

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con la Ley de Patentes de Invención y su Reglamento y con-tenido en el número 8105303.

PATENTE DE INVENCION

(10) ES (11) (12) (13)	NUMERO 490.287	(10) A1
	FECHA DE PRESENTACION 2-4-80	

8105303

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 027,630	(32) FECHA 6-4-79	(33) PAIS Estados Unidos.
---	----------------------	------------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 241/20	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-AMINOPIRAZINAS.

(71) SOLICITANTE (ES)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street-Indianapolis, Indiana 46206. ESTADOS UNIDOS.

(72) INVENTOR (ES)

Charles Jackson Barnett; Thomas Lynn Emmick y Richard Charles Hoying, todos de nacionalidad estadounidense.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención proporciona un nuevo procedimiento
to para la preparación de compuestos de 2-aminopirazina subs-
tituidos, útiles como intermedios en la preparación de las -
benzoilpirazinilureas insecticidas, dadas a conocer y reivin-
5 dicadas en la Patente Belga Número 833288.

Uno de los procedimientos principales para sinte-
tizar los compuestos de pirazina es construyendo el sistema
anular de la pirazina a partir de componentes alifáticos y el
paso esencial en la mayoría de la síntesis de pirazina a par-
10 tir de componentes alifáticos es la formación de enlaces car-
bono-nitrógeno. Los productos de partida utilizados pueden
incluir los compuestos α, β -dicarbonílicos, los compuestos
 α -aminocarbonílicos, los α -aminonitrilos, y las α -halogeno-
cetonas.

15 En la técnica anterior, Sharp y Col, J. Chem. Soc
932 (1951), describen la condensación de los α -aminonitrilos
con oximinometilcetonas para rendir los 2-aminopirazin-1-óxi-
dos 3,5-disustituidos que después se calientan con hidrosul-
furo de sodio para reducir los óxidos a fin de rendir las 2-
20 aminopirazinas 3,5-disustituidas. Esta referencia da a cono-
cer que la eficiencia de la reacción general disminuye al
reemplazar los grupos alquilo con grupos arilo.

En otra referencia, Taylor y Col, J. Am. Chem. Soc
95, 6407-6412 (1973), describen la preparación de los 2-amino-
25 3-carbamoil-5-sustituido-pirazin-1-óxidos por condensación
de una α -aminocianoacetamida con una oximinocetona, por ejem-
plo, la oximinonoacetofenona o la oximinoacetona, en una solu-
ción de ácido acético glacial. Los productos se utilizan en
la síntesis de la pteridina.

30 Taylor y Col, J. Am. Chem. Soc, 90, 2424 (1968),

1 describen también la preparación del 2-amino-3-carbetoxi-5-
metilpirazin-2-óxido por condensación del α -aminocianacetato
de etilo con isonitrosoacetona (oximinoacetona) en ácido acé-
5 tico glacial. El producto se utiliza también en la síntesis
de las pteridinas.

Todavía otra referencia de la técnica anterior
es la Lang y Col, Tetrahedron Letters 3967-3970 (1974), que
da a conocer una síntesis de aminopirazinas por condensación
del tosilato del derivado de isonitroso del malononitrilo, o
10 del éster cianacético, con una enamina substituída, seguido
por reacción del producto de condensación con amoníaco para
rendir la 2-amino-3,5,6-trisubstituido-pirazina. Lang y Col
sostienen que estos productos poseen propiedades tuberculos-
táticas y diuréticas.

15 Asimismo, en la técnica anterior está Masaki y Col,
Bull. Chem. Soc. Japan, 36, 922 (1963), que dan a conocer la
reacción de las α -halo-oximas con aminas. El producto obteni-
do de esta manera se ciela reductivamente utilizando un cata-
lizador de níquel de Raney para rendir una piperazinona.

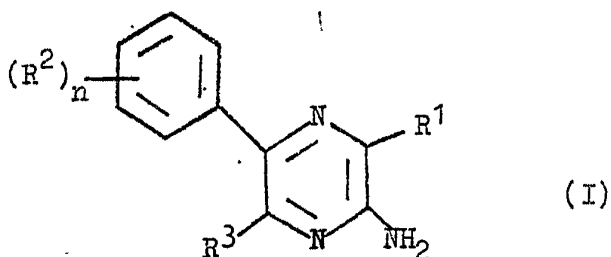
20 Se incluyen también en la técnica anterior dos
referencias de Masaki y Col, J. Org. Chem. 29, 3165 (1964),
y Masaki y Col, J. Org. Chem. 31, 4143 (1966), que dan a co-
nocer la reacción del ácido α -aminohidroxámico protegido con
una α -cloro-oxima, seguida por la separación de la oxima y
25 de los grupos O-bencilo, y por el tratamiento con amoníaco
para rendir compuestos del tipo del ácido aspergílico.

Otra referencia de la técnica anterior es la de
Masaki y Col, Bull. Chem. Soc. Japan, 39, 2745 (1966), que
da a conocer inter alia, que la reacción de la 1-cloro-2-oxi-
30 mino-3-butanona con aminoacetonitrilo rinde una mezcla de N-

1 (2-oximino-3-oxobutil)aminoacetonitrilo y N,N-bis(2-oximino-
3-oxobutil)aminoacetonitrilo. Estos compuestos se confirmaron
como los correspondientes amidoxima y benzoil-o p-nitrobenzo
5 zoil-derivados, respectivamente. Se ensayó el cierre del ani-
llo del N-(2-oximino-3-oxobutil)-aminoacetonitrilo por tra-
tamiento con ácido o por conversión del nitrilo en un imino-
éter, pero no se aisló el compuesto cíclico correspondiente.

Esta invención se refiere a un nuevo procedimien-
to para preparar 2-aminopirazinas substituídas por reacción
10 de una α -cloro- ó α -bromo-oxima con un amino-acetonitrilo,
en presencia de un agente aceptor de ácidos seguido por la
separación de los nuevos amino-acetonitrilo hidroximino-subst
tituidos intermedios y por la ciclación de los mismos con un
ácido.

15 Esta invención se refiere a un nuevo procedimien-
to para la preparación de 2-aminopirazinas de fórmula:

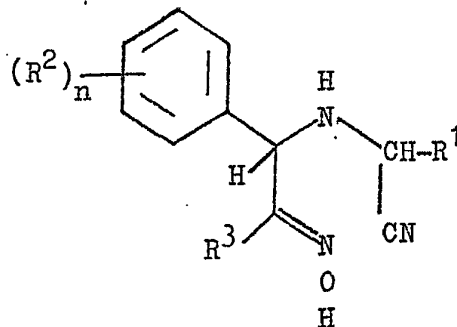


donde

25 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;
R² es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, o trifluormetilo;
n es 0, 1, ó 2, con la condición de que cuando n=2, so-
lamente pueda substituirse una posición orto; y
R³ es alquilo C₁-C₄, que consiste en hacer reaccionar
30 un aminoacetonitrilo hidroximino-substituido de la si-
guiente fórmula (II)

1

5



10

donde R^1 , R^2 , R^3 , y n tienen los mismos significados dados anteriormente; con un ácido seleccionado del grupo formado por ácido polifosfórico, ácido fosfórico del 85 % aproximadamente, y una mezcla de ácido fosfórico con pentóxido de fósforo.

15

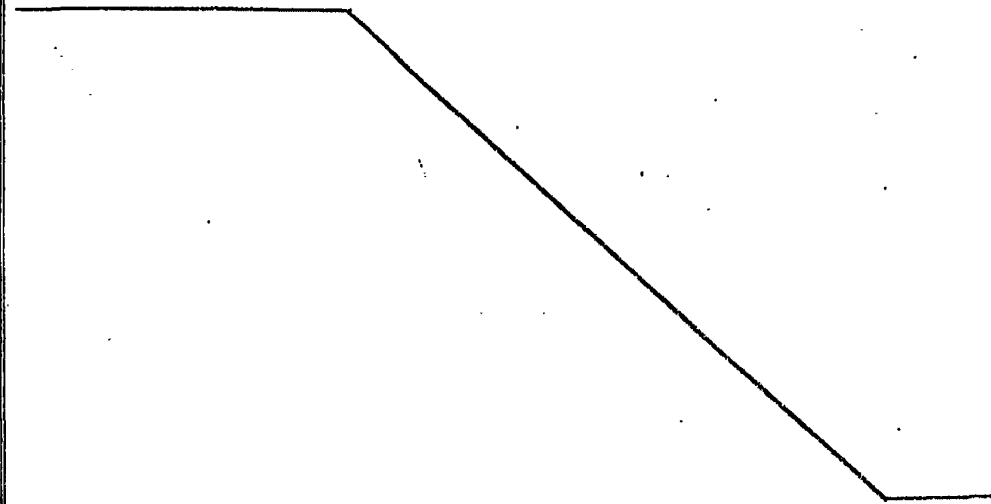
Los aminoacetonitrilos hidroxiimino-sustituídos de la fórmula (II), anterior se reivindican en la solicitud copendiente número , presentada en la misma fecha que la presente solicitud.

20

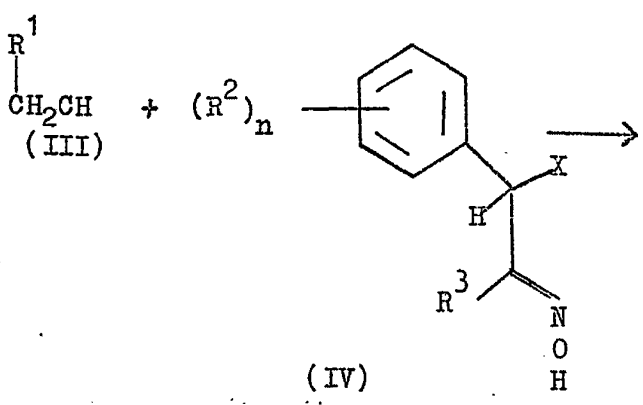
Los aminoacetonitrilos hidroxiimino-sustituídos de fórmula (II), se preparan haciendo reaccionar un aminoacetonitrilo (III) con una α -cloro-5 α -bromo-oxima (IV) según la siguiente secuencia de reacción:

25

30

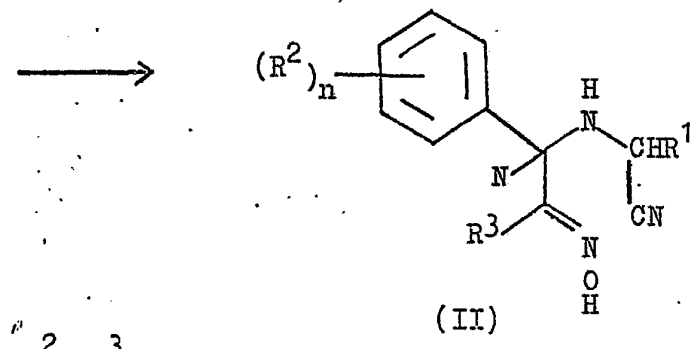


1



5

10



15

donde R^1 , R^2 , R^3 y n tienen los significados dados anteriormente y X es cloro o bromo.

20

En las fórmulas anteriores, el término alquilo, C_1-C_3 representa metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo.

Asimismo, en las fórmulas anteriores, el término alquilo C_1-C_4 representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, butilo terciario e isobutilo.

25

Halo representa bromo, cloro, fluor o yodo.

El nuevo procedimiento de esta invención se lleva a cabo en etapas.

30

Para preparar los aminoacetonitrilos hidroximiino-substituidos de fórmula (II), referido a continuación como etapa (A), se hace reaccionar una α -cloro- ó α -bromo-oxi-
 ma con un aminoacetonitrilo en un disolvente apropiado en -

1 presencia de un agente aceptor de ácidos, agente que neutra-
liza el haluro de hidrógeno formado durante la reacción. Se
prefiere utilizar en esta reacción los compuestos de α -cloro
-oxima; debido a la fácil disponibilidad comercial del clo-
5 ruro de nitrosilo utilizado en su preparación. Por lo tanto,
se emplearon solamente las α -cloro-oximas para ilustrar las
enseñanzas dadas a conocer en esta memoria. Sin embargo, pue-
de esperarse que las α -bromo-oximas reaccionen de las misma
manera que las α -cloro-oximas en la preparación de los ami-
10 noacetnitrilos hidroxiiimino-substituidos. Los disolventes
apropiados son los inertes frente a los reactivos y a las
condiciones de funcionamiento empleados en la reacción, e
incluyen cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano,
benceno y clorobencenc. El disolvente de elección se selec-
15 ciona del grupo formado por cloroformo y cloruro de metile-
no. Los agentes aceptores de ácidos apropiados incluyen el
propio aminoacetnitrilo así como aquellas bases no nucleó-
filas que son más básicas que el aminoacetnitrilo. Estas
bases incluyen bases de aminas terciarias tales como trieti-
20 lamina, trimetilamina, tributilamina y N-metilmorfolina, -
siendo el agente preferido la trietilamina.

Así, el aminoacetnitrilo, ya sea como base li-
bre o como una sal de adición de ácido, v. gr., la sal de
adición del ácido clorhídrico o una sal de adición de un -
25 ácido semejante, se suspende en un disolvente seleccionado
entre los enumerados anteriormente. Cuando el aminoacetni-
trilo se utiliza en forma de su sal de adición de ácido,
se añaden a la suspensión dos moles del agente aceptor de
ácidos, Un mol del agente aceptor de ácidos sirve para pre-
30 parar la base libre de aminoacetnitrilo y el segundo mol

1 del agente aceptor de ácidos sirve para neutralizar el ha-
luro de hidrógeno formado durante la reacción entre el amino
acetnitrilo y la α -cloro-oxima. A la mezcla de la base li-
bre de aminoacetnitrilo, disolvente y agente aceptor de áci-
5 dos enfriada a una temperatura comprendida entre aproximada-
mente -5°C y 25°C , se le añade con agitación una solución de
la α -cloro-oxima, en el mismo disolvente, a una velocidad
tal que haga el mantenimiento fácil de la temperatura de la
mezcla dentro de la escala de aproximadamente -5° a 25°C .
10 Al completarse la adición, la mezcla de reacción se deja ca-
lentar a temperatura ambiente con agitación continua durante
un período de aproximadamente 1 hora.

El producto de la etapa (A), el aminoacetnitrilo
hidroxiimino-sustituido, puede tratarse de numerosas ma-
15 neras diferentes para disponerlo a la ciclación con el ácido
seleccionado.

Así, el producto de la etapa (A) puede separarse
eliminando el disolvente a vacío, y el producto bruto, el
aminoacetnitrilo hidroxiimino-sustituido, puede utilizarse
20 tal y como está en la reacción de ciclación.

Alternativamente; el producto de la etapa (A)
que queda después de separar el disolvente se puede cristali-
zar de un disolvente apropiado, por ejemplo, una mezcla de
hexano y un hidrocarburo clorado. El producto cristalino se
25 utiliza luego en la reacción de ciclación.

En todavía otro procedimiento, el producto bruto
de la etapa (A) puede separarse de sus diversas impurezas
preparando una sal cristalina, por ejemplo, la sal de p-to-
luensulfonato del 1-aminoacetnitrilo hidroxiimino-sustitui-
do,
30

1 El procedimiento preferido para separar el aminoacetoni-
trilo hidroxiiimino-substituido se describe a conti-
nuación como etapa (B), y esta etapa (B) se efectúa de la
siguiente manera:

5 La mezcla de reacción procedente de la etapa
(A) se lava sucesivamente con porciones de agua y una solu-
ción acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica
se separa y se seca con el agente desecante apropiado o se
filtra a través de un lecho del agente desecante.

10 La solución seca del aminoacetoni-
trilo hidroxiiimino-substituido bruto se reduce hasta aproximadamente la mi-
tad de su volumen evaporando el disolvente. Se añade al vo-
lumen reducido de la solución con agitación, una cierta can-
15 tidad de un hidrocarburo seleccionado del grupo formado por
hexano, pentano, heptano y ciclohexano, en cantidad suficien-
te para restablecer el volumen original. La mezcla se agita
más o menos a temperatura ambiente durante lo cual el produc-
to cristaliza y se filtra. Este método de separación propor-
ciona el aminoacetoni-
20 trilo hidroxiiimino-substituido notable-
mente exento de las impurezas indeseables que pueden arras-
trarse de las etapas de preparación de la α -cloro-oxima y
proporciona un producto particularmente apropiado para la
ciclación con el ácido apropiado en la presente nueva prepa-
ración de los compuestos de 2-aminopirazina substituidos.

25 Es posible combinar la preparación de la α -clo-
ro-oxima con la etapa (A) del método nuevo anteriormente des-
crito para la preparación de las 2-aminopirazinas. Al hacer-
lo, la reacción entre el cloruro de nitrosilo y el estireno
substituido en presencia de cloruro de hidrógeno para rendir
30 la α -cloro-oxima se lleva a cabo en el mismo disolvente que

1 va a utilizarse en la preparación posterior del aminoacetonitrilo hidroxiiimino-sustituido, es decir, cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, benceno, o clorobenceno. La mezcla del producto de reacción se trata purgando el ex-
5 so de cloruro de nitrosilo y de cloruro de hidrógeno de la mezcla de reacción con nitrógeno, seguido por lavado con -
agua de la solución que contiene la α -cloro-oxima. La solución lavada de la α -cloro-oxima se utiliza después directamente en la reacción con el aminoacetonitrilo para preparar
10 el aminoacetonitrilo hidroxiiimino-sustituido.

Debe observarse que si el grupo fenilo de la α -cloro-oxima lleva un sustituyente halo o alquilo C_1-C_3 ($R^2 =$ halo o alquilo C_1-C_3) en la posición orto, el rendimiento del aminoacetonitrilo hidroxiiimino-sustituido posterior de fórmula (II), supra, puede ser apreciablemente menor debido a
15 factores estéricos.

En la etapa (C) de este método nuevo para preparar las 2-aminopirazinas sustituidas, el producto separado en la etapa (B), un aminoacetonitrilo hidroxiiimino-sustituido de Fórmula II, se añade lentamente con agitación a un volumen de un ácido apropiado seleccionado del grupo formado por ácido polifosfórico, ácido fosfórico del 85 % aproximadamente y una mezcla de ácido fosfórico con pentóxido de fósforo. La adición puede efectuarse a temperatura ambiente o, si
20 se desea, el ácido seleccionado para utilizarse en la reacción de ciclación puede calentarse en cierta medida en caso de que parezca que este calentamiento facilita la mezcla de los reactivos.

El ácido preferido para efectuar la ciclación de
30 los aminoacetonitrilos hidroxiiimino-sustituidos es un ácido

1 que contiene fósforo. El ácido que contiene fósforo que va
a utilizarse en la etapa de ciclación nueva se selecciona
del grupo de ácidos formado por el ácido polifosfórico (o
PPA) que puede obtenerse comercialmente (conocido también
5 como ácido fosfórico al 115 %), el ácido fosfórico aproxima-
damente 85 % y una mezcla de ácido fosfórico y pentóxido de
fósforo.

Como es bien sabido por las personas expertas
en la técnica, el ácido polifosfórico comercialmente asequi-
10 ble contiene pentóxido de fósforo de forma polimerizada. Pa-
ra discusión del ácido polifosfórico, véase de F. Uhlig y H.
R. Snyder, "Acido polifosfórico como Reactivo en la Química
Orgánica", Advances In Organic Chemistry Vol. I., página 35
(Interscience Publishers, Nueva York, 1960). También en ade-
15 lante para su utilización en la reacción de la ciclación una
mezcla, preparada cuando sea necesario, de pentóxido de fós-
foro y ácido ortofosfórico con una relación de pentóxido de
fósforo a ácido ortofosfórico semejante a la del ácido poli-
fosfórico comercialmente asequible que funcionará satisfacto-
20 riamente para efectuar la ciclación deseada. Esta mezcla de-
seablemente contiene por lo menos una cantidad suficiente de
pentóxido de fósforo para reaccionar completamente con el
agua producida en la reacción de ciclación. El ácido de elec-
ción para utilizarse en la etapa de ciclación nueva es el -
25 ácido polifosfórico comercialmente asequible basándose la pre-
ferencia en razones de conveniencia para obtener el ácido.

La reacción de ciclación tiene lugar en cierto
grado en condiciones en las que se emplea como disolvente un
ácido fuerte tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o p-to-
30 luensulfónico o en las que se utiliza una mezcla de ácido

1 metanosulfónico y pentóxido de fósforo como agente ciclante pero los rendimientos son deficientes.

5 El tiempo para que la reacción de ciclación se complete depende esencialmente de la temperatura. Por lo tanto, el calentamiento de la mezcla de reacción a una temperatura más elevada producirá la ciclación más rápidamente pero los períodos más prolongados de calentamiento no aumentarán el rendimiento. Se prefiere un calentamiento a una temperatura mayor de 50°C puesto que este calentamiento hace que el ácido polifosfórico sea más fácil de agitar lo que hace posible un mezclado más conveniente y completo del aminoacetoni-
10 trilo hidroximino-sustituido con el ácido polifosfórico. El tiempo preferido varía desde aproximadamente media hora hasta 4 horas.

15 Al efectuar la adición, el aminoacetoni-
trilo hidroximino-sustituido se añade en porciones con agitación sobre ácido polifosfórico (PPA) a temperatura ambiente, o una temperatura algo mayor, dejándose un cierto período de tiempo para que cese la reacción exotérmica que ocurre. Aún
20 cuando no es específicamente necesario, el precalentamiento calienta al PPA lo suficientemente para permitir la agitación y mezclado eficientes del aminoacetoni-
trilo hidroximino-sustituido y el PPA. El control de la reacción exotérmica es ayudado por la edición en porciones del aminoacetoni-
25 trilo hidroximino-sustituido y también por tener precalentando el PPA hasta una temperatura de aproximadamente 80° a 85°C. La adición en porciones del aminoacetoni-
trilo hidroximino-sustituido al PPA precalentado permite que la reacción de ciclación prosiga a una velocidad tal que la temperatura
30 de la mezcla de reacción se mantenga fácilmente a aproxima-

1 damente 80° -85°C debido al calor producido por la reacción.

La cantidad de PPA requerida para la reacción de
ciclación depende de la cantidad del aminoacetonitrilo hi-
droxiimino-substituido usado en la reacción. Esta relación
5 puede expresarse como una relación de PPA: aminoacetonitrilo
hidroxiimino-substituido que puede variar entre aproxima-
damente 5:1 hasta 15:1 en peso, adecuadamente entre aproxima-
damente 5:1 y 10:1 en peso. Aún cuando una cantidad mayor de
PPA en la reacción facilita la agitación, no afecta al meca-
10 nismo de reacción y ni al rendimiento del producto deseado,
pero hace que el tratamiento de la reacción sea menos fácil
puesto que habrá mayor cantidad de PPA que deberá neutrali-
zarse durante el tratamiento. La viscosidad de la mezcla de
reacción es inversamente proporcional a la temperatura y la
15 concentración del aminoacetonitrilo hidroxiimino-substituido
en la PPA y la elección de la relación, en la práctica, se
efectuará teniendo en cuenta la capacidad del equipo de reac-
ción para mezclar y agitar las mezclas viscosas.

Después de haber añadido todo el aminoacetonitri-
20 lo hidroxiimino-substituido, el calentamiento y agitación de
la mezcla se continúan a una temperatura y durante un período
de tiempo suficientes para completar la reacción de ciclación
a fin de formar la 2-aminopirazina substituida. Así, después
de haberse completado la adición, el calentamiento y la agi-
25 tación se continúan durante aproximadamente 1/2 hora hasta 2
horas, adecuadamente durante aproximadamente 1 hora a una
temperatura de reacción apropiada. La temperatura de reacción
puede variar hasta cierto punto adecuadamente dentro de la
escala de aproximadamente 50° a 140°C, de preferencia entre
30 aproximadamente 80° y 120°C y de manera óptima entre aproxi-

1 madamente 80° y 95°C.

La mezcla de reacción, por lo general, se trata vertiéndose sobre en agua de preferencia ligeramente alcalinizada por ejemplo con amoníaco, agitando el agua continuamente durante la adición de la mezcla de reacción. Alternativamente, el agua puede verterse cuidadosamente sobre el recipiente de reacción con agitación y enfriamiento. El pH de la mezcla acuosa así obtenida se ajusta a un valor de aproximadamente 8 a 9 añadiendo base a la mezcla. Las bases apropiadas para este objeto incluyen hidróxido de amonio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio. La mezcla acuosa alcalina se agita luego durante un período de tiempo y se filtra para separar la 2-aminopirazina substituida deseada como un sólido. En el laboratorio, un período de 4 horas de agitación antes de la filtración es un período de tiempo suficiente para producir buenos resultados. La alta concentración de la sal de fosfato en la mezcla parece ser que tiene un efecto salino y ayuda a la precipitación del producto deseado en la mezcla.

20 Aún cuando el aislamiento de la 2-aminopirazina substituida por filtración de una mezcla acuosa alcalina se ha descrito en lo que antecede, el producto deseado puede también aislarse por otros métodos conocidos por las personas expertas en la técnica tal como la extracción con disolvente. Las condiciones específicas para el aislamiento del producto por filtración o por extracción con disolvente se regularán en la práctica dependiendo de las propiedades físicas de la 2-amino-pirazina substituida específica.

30 La preparación de las α -cloro-oximas utilizadas como productos de partida para preparar los aminoacetonitri-

1 Los hidroxiimino-substituidos es conocida en la técnica y
puede describirse de la siguiente manera. Un derivado de es-
tireno por ejemplo *o*-metilestireno, se disuelve en un disol-
5 viente inerte tal como cloruro de metileno o cloroformo, la
solución se enfría a una temperatura de aproximadamente 0° a
-5° C y la solución se satura con cloruro de hidrógeno anhí-
dro. El flujo del cloruro de hidrógeno anhidro se continúa
después mientras que se añade a la solución cloruro de nitro
10 silo. La agitación e introducción del cloruro de hidrógeno
anhídrico se continúan mientras que la mezcla de reacción se
deja calentar a temperatura ambiente durante un período de -
aproximadamente media hora. Después se purga la mezcla de
reacción con nitrógeno durante aproximadamente media hora
15 para separar el exceso de cloruro de hidrógeno y de cloruro
de nitrosilo. La mezcla de reacción se lava sucesivamente
con agua y con una solución acuosa de cloruro de sodio y se
seca con el agente desecante apropiado por ejemplo sulfato
de sodio anhidro. El agente desecante, se filtra y el filtra-
do se concentra a vacío para rendir un aceite que es la *o*-cloro-
20 ro-oxima bruta. Puesto que las *o*-cloro-oximas son térmicamen-
te inestables, se evita un calentamiento excesivo durante el
tratamiento. El aceite se recoge con hexano y el producto
cristalino que se forma se filtra. En la presente ilustración,
el producto se identifica como la oxima de la 1-cloro-1-fe-
25 nil-2-propanona, con un punto de fusión de aproximadamente
90° a 92° C. Las otras *o*-cloro-oximas que se utilizan en la
presente se preparan mediante el mismo procedimiento general.
El mismo procedimiento general, pero utilizando bromuro de
nitrosilo y bromuro de hidrógeno, puede emplearse supuesta-
30 mente para preparar las *o*-cloro-oximas correspondientes.

1 Es también posible comenzar con un estireno apropiadamente substituido y continuar con el aminoacetonitrilo hidroxiimino substituido sin aislamiento de o cristalización de la O -cloro-oxima intermedia. Por lo tanto, la preparación de la O -cloro-oxima se efectúa como se ha descrito anteriormente, utilizando el disolvente de elección para la preparación del aminoacetonitrilo hidroxiimino-substituido. Al completarse la reacción entre el estireno substituido y el cloruro de nitrosilo para rendir la O -cloro-oxima, la solución que contiene la O -cloro-oxima bruta se lava con agua y la capa orgánica que contiene la O -cloro-oxima bruta se utiliza directamente y se añade a la mezcla del aminoacetonitrilo (ya sea como base libre o como sal de adición de ácido, v. gr., la sal hidrócloruro), del agente aceptor de ácido y del disolvente, siendo el disolvente igual al empleado para la preparación de la O -cloro-oxima. La reacción se continua durante el período de tiempo necesario para conseguir la formación casi completa del l-aminoacetonitrilo hidroxiimino substituido. El producto se aísla de la misma manera que se ha descrito anteriormente.

20 Con la excepción de tres compuestos, los compuestos de estireno utilizados en la presente para preparar las O -cloro-oximas son ya conocidos y sus preparaciones han sido publicadas en la técnica anterior. Los compuestos no conocidos anteriormente se sintetizan siguiendo los procedimientos publicados bien conocidos. Así, el 2-bromobenzaldehído se hace reaccionar con un reactivo de Grignard, el bromuro de etilmagnesio en éter anhidro para rendir el l-(2-bromofenil)propanol. Este derivado de propanol, luego, se deshidrata sometiénolo a reflujo en tolueno en presencia de un cata-

1 lizador, ácido p-toluensulfónico, para rendir el 1-bromo-2-
(1-propenil)benceno deseado. Otro estireno sustituido ante-
riormente desconocido, a saber, el 1,2-dicloro-4-(1-propenil)
benceno se prepara mediante el mismo procedimiento general
5 a partir del 3,4-diclorobenzaldehído y el bromuro de etilmag-
nesio seguido por deshidratación del propanol sustituido
intermedio.

10 El tercer compuesto de estireno no conocido an-
teriormente es el 1-etil-4-(1-propenil)benceno, y éste tam-
bién se prepara mediante procedimientos que aparecen en la
literatura. Así, la condensación de etilbenceno con cloruro
de propionilo en presencia del cloruro de aluminio en una
reacción del Friedel-Crafts rinde la 4-etilpropiofenona como
15 cida. Esta cetona se reduce fácilmente utilizando borohidru-
ro de sodio para rendir el 1-(4-etilfenil)propanol que se
deshidrata calentándose con bisulfato de potasio para rendir
el 1-etil-4-(1-propenil)benceno deseado.

20 Las siguientes son descripciones de la prepara-
ción de los tres estirenos sustituidos nuevos y de varias
α-cloro-oximas intermedias utilizables en el nuevo método
de esta invención.

PREPARACION 1

1-Bromo-2-(1-propenil)benceno

Este compuesto se preparó en etapas.

25 ETAPA 1

Una solución de 34,46 g (0,186 moles) de 2-bromo-
benzaldehído en 93 ml de éter dietílico anhidro se añadió.
durante un período de 15 minutos a una mezcla de 75,6 ml de
una solución de bromuro de etilmagnesio 2,71M en 186 ml de
30 éter anhidro mantenida a una temperatura de aproximadamente

1 15°C. La mezcla de reacción se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente después de lo cual se enfrió mientras que se añadían 32 ml de una solución de cloruro de amonio acuosa al 25 %. El éter se decantó del residuo sólido,
5 o el residuo se lavó con éter y las aguas de lavado se añadieron a la capa de éter original. Las capas de éter combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se filtró y la solución etérea se concentró para rendir un aceite de color amarillo claro que pesó 32,21
10 g. El aceite se identificó mediante su espectro de resonancia magnética nuclear como 1-(2-bromofenil)propanol.

ETAPA 2

Una mezcla de 25 g (0,116 moles) de 1-(2-bromofenil)propanol (preparado en la etapa 1), 80 ml de tolueno
15 y 1,0 g de ácido p-toluensulfónico se sometió a reflujo con un separador de agua Dean-Stark durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego, se agitó durante aproximadamente 15 minutos con 20 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio de concentración 5N y la capa
20 acuosa se separó y se descartó. La capa orgánica se lavó con 3 porciones de agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El agente desecante se filtró y el filtrado se concentró para rendir el producto bruto que pesó 20,65 g. Una porción, que pesaba 19,5 g, se destiló para rendir un producto que
25 tenía un punto de ebullición de aproximadamente 82° a 85°C /3-4 mm, y se identificó mediante un espectro de resonancia magnética nuclear como 1-bromo-2-(1-propenil)-benceno.

Siguiendo los mismos procedimientos generales y usando los productos de partida apropiados, se preparó el siguiente compuesto y se identificó.
30

1

PREPARACION 2

1,2-dicloro-4-(1-propenil)benceno.

ETAPA 1

5

1-(3,4-diclorofenil)propanol, como un líquido de color amarillo oscuro que pesaba 40,02 g, a partir de 36,0 g (0,20 moles) de 3,4-diclorobenzaldehído y 77,6 ml de una solución de 2,71M de bromuro etilmagnesio.

ETAPA 2

10

1,2-dicloro-4-(1-propenil)benceno, como un líquido de color ámbar oscuro, que pesaba 29,61 g, a partir de 40,02 g (0,195 moles) de 1-(3,4-diclorofenil)propanol, 100 ml de tolueno y 1,0 g de ácido p-toluensulfónico. Se identificó mediante su espectro de resonancia magnética nuclear.

PREPARACION 3

15

1-etil-4-(1-propenil)benceno

Este compuesto se preparó por etapas.

ETAPA 1

20

A una solución de 19 g (0,117 moles) de 4-etil-propiofenona [que se preparó mediante el procedimiento de Kindler y Li, Ber. 74, 321 (1941)] se añadió gota a gota una solución de 1,76 g de hidróxido de sodio y 1,4 g de borohidruro de sodio en 17,6 ml de agua. A medida que se efectuaba la adición, ocurrió una reacción exotérmica y la temperatura se elevó hasta aproximadamente 35°C y luego, a medida que continuaba la adición, hasta aproximadamente 75°C después de lo cual la temperatura de reacción disminuyó hasta más o menos la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Luego se agitó y se calentó a una temperatura de aproximadamente 70° a 75°C durante aproximadamente dos horas, después de lo

30

1 cual, el calentamiento y la agitación se continuaron durante
la noche a esta temperatura. La mezcla de reacción se dejó
enfriar. Se añadió una solución de 0,6 g de hidróxido de so-
5 dio y 0,47 g de borohidruro de sodio en 6 ml de agua y la
mezcla de reacción de nuevo se calentó y se agitó a una tem-
peratura de aproximadamente 70° a 75°C durante la noche.

La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con
agua y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extra-
10 jo con tres porciones de éter, después de los cual se descar-
tó la capa acuosa. Los extractos etéreos se combinaron con
la capa orgánica original y se lavaron sucesivamente con -
agua, con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, con
una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego
se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

15 El agente desecante se filtró, el disolvente se
evaporó a vacío y el aceite residual se destiló para rendir
un producto que tenía un punto de ebullición de aproximada-
mente 173° a 176°C/100 mm. El producto se identificó median-
te un espectro de resonancia magnética nuclear como 1-(4-
20 etilfenil)propanol.

ETAPA 2

En un matraz de fondo redondo de tres bocas con
una capacidad de 50 ml, equipado con un embudo de adición
sin sistema de igualación de presión, una camisa, una cabe-
25 za de destilación variable y una barra de agitación magnéti-
ca, se colocaron 15 g (0,11 moles) de bisulfato de potasio
cristalino. La presión en el matraz se redujo hasta aproxi-
madamente 90 mm y, mientras que se agitaba magnéticamente el
bisulfato de potasio, el matraz y su contenido se calentaron
30 en un baño de aceite a una temperatura de aproximadamente

1 220° a 230°C y se añadieron gota a gota 60 g (0,365 moles)
de 1-(4-etilfenil)propanol al bisulfato de potasio en el ma-
traz. Durante la adición, cierta cantidad de un producto que
tenía un punto de ebullición de aproximadamente 125° a 135°C
5 /90 mm destiló de la mezcla de reacción del matraz. Después
de completarse la adición, se continuó la destilación a pre-
sión reducida de 90 mm hasta que cesó la destilación. Luego
se redujo la presión hasta 50 mm y la destilación se conti-
nuó a esta presión hasta que cesó de nuevo. Se añadió éter
10 al producto destilado, la capa acuosa se separó y se descar-
tó y la capa etérea se secó sobre sulfato de magnesio anhi-
dro. El agente desecante se filtró y el éter se separó a va-
cío para dar 48,3 g de un aceite cristalino. El aceite se
identificó mediante un espectro de resonancia magnética nu-
clear como 1-etil-4-(1-propenil)benceno.

PREPARACION 4

Oxima de la 1-cloro-1-fenil-2-propanona

Una solución de 34,65 g (0,294 moles) de β -metil-
estireno en 300 ml de cloroformo se agitó y se enfrió a una
20 temperatura de aproximadamente 0° a -3°C y, mientras que se
mantenía esta temperatura, la solución se saturó con cloruro
de hidrógeno anhidro. A la solución se añadieron 20,2 g
(0,307 moles) de cloruro de nitrosilo con un flujo simultá-
neo de cloruro de hidrógeno anhidro suficiente para dar reac-
25 ción ácida a la salida del matraz de reacción. La adición de
cloruro de nitrosilo requirió aproximadamente 50 minutos. La
mezcla de reacción se agitó y se calentó a temperatura am-
biente durante un período de aproximadamente 30 minutos con
un flujo continuo de cloruro de hidrógeno anhidro a razón de
30 aproximadamente 60 ml por minuto.

1 Al final de este período de tiempo, el exceso de
gas se purgó del sistema usando nitrógeno seco, efectuándose
la operación de purga durante aproximadamente 30 minutos. La
mezcla de reacción se lavó dos veces con porciones de agua
5 de 150 ml seguido por un lavado con una solución acuosa de
cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de
sodio anhidro durante aproximadamente 10 minutos y el agente
desecante se filtró. El producto filtrado se concentró a pre-
sión reducida para rendir un aceite que se agitó mientras
10 que se añadían 50 ml de hexano. Se formaron cristales rápida-
mente mientras que la mezcla se agitaba a temperatura ambien-
te durante aproximadamente 30 minutos. Después de dejarse
reposar en un refrigerador durante el fin de semana, la mez-
cla fría de nuevo se agitó durante aproximadamente 15 minu-
15 tos, se filtró y el sólido se lavó en el filtro con 50 ml de
hexano frío. Se obtuvieron 38,12 g (rendimiento del 70,7 %)
de un producto que tenía un punto de fusión de aproximadamen-
te 90° a 92°C y que se identificó como la oxima de la 1-clo-
ro-1-fenil-2-propanona.

20 Análisis calculado para $C_9H_{10}ClNO$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	58,87	59,03
H	5,49	5,20
N	7,63	7,69
25 Cl	19,31	19,30

Siguiendo el procedimiento general de la prepa-
ración 4, se prepararon otras α -cloro-oximas y se identifica-
ron de la siguiente manera.

PREPARACION 5

30 La oxima de la 1-(2-bromofenil)-1-cloro-2-propa-

1 nona como un aceite que pesaba 8,97 g, a partir de 8,2 g
(0,042 moles) de 1-bromo-2-(1-propenil)benceno y 3,0 g de
(0,046 moles) de cloruro de nitrosilo. Una muestra análi-
tica recristalizada de benceno/hexano tenía un punto de fusión
5 de aproximadamente 121° a 122,5°C.

Análisis calculado para $C_9H_9BrClNO$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	41,18	40,97
H	3,46	3,23
10 Br	30,44	30,63
Cl	13,50	13,26
N	5,34	5,37

PREPARACION 6

15 Oxima de la 1-(3-bromofenil)-1-cloro-2-propano-
na, como un aceite, que pesaba 16,47 g, a partir de 12,5 g
(0,063 moles) de 1-bromo-3-(1-propenil)benceno y 4,36 g
(0,066 moles) de cloruro de nitrosilo. El producto se iden-
tificó mediante su espectro de resonancia magnética nuclear.

PREPARACION 7

20 Oxima de la 1-(4-bromofenil)-1-cloro-2-propano-
na, con un punto de fusión de aproximadamente 99° a 100°C,
que pesaba 157,7 g a partir de 232,6 g (pureza del 86 %)
(1,01 moles) de 1-bromo-4-(1-propenil)benceno y 66,5 g
(1,01 moles) de cloruro de nitrosilo.

25

Análisis calculado para $C_9H_9BrClNO$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	41,18	41,01
H	3,46	3,43
30 Br	30,44	30,56

1

Continuación

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
Cl	13,50	13,65
N	5,34	5,20

5

PREPARACION 8

Oxima de la 1-(4-bromofenil)-1-cloro-2-butanona, que pesaba 5,27 g a partir de 12,5 g (0,059 moles) de 1-bromo-4-(1-butenil)benceno y 3,88 g (0,059 moles) de cloruro de nitrosilo. La muestra analítica tenía un punto de fusión de aproximadamente 98° a 99°C.

10

Análisis calculado para $C_{10}H_{11}BrClNO$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	43,43	43,63
H	4,01	3,97
Br	28,89	28,77
Cl	12,82	12,76
N	5,06	4,98

15

20

PREPARACION 9

Oxima de la 1-(2,4-dimetilfenil)-1-cloro-2-propanona con un punto de fusión de aproximadamente 104° a 106°C, y que pesaba 4,79 g, a partir de 6,0 g (0,04 moles) de 2,4-dimetil-1-propenilbenceno y 2,96 g (0,045 moles) de cloruro de nitrosilo. Se identificó mediante un espectro de resonancia magnética nuclear.

25

PREPARACION 10

Oxima de la 1-cloro-1-(3-trifluorometilfenil)-2-propanona, como un aceite de color verde que pesaba 18,87 g a partir de 15 g (0,0806 moles) de 1-trifluorometil-3-(1-pro-

30

1 penil)benceno y 9,24 g (0,14 moles) de cloruro de nitrosilo. Se identificó mediante su espectro de resonancia magnética nuclear.

PREPARACION 11

5 Oxima de 1-cloro-1-(4-clorofenil)-2-propanona, con un punto de fusión de aproximadamente 80° a 81°C y que pesaba 9,09 g a partir de 15,25 g (0,1 mol) de 1-cloro-4-(1-propenil)benceno y 6,88 g (0,10 moles) de cloruro de nitrosilo. Se identificó mediante sus espectros de resonancia magnética nuclear e infrarrojo.

PREPARACION 12

10 Oxima de la 1-(3,4-diclorofenil)-1-cloro-2-propanona, como un aceite, que pesaba 21,1 g a partir de 18,7 g (0,10 moles) de 1,2-dicloro-4-(1-propenil)benceno y 6,88 g (0,10 moles) de cloruro de nitrosilo. El producto se identificó mediante su espectro de resonancia magnética nuclear.

PREPARACION 13

15 Oxima de la 1-(4-etilfenil)-1-cloro-2-propanona con un punto de fusión de aproximadamente 39° a 40°C y que pesaba 21 g, a partir de 22 g (0,15 moles) de 1-etil-4-(1-propenil)benceno y 9,9 g (0,15 moles) de cloruro de nitrosilo. El producto se identificó mediante su espectro de resonancia magnética nuclear.

20 La siguiente preparación ilustra la síntesis de un aminoacetonitrilo hidroximino-sustituido a partir de un estireno sustituido y continúa con la α -cloro-oxima resultante sin separación ni purificación de esa α -cloro-oxima intermedia, pero manteniendo la oxima en solución y añadiendo la solución a una mezcla de un aminoacetonitrilo (o una sal de adición de ácido del aminoacetonitrilo), un agente aceptor

25

30

1 de ácido y un disolvente apropiado todo ello tal y como se ha descrito en lo que antecede.

PREPARACION 14

5 [1-(4-bromofenil)-2-(hidroxiimino)propil] amino]
acetonitrilo.

10 Una solución de 27,7 kg de 1-bromo-4-(1-propenil)benceno (pureza del 90 %) en 110 l de cloruro de metileno se enfrió a una temperatura de aproximadamente 0°C, y se saturó con cloruro de hidrógeno. Se hizo burbujear a través
15 la mezcla cloruro de nitrosilo (8,74 kg) a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo a menos de aproximadamente 10°C. La adición de cloruro de hidrógeno se continuó simultáneamente con la adición de cloruro de nitrosilo a una velocidad tal que se mantuvo la mezcla saturada con cloruro
20 de hidrógeno. Cuando se completó la adición de cloruro de nitrosilo, la mezcla se agitó durante 15 minutos más bajo saturación de cloruro de hidrógeno y luego se purgó con nitrógeno para separar el exceso de cloruro de nitrosilo y de cloruro de hidrógeno. La mezcla se lavó con tres porciones
25 de 60 l de agua y las capas se separaron. La capa de cloruro de metileno que contenía el producto de α -cloro-oxima se hizo gotear lentamente hacia un segundo recipiente de reacción que contenía una mezcla de 11,6 kg de hidrocloruro de aminoacetonitrilo, 25,2 kg de trietilamina y 120 l de cloruro de metileno enfriado a una temperatura de aproximadamente
30 10°C de manera que la temperatura de reacción se mantuvo a menos de 20°C. La mezcla se dejó calentar a una temperatura de aproximadamente 25°C durante un período de aproximadamente 2 horas y luego se lavó con tres porciones de 60 l de agua. La capa de cloruro de metileno se concentró cuidadosa-

1 mente a vacío hasta un volumen de aproximadamente 100 l. La
temperatura de la solución se ajustó hasta aproximadamente
40°C y se añadieron con agitación 100 l de hexano calenta-
do a una temperatura de aproximadamente 40°C. El producto
5 cristalizó a medida que la mezcla se enfriaba lentamente
y se agitaba a temperatura ambiente durante la noche. La
mezcla se enfrió brevemente a una temperatura de aproxima-
damente 0° a 5°C y luego se filtró y los cristales se lavaron
con hexano. Se obtuvieron 18,7 kg de $\text{[1-(4-bromofenil)-}$
10 $\text{2-(hidroxiimino)propil]amino}$ acetonitrilo con un punto
de fusión de aproximadamente 108° a 110°C. El rendimiento
se calculó aproximadamente del 52,5 % de la cantidad teóri-
ca basándose en el peso del 1-bromo-4-(1-propenil)benceno
utilizado. La pureza del producto se calculó aproximadamen-
15 te del 98 % por cromatografía de gases.

El nuevo procedimiento de esta invención se de-
muestra ampliamente mediante los siguientes ejemplos de -
funcionamiento, pero la invención no debe considerarse limi-
tada por los mismos.

20

EJEMPLO 1

2-amino-6-metil-5-fenilpirazina.

La síntesis de esta 2-amino-pirazina substituida
se lleva a cabo en etapas.

ETAPA A

25

30

A una suspensión de 11,56 g (0,125 moles) de hi-
drocloruro de aminoacetonitrilo en 90 ml de cloroformo, que
se agitó en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a una tempe-
ratura de aproximadamente 0°C con un baño de hielo, se aña-
dieron 22,73 g (0,225 moles) de trietilamina. Mientras que
la temperatura se mantenía más o menos a 0°C, se añadió a

1 la mezcla resultante una solución de 18,35 g (0,10 moles) de
la oxima de la 1-cloro-1-fenil-2-propanona en 85 ml de cloro-
formo durante un período de aproximadamente 2 horas. La mez-
cla de reacción luego se dejó calentar a temperatura ambiente
5 durante un período de aproximadamente 1 hora.

ETAPA B

La mezcla de reacción se lavó dos veces con por-
ciones de 100 ml de agua y una porción de 100 ml de salmuera
saturada y se secó por filtración sobre un lecho de sulfato
10 de sodio anhidro. El filtrado se redujo hasta aproximadamen-
te la mitad de su volumen concentrándose a presión reducida
y se añadió al mismo una cantidad suficiente de hexano para
restablecer el volumen original. La mezcla resultante se -
agitó más o menos a temperatura ambiente, permitiendo que
15 el producto cristalizara. Después de dejarse reposar en el
refrigerador durante la noche, la mezcla se filtró y los -
cristales que quedaron en el filtro se lavaron con 75 ml de
hexano frío. De esta manera se obtuvieron 13,22 g (rendimien-
to del 65 %) del producto identificado como α -2-(hidroxii-
20 mino)-1-(fenil)-propilamino acetonitrilo, con un punto de
fusión de aproximadamente 94,5° a 96,5°C. Una manera recris-
talizada de etanol tuvo un punto de fusión de aproximadamen-
te 96° a 97,5°C. El producto se identificó mediante su aná-
lisis elemental y sus espectros de resonancia magnética nu-
clear y de masas.
25

Análisis calculado para $C_{11}H_{13}N_3O$:

	<u>Téorico</u>	<u>Encontrado</u>
C	65,01	65,18
H	6,45	6,55
30 N	20,68	20,39

1

ETAPA C

5

10

15

20

25

30

Una porción de 10 g del acetonitrilo hidroximi-
no substituido preparado en la etapa B, supra, se añadió len-
tamente con agitación durante un período de aproximadamente
media hora a 100 g de ácido polifosfórico precalentado a una
temperatura de aproximadamente 80° a 85°C. La velocidad de -
adición se ajustó de manera que la temperatura de la mezcla
se mantuviera dentro de la escala de aproximadamente 80° a
90°C. Cuando se completó la adición, la mezcla se calentó a -
una temperatura de 90° a 110°C durante aproximadamente 1 -
hora y luego se vertió en una mezcla de 320 ml de agua y 13
ml de hidróxido de amonio concentrado. La suspensión resultan-
te se enfrió a una temperatura de aproximadamente 30°C y se
añadieron 110 ml de hidróxido de amonio concentrado para -
ajustar la mezcla a un pH de aproximadamente 8 a 9. La mezcla
se agitó durante aproximadamente 4 horas, se filtró, y el só-
lido que se recogió en el filtro se lavó con agua y se secó
vacío a una temperatura de aproximadamente 40°C. Se obtuvo un
producto (un sólido de color canela claro) que pesaba 8,3 g
(rendimiento del 91%) y que se identificó como 2-amino-6 me-
til-5-fenilpirazina. Una muestra recristalizada de etanol
tiene un punto de fusión de aproximadamente 136,5° a 133°C.
La estructura se confirmó mediante el análisis elemental y
los espectros de resonancia magnética nuclear, ultravioleta
y masas.

Análisis calculado para $C_{11}H_{11}N_3$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	71,33	71,63
H	5,99	6,01
N	22,69	22,75

1 Siguiendo el procedimiento general de las etapas
A, B y C del Ejemplo 1, se prepararon otras 2-aminopirazinas
substituidas. Los pesos de los reactivos y los productos se
registraron en los ejemplos que se presentan a continuación.

5 Ejemplo 2

2-amino-5-(2-bromofenil)-6-metilpirazina

ETAPA (A) y ETAPA (B)

10 $\left[\left[1-(2-bromofenil)-2-(hidroxiimino)-propil \right] \right.$
amino $\left. \right]$ acetonitrilo, que pesó 1,25 g a partir de 5,0 g
(0,019 moles) de la oxima de la 1-(2-bromofenil)-1-cloro-2-
propanona, 2,2 g (0,024 moles) del hidrocloreuro de aminoace-
tonitrilo y 4,33 g (0,043 moles) de trietilamina. La muestra
analítica tuvo un punto de fusión de aproximadamente 139° a
142°C.

15 Análisis calculado para $C_{11}H_{12}BrN_3O$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	46,83	46,67
H	4,29	4,14
N	14,89	14,74
Br	28,32	28,56

20 ETAPA(C)

25 2-amino-5-(2-bromofenil)-6-metilpirazