



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) N.º de publicación: **ES 2 075 805**

(21) Número de solicitud: 9302716

(51) Int. Cl.⁶: C07D 263/48

(12)

PATENTE DE INVENCION

B1

(22) Fecha de presentación: **30.12.93**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.95**

Fecha de concesión: **28.08.96**

(45) Fecha de anuncio de la concesión: **16.10.96**

(45) Fecha de publicación del folleto de patente:
16.10.96

(73) Titular/es: **Universidad de Murcia**
Av. Teniente Flomesta, s/n
Murcia, ES

(72) Inventor/es: **Guirado Moya, Antonio y**
Zapata Muñoz, Andrés

(74) Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

(54) Título: **Procedimiento para la obtención de iminoxazolinas N-N'-sustituidas.**

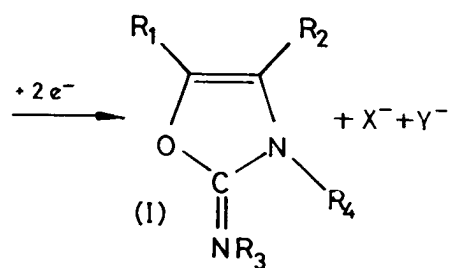
(57) Resumen:

Procedimiento para la obtención de iminoxazolinas N-N'-sustituidas.

De fórmula general (I), en donde R₁, R₂, R₃, y R₄, representa cualquier grupo orgánico. Se caracteriza porque comprende una reducción electroquímica de monoiminocetonas con dihaluros de imidoilo, sometiendo a un potencial eléctrico una célula electrolítica dotada al menos de ánodo y cátodo, en presencia de un sistema disolvente-electrolito, tal como dimetilformamida-perclorato de litio.

Ventajosamente la célula electrolítica está dividida en dos compartimentos, anódico y catódico, separados por una membrana porosa. El procedimiento también se caracteriza porque se pueden emplear como electrodos, carbón, grafito, cobre, paladio, acero inoxidable, plata, cromo, níquel, plomo, oro, aleaciones metálicas, mercurio y platino, y el potencial eléctrico puede ser aplicado respecto a un electrodo de referencia, tal como electrodos de Calomelanos saturados.

Los productos obtenidos presentan aplicaciones en síntesis orgánicas y obtención de composiciones con actividades terapéuticas.



Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

ES 2 075 805 B1

DESCRIPCION

Procedimiento para la obtención de iminoxazolinas N,N'-sustituidas.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de iminoxazolinas N,N'-sustituidas.

La utilidad de dichas iminoxazolinas N,N'-sustituidas es diversa, destacando entre otras, sus aplicaciones en síntesis de polímeros, obtención de composiciones con actividades terapéuticas.

Antecedentes de la invención

No se conocen antecedentes para la preparación de iminoxazolinas N,N'-sustituidas por métodos electroquímicos. La literatura química describe algunos procedimientos conocidos para la obtención de derivados nitrados de oxazolinas N,N'-sustituidos. De entre dicha literatura caben destacar las siguientes referencias de patentes:

* EP-A-90401019, LABORATOIRES SARGET, *Nuevas Amino-2-ariloximetil-5-oxazolinas y sus sales*.

* ES-A-8700853, ALBERT ROLLAND, S.A., *Procedimiento de obtención de 2-aminoxazolinas*.

* ES-A-8405777, SOCIETE CORTIAL, S.A., *Procedimiento de preparación de nuevas 2-amino, 5-amino-metil,2-oxazolinas*.

* ES-A-8200668, BEECHAM GROUP LIMITED, *Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de oxazolina y tiazolina*.

* ES-A-8200669, Ibidem, *Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos imínicos heterocíclicos*.

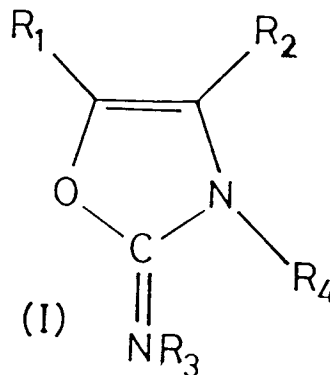
Las síntesis de las iminoxazolinas presenta ciertos inconvenientes, motivados principalmente por el empleo de reactivos químicos específicos. De entre dichos inconvenientes caben citar los siguientes:

- bajo rendimiento de la reacción, debido a posibles reacciones secundarias motivado por el empleo de reactivos poco selectivos.
- condiciones de reacción discontinuas que presentan condiciones no lineales (bruscas), que obligan a realizar instalaciones que permitan el control y regulación de las mismas.
- dificultad y aplicación de laboriosas y costosas operaciones de separación, purificación, etc., para obtención del producto purificado y separado de los respectivos reactivos presentes en la reacción.

