo excepto que se utilizaron los siguientes reactivos:

EJEMPLO 12

- 28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)  
5 1,94 gramos de N-metil morfolina (0,02 moles)  
26,25 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)  
56,6 gramos de agua

EJEMPLO 13

- 28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)  
10 2,00 gramos de N-metil piperidina (0,02 moles)  
26,25 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)  
56,7 gramos de agua

EJEMPLO 14

- 28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)  
15 2,06 gramos de N-metil homopiperidina (0,02 moles)  
26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)  
56,7 gramos de agua

EJEMPLO 15

- 28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)  
20 1,7 gramos de N-metil pirrolidina (0,02 moles)  
26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)  
56,6 gramos de agua

EJEMPLO 16

- 28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)  
25 2,02 gramos de butildimetilamina (0,02 moles)  
26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)  
56,9 gramos de agua

EJEMPLO 17

- 28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)  
30 2,3 gramos de pentildimetilamina (0,02 moles)

26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)

57,2 gramos de agua

EJEMPLO 18

28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)

5 2,58 gramos de hexildimetilamina (0,02 moles)

26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)

57,5 gramos de agua

EJEMPLO 19

28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)

10 2,86 gramos de heptildimetilamina (0,02 moles)

26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)

57,8 gramos de agua

EJEMPLO 20

28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)

15 3,14 gramos de octildimetilamina (0,02 moles)

26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)

58,1 gramos de agua

EJEMPLO 21

28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)

20 3,43 gramos de nonildimetilamina (0,02 moles)

26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)

58,3 gramos de agua

EJEMPLO 22

28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)

25 3,7 gramos de decildimetilamina (0,02 moles)

26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)

58,6 gramos de agua

EJEMPLO 23

28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)

30 3,98 gramos de undecildimetilamina (0,02 moles)

26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)

58,9 gramos de agua

EJEMPLO 24

28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)

5 4,26 gramos de dodecildimetilamino (0,02 moles)

26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)

59,2 gramos de agua

EJEMPLO 25

28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)

10 2,7 gramos de bencildimetilamina (0,02 moles)

26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)

57,6 gramos de agua

EJEMPLO 26

28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)

15 2,62 gramos de quinolina (0,02 moles)

26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)

57,5 gramos de agua

EJEMPLO 27

28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)

20 2,62 gramos de isoquinolina (0,02 moles)

26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)

57,5 gramos de agua

EJEMPLO 28

28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)

25 2,8 gramos de hexametilenotetramina (0,02 moles)

26,5 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,21 moles)

57,7 gramos de agua

30 Aunque en los Ejemplos 6 a 8 anteriores se utilizó la amina terciaria bifuncional 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno, cualquiera de las otras aminas terciarias bifundio

nales, como se revela en el Ejemplo 5, pueden ser sustituidas en cantidades molares equivalentes. Ilustrativas de tales otras aminas bifuncionales son, por ejemplo, -  
5 1,4-bis-(N-morfolino)-2-buteno; 1,4-N,N'-dimetilpiperamina; 1,4-diazabicyclo(2,2) octano; N,N,N'-tetrametileno -  
diamina; N,N,N',N'.tetra-(2-hidroxilpropil)-etileno diamina; 1,3-bis-(dimetilamino)-2-hidroxipropano; y 1,4-di-  
(N-homopiperidino)-2-buteno.

Además, aunque anteriormente se ha ilustrado única-  
10 mente el 1,4-dicloro-2-buteno, puede sustituirse por 1,4-  
-dibromo ó 1,4-diiodo-2-buteno.

EJEMPLO 29

28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)  
1,01 gramos de butildimetilamina (0,01 moles)  
15 25,63 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,205 moles)  
55,04 gramos de agua

EJEMPLO 30

28,4 gramos de 1,4-bis-dimetilamino-2-buteno (0,2 moles)  
0,97 gramos de N-metil morfolina (0,01 moles)  
20 25,67 gramos de 1,4-dicloro-2-buteno (0,205 moles)  
55,0 gramos de agua

EJEMPLO 31

El método de la "Prueba de dilución en caldo" se u-  
tilizó para ensayar las propiedades antimicrobianas de -  
25 los productos. En este método una cantidad de solución -  
del material que iba a someterse a prueba de 1,0 ml. se  
añadió a un medio de cultivo de 9,0 ml. en caldo adecua-  
do en un tubo de ensayo. Una serie de tales tubos de en-  
sayo se prepararon de forma que estuviera presente un de  
30 crecimiento escalonado de las concentraciones que se es-

5 taban probando, desde 0,1% (1000 ppm) hasta 0,005% (50 - ppm). Cada tubo se inoculó entonces con 0,1 ml bien de un cultivo en caldo de bacterias de prueba de 24 horas ó una suspensión acuosa de esporas de 14 días para la prueba - de hongos.

El programa de prueba se proyectó de forma que cada concentración de cada material se inoculaba por separado para cada organismo utilizado en la prueba.

Los organismos de prueba empleados fueron:

- 10 Escherichia coli (E. c.)  
Pseudomonas seruginosa (Ps. a.)  
Staphylococcus aureus (S. A.)  
Streptococcus faecalis (S. f)  
Aspergillus niger (A. n.)  
15 Penicillium expansum (P. e.)

Despues de la inoculación, los tubos se incubaron como sigue:

72 horas a 37° C para las bacterias

14 días a 28° C para los hongos

20 A continuación de la incubación los tubos se examimaron para determinar la presencia o ausencia de desarrollo macroscópico como se evidenciaba por la presencia o - ausencia de turbiedad.

25 La concentración más baja del material sometido a prueba en la que el desarrollo macroscópico no era evidente se designó como el "Nivel inhibidor mínimo" (M.I.L.)

La Tabla 3, a continuación, muestra el M.I.L. de los productos que fueron probados. Las concentraciones inhibidoras se indican en partes por millones.

TABLA 3

<u>Producto sintetizado en el Ejemplo número</u>	<u>Gram positivo</u>		<u>Gram negativo</u>		<u>Hongos</u>	
	<u>E.C.</u>	<u>PS.a.</u>	<u>S.a.</u>	<u>S.f.</u>	<u>A.n.</u>	<u>P.e.</u>
5	1000	1000	1000	1000	>1000	>1000
6	50	50	50	50	>1000	>1000
11	50	50	50	50	>1000	>1000
28	1000	1000	1000	1000	>1000	>1000
15	50	50	50	50	>1000	>1000
27	100	500	100	100	>1000	>1000
19	1000	1000	1000	1000	>1000	>1000
21	1000	1000	1000	1000	>1000	>1000

Los resultados de estas pruebas demuestran que cada compuesto sometido a prueba tiene propiedades anti-bacterianas en concentraciones tan bajas como el 0,1%, e incluso más bajas en muchos casos.

EJEMPLO 32

Con objeto de evaluar el poder bactericida de estos compuestos, se ensayó el producto preparado en el Ejemplo 7 utilizando la "Prueba de tratamiento por agua".

5 El producto se disolvió en agua destilada estéril y de diluyó a la concentración de prueba. Entonces se añadieron asépticamente 50 ml. de la solución de prueba a -  
frascos de Erlenmeyer de 125ml. con tapón de algodón previamente esterilizados. Un conjunto de frascos que cont  
10 nían el producto a concentraciones de 25 ppm, 50 ppm, 150 ppm, 200 ppm, 250 ppm y 300 ppm, se inoculó al introducir dentro de cada frasco 0,5 ml. de una dilución al 1/10 de caldo nutriente de un cultivo de 24 horas en caldo nutriente de Aerobacter aerogenes. Otro conjunto de frascos  
15 que contenían el producto a las mismas concentraciones se inoculó introduciendo dentro de cada frasco 0,5 ml. de una dilución al 1/10 de caldo nutriente de un cultivo en caldo nutriente de 24 horas de Pseudomonas aeruginosa.

A intervalos de 30, 60 y 180 minutos siguientes a  
20 la inoculación se retiraron partes alícuotas de 1,0 ml de cada frasco y se añadieron a 9,0 ml. de neutralizador estéril azolectina/"Tween 80" de los cuales se prepararon diluciones en serie décuple en una solución neutralizadora estéril.

25 Se prepararon placas de agar nutriente de diluciones de  $1 \times 10^{-2}$  y  $1 \times 10^{-3}$ .

Simultáneamente con cada conjunto de frascos, un control de agua destilada estéril se inoculó de manera similar y se tomaron partes alícuotas a los mismos intervalos de tiempo en diluciones a  $1 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-5}$  y -  
30

$1 \times 10^{-6}$ .

5 Con fines de control adicional, y tambien con fines de comparación, se realizaron ensayos simultáneos con cada conjunto de frascos con "BTC 776", un poderoso agente bactericida utilizado en el tratamiento del agua, cuyo nombre químico es alkil bencil dimetil cloruro de amonio. Lo fabrica y vende la Onyx Dhemical Co., de Jersey City, N.J.

10 La Tabla 4 muestra el número de supervivientes del Aerobacter aerogenes y la Tabla 5 muestra el número de supervivientes de Pseudomonas aeroginosa ATCC 15442, a continuación de la exposición a concentraciones diferentes en los períodos indicados de tiempo. Los números que aparecen en la Tabla deberán multiplicarse por  $1 \times 10^2$ .

15 Las concentraciones de los materiales sometidos a prueba se indican en partes por millón.

TABLA 4

Compuesto (No. ejemplo)	Concentración (ppm)	Número de bacterias supervivientes por ml. (x 10 <sup>2</sup> ) despues de			
		30 min.	60 min.	180 min.	
7	5	78	43	3	
	5	89	45	1	
	5	39	19	0	
	5	59	15	0	
	5	47	12	0	
	5	37	14	0	
	5	57	7	0	
	10	23	1.5	0	
	10	27	3	0	
	10	22	4	0	
	10	20	2	0	
	10	21	3	0	
	10	21	3	0	
	10	16	3	0	
	15	0	0	0	
	25	0	0	0	
	25	0	0	0	
	0		20,900	26,500	28,700
	BTC (Control)	10	49	10	0
		10	37	8	0
10		32	10	0	
10		43	14	0	
20		1	0	0	
20		2	0	0	
20		6	0	0	
20		4	0	0	

TABLA 5

Pseudomonas Aeroginosa

Compuesto (No. ejemplo)	Concentración (ppm)	Número de bacterias supervivientes por ml. (x 10 <sup>2</sup> ) despues de		
		30 min.	60 min.	180 min.
7	20	9	0	0
	20	15	1	0
	20	13	0	0
	25	1	0	0
	25	0	0	0
	0	92,500	91,500	91,000
BTC (Control)	10	1,260	180	0
	10	1,380	123	0
	10	1,460	118	0
	10	1,450	192	0
	15	214	16	0
	15	235	18	0
	20	208	57	0
	20	137	15	0
	20	145	18	0
	20	162	17	0

Los compuestos de esta invención son todos muy solu  
bres en agua e insolubles en disolventes orgánicos tales  
como el isopropanol, acetona, hexano, tricloroetano, to-  
lueno y similares. Además son no-espumantes, lo cual es  
5 una propiedad importante porque hace estos compuestos a-  
decuados para ser utilizados como agentes antimicrobianos  
en productos y procesos en los que la generación de espu  
ma resultaría indeseable.

Además de su utilización como agentes anti-microbiau  
10 nos, los compuestos de esta invención también son utili-  
zables como agentes para tratamiento del cabello en sham-  
pooos y similares.

Las materializaciones físicas de la invención por  
la que se reivindica una exclusiva propiedad o privilegio  
15 de patente se definen como sigue:

REIVINDICACIONES

1.- Un proceso para la preparación de un compuesto de amonio cuaternario polimerico anti-microbiano, que comprende la reacción de una mezcla de una amina terciaria bifuncional de fórmula  $R^I R^{II} N-Z-N-R^I R^{II}$  y una amina terciaria terciaria monofuncional de fórmula  $R^{III} R^{IV} R^V N$  en relación de alrededor de 2:1 a alrededor de 30:1, con una cantidad molar de 1,4-dihalo-2-buteno aproximadamente igual a la suma molar de la amina terciaria bifuncional y la amina terciaria mono-funcional y la amina terciaria mono-funcional, a fin de producir un polímero esencialmente lineal que tiene mitades cuaternarias de amonio en cada extremo, donde Z representa bien (1) un radical alifático bivalente de donde de 2 a 10 átomos de carbono conteniendo de 0 a 2 sustituyentes hidroxil y de 0 a 2 enlaces dobles etilénicos, y  $R^I$  y  $R^{II}$  pueden tanto ser (A) al mismo o diferente y pueden ser (a) un grupo alquil de desde 1 a 20 átomos de carbono que tienen de 0 a 2 sistituyentes hidroxil, (b) bencil, (c) bencil en el que la mitad benceno tiene un sustituyente alquil de dsde 2 a 20 átomos de carbono, y (d) bencial en el que la mitad benceno tiene de 1 a 5 sustituyentes metilo; (B)  $R^I$  y  $R^{II}$ , tomados juntos con N, forman un anillo heterociclico saturado o sin saturar de desde 5 a 7 átomos; ó (C)  $R^I$  y  $R^{II}$ , tomados juntos con N, y combinados con un átomo de ocigeno, forman un grupo N-morfolino; ó (2) Z representa dos radicales etileno bivalentes, en cuyo caso  $R^{II}$  está ausente y  $R^I$  representa (a) un radical alifático de desde 1 a 20 átomos de carbono que tienen de 0 a 2 sustituyentes hidroxil, (b) bencil, (c) bencil en el que la mitad bencino tiene un sustituyente alquil de desde 2 a 20 átomos de car-

30

bono; ó (d) bencil en el que la mitad benceno tiene desde 1 a 5 sustituyentes metilo; ó (5) Z representa tres radicales etileno bivalentes en cuyo caso  $R^I$  y  $R^{II}$  están ambas ausentes; en donde (1)  $R^{III}$  es un radical alifático de desde 1 a 20 átomos de carbono, teniendo desde 0 a 2 sustituyentes hidroxil, y  $R^{IV}$  y  $R^V$  pueden ser tanto (a) el mismo o diferente y representan un radical alifático que tiene de 1 a 4 átomos de carbono con de 0 a 1 sustituyentes hidroxil (b) tomados juntos con N para formar un anillo heterocíclico saturado o sin saturar de desde 5 a 7 átomos; (c) tomado junto con N, y combinado con un átomo de oxígeno, para formar un grupo N-morfolino; o donde (2)  $R^{III}$ ,  $R^{IV}$ ,  $R^V$  y N, - tomados juntos, representan quinolina, isoquinolina o hexametileno tetramina.

2.- Un proceso para la preparación de un compuesto de amonio cuaternario polimerico anti-microbiano, según la reivindicación 1 en el que el radical heterocíclico es N-piperidino, N-pirrolidino o N-homopiperidino.

3.- Un proceso para la preparación de un compuesto de amonio cuaternario polimerico anti-microbiano, según la reivindicación 1 en donde  $R^I$  y  $R^{II}$  son radicales metilo.

4.- Un proceso para la preparación de un compuesto de amonio cuaternario polimerico anti-microbiano, según la reivindicación 1 en donde  $R^{III}$ ,  $R^{IV}$  y  $R^V$  son radicales 2-hidroxietil.

5.- Un proceso para la preparación de un compuesto de amonio cuaternario polimerico anti-microbiano, según la reivindicación 1 en donde  $R^I$  y  $R^{II}$  son radicales metilo, y  $R^{III}$ ,  $R^{IV}$  y  $R^V$  son radicales 2-hidroxietil.

6.- Un proceso para la preparación de un compuesto

30 

de amonio cuaternario polimerico anti-microbiano, según la reivindicación 1, en donde Z es el radical bivalente  $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$ .

5 7.- Un proceso para la preparación de un compuesto de amonio cuaternario polimerico anti-microbiano, según la reivindicación 6 en donde  $\text{R}^{\text{I}}$  y  $\text{R}^{\text{II}}$  son radicales metilo.

10 8.- Un proceso para la preparación de un compuesto de amonio cuaternario polimerico anti-microbiano, según la reivindicación 6 en donde  $\text{R}^{\text{III}}$ ,  $\text{R}^{\text{IV}}$  y  $\text{R}^{\text{V}}$  son radicales 2-hidroxietil.

9.- Un proceso para la preparación de un compuesto de amonio cuaternario polimerico anti-microbiano, según la reivindicación 6 en el que  $\text{R}^{\text{I}}$ ,  $\text{R}^{\text{II}}$ ,  $\text{R}^{\text{III}}$  son radicales metilo y  $\text{R}^{\text{IV}}$ ,  $\text{R}^{\text{V}}$  son radicales 2-hidroxietil.

15 10.- UN PROCESO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE AMONIO CUATERNARIO POLIMERICO ANTI-MICROBIANO.

Todo conforme se describe en la Memoria que antecede y se reivindica.

20 Esta Memoria consta de treinta y dos hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 de Mayo de 1977

KEWANEE INDUSTRIES, INC.

P.A.



109