Descripción de la invención

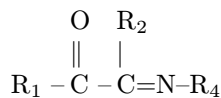
Para solventar entre otros, los inconvenientes descritos, se ha ideado el procedimiento para la obtención de iminoxazolinas N,N'-sustituidas.

Dichas iminoxazolinas N,N'-sustituidas, responden a la fórmula general (I):

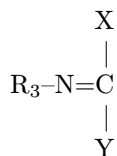


en donde R₁, R₂, R₃ y R₄, representan cualquier grupo orgánico.

El procedimiento se caracteriza porque comprende una reducción electroquímica de disoluciones de monoiminocetonas, de fórmula general (II) en presencia de dihaluros de imidoilo, de fórmula general (III):



(II)



(III)

en donde R₁, R₂, R₃ y R₄, representan a cualquier grupo orgánico, y X e Y iguales o diferentes, representan haluros.

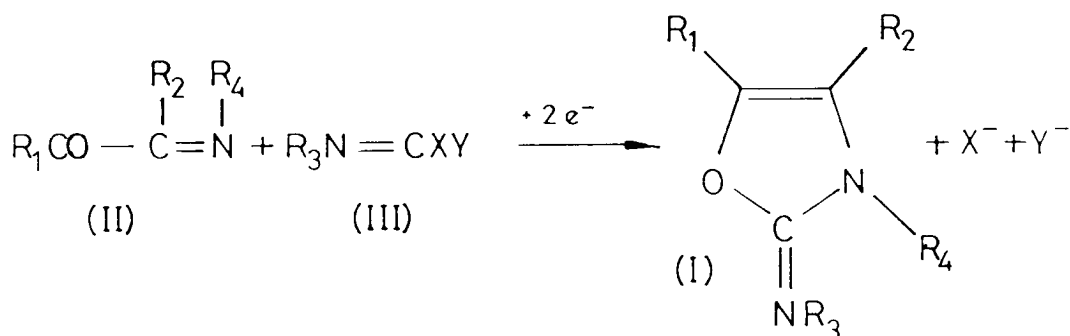
Las monoiminocetonas son productos asequibles en el mercado, cuyos procedimientos de preparación han sido excelentemente revisados y descritos, entre otras, en las siguientes referencias bibliográficas:

- Knoevenagel, E., *J. Fur. Prakt. Chemie*, 1914, 89, 1.
- Wheatley, W.B., Fitzgibbon, W.B., Cheney, W., *J. Org. Chem.*, 1953, 18, 1567.

Los dihaluros de imidoilo, y en especial el dicloruro de imidoilo son también productos asequibles en el mercado, cuyos procedimientos de preparación también han sido excelentemente revisados y descritos en las siguientes referencias bibliográficas:

- Kühle, E., Anders, B., Zumach, G., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1967, 6, 649.
- Kühle, E., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1962, 1, 647.

La reducción electroquímica de dicho procedimiento, comprende la reacción:



que se realiza sometiendo a un potencial eléctrico una célula electrolítica dotada al menos de un ánodo y un cátodo, en presencia de un sistema disolvente-electrólito adecuado.

Ventajosamente el dihaluro de imidoilo es el dicloruro de imidoilo, aunque el empleo de haluros distintos del cloro, dado que la reactividad electroquímica de los otros haluros es similar, responderá a distintos

criterios tales como asequibilidad y/o disponibilidad de los mismos, y no supondrán una disminución de las características del procedimiento objeto de la invención.

Preferentemente el sistema disolvente - electrólito empleado en dicho procedimiento es dimetilformamida - perclorato de litio respectivamente.

Según una realización preferida la célula electrolítica está dividida en dos compartimientos, anódico y catódico, separados por medio de una membrana porosa.

Como electrodos, se pueden emplear entre otros, carbón, grafito, cobre, paladio, acero inoxidable, plata, cromo, níquel, plomo, oro, así como aleaciones metálicas y preferentemente mercurio como cátodo y platino como ánodo.

Según otra realización preferida de dicho procedimiento, el potencial eléctrico puede ser aplicado respecto a un electrodo de referencia, tal como electrodos de Calomelanos saturados.

Las ventajas que presenta dicho procedimiento sobre otros métodos tradicionales son, entre otras, las siguientes:

- elevado rendimiento de obtención del producto.
- reacción fácilmente controlable y regulable,
- el empleo de disolventes y productos no agresivos respecto al entorno y fácilmente asequibles, así como la no presencia de reactivos que produzcan la aparición de reacciones secundarias que disminuyan el rendimiento del procedimiento.
- la posibilidad de reaprovechamiento de los disolventes y productos empleados en el procedimiento.
- las fáciles y sencillas operaciones de extracción y separación del producto final, que implica una mínima manipulación y menor exposición a situaciones de peligro durante la manipulación del mismo.
- la posibilidad de llevar a cabo el procedimiento en instalaciones de gran sencillez, dadas las condiciones de reacción de pronunciada suavidad, obviando el empleo de costosas instalaciones y dispositivos.

Descripción de realizaciones preferidas

A continuación se describen diferentes ejemplos que ilustran el procedimiento para la obtención de iminoxazolininas N,N'-sustituídas, objeto de la invención.

Según dichos ejemplos, la electrólisis se llevó a cabo bajo un potencial catódico constante, utilizando una célula cilíndrica con dos compartimientos separados por una membrana circular de vidrio poroso. Como cátodo se utilizó un lecho de mercurio de 5 cm de diámetro y como ánodo se empleó una lámina rectangular de platino con una superficie de 3·1,5 cm².

Las reacciones se efectuaron en sistema disolvente-electrólito de dimetilformamida-perclorato de litio 0,2 molar. Aproximadamente 50 mL y 20 mL de esta disolución se agregaron a los compartimientos catódico y anódico respectivamente. El católito se agitó magnéticamente y su temperatura se mantuvo en torno a los 18 °C por refrigeración externa. La electricidad consumida se ajustó alrededor de 2 F/mol de (II). En todos los ejemplos fueron electrolizados 5 mmol de (II), que se agregaron a la célula conjuntamente con 5 mmol de (III).

Tras este proceso, las iminoxazolininas N,N'-sustituídas (I) fueron aislados en alto grado de pureza, mediante la adición del católito sobre salmuera (200 mL) y filtración o extracción con éter etílico, el cual fue lavado con agua fría y secado con sulfato magnésico.

Los resultados obtenidos se reflejan en la siguiente tabla:

Preparación de iminoxazolinas N,N'-sustituidas

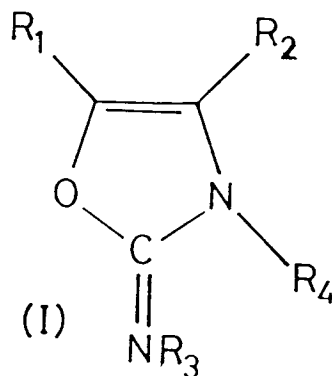
R ₁ , R ₂	R ₃	R ₄	Rto. (%)
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	70
C ₆ H ₅	2-Cl-4MeC ₆ H ₃	4-MeC ₆ H ₄	73
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	75
C ₆ H ₅	2-Cl-4MeC ₆ H ₃	C ₆ H ₅	60
C ₆ H ₅	2-Cl-4MeC ₆ H ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	74
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-MeC ₆ H ₄	80

Mediante dicho procedimiento electroquímico, se obtienen iminoxazolinas N,N'-sustituidas en alto rendimiento, en una disolución que adicionalmente el disolvente sólo contiene sales inorgánicas tales como cloruros y percloratos de litio, principalmente. En consecuencia, esta disolución puede ser utilizable directamente para un gran número de aplicaciones, mientras que si se desean los productos aislados, pueden recurrirse a una simple extracción con disolventes orgánicos para obtenerlos en estado de alta pureza.

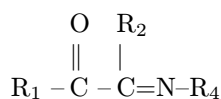
En la presente memoria se ha descrito una realización concreta de la invención, a título de ejemplo, aunque el procedimiento para la obtención de iminoxazolinas N,N'-sustituidas objeto de la presente invención es susceptible de numerosas modificaciones y variantes, accesibles al experto en la materia, que se deben considerar comprendidas en el ámbito del concepto inventivo y de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

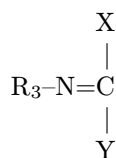
1. Procedimiento para la obtención de iminoxazolinas N,N'-sustituidas de fórmula general (I):



en donde R₁, R₂, R₃ y R₄, representan cualquier grupo orgánico, **caracterizado** por el hecho de que comprende una reducción electroquímica de disoluciones de monoiminocetonas, de fórmula general (II) en presencia de dihaluros de imidoilo, de fórmula general (III):



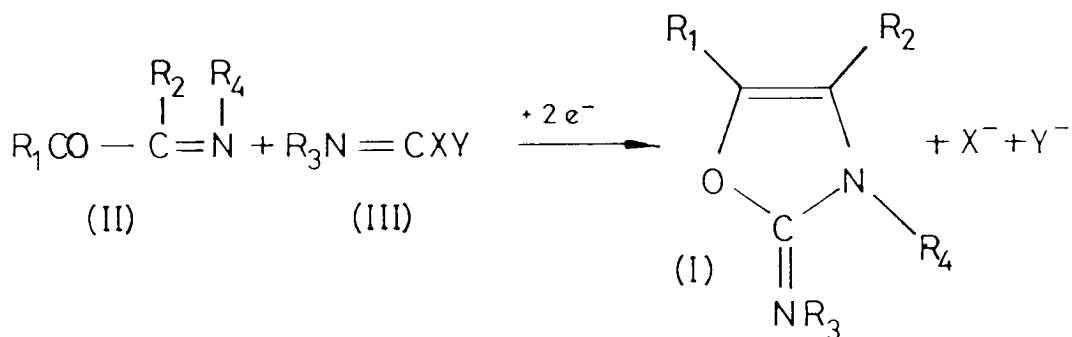
(II)



(III)

en donde R₁, R₂, R₃ y R₄, tienen el significado descrito anteriormente y X e Y, iguales o diferentes, representan haluros.

2. Procedimiento según la reivindicación anterior, **caracterizado** por el hecho de que la reducción electroquímica comprende la reacción:



cuya reacción se realiza sometiendo a un potencial eléctrico una célula electrolítica dotada al menos de un ánodo y un cátodo, en presencia de un sistema disolvente-electrolito adecuado.

5 3. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el dihaluro de imidoilo es preferentemente el dicloruro de imidoilo.

4. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el sistema disolvente-electrolito empleado es, preferentemente dimetilformamida-perclorato de litio respectivamente.

10 5. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que la célula electrolítica está dividida en dos compartimientos, anódico y catódico, separados por medio de una membrana porosa.

15 6. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que se pueden emplear como electrodos, carbón, grafito, cobre, paladio, acero inoxidable, plata, cromo, níquel, plomo, oro, así como aleaciones metálicas y preferentemente mercurio como cátodo y platino como ánodo.

20 7. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el potencial eléctrico puede ser aplicado respecto a un electrodo de referencia, tal como electrodos de Calomelanos saturados.

25

30

35

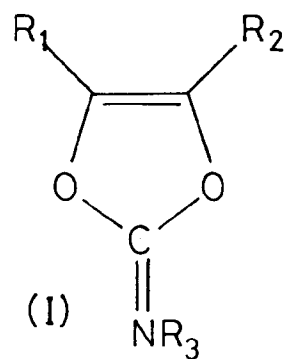
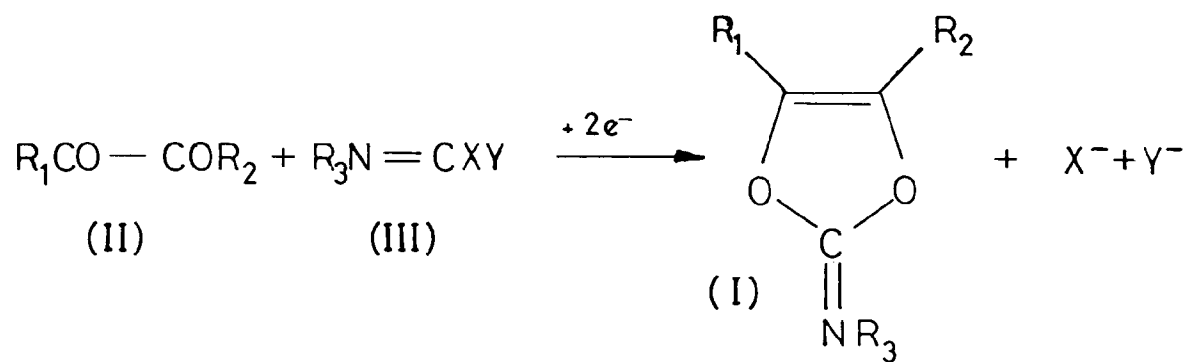
40

45

50

55

60





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 075 805
⑫ N.º solicitud: 9302716
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 30.12.93
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁶: C07D 263/48

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES-8200668-A (BEECHAM GROUP)	1
A	BASE DE DATOS WPIL, 74-64680V [37], Derwent Publications, London, GB & DD-A-107018 (MULLER), 12-07-74 * Resumen *	1
A	BASE DE DATOS WPIL, 73-63938U [43], Derwent Publications, London, GB & DD-A-99795 (MULLER, SCHUART) * Resumen *	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe

21.03.95

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/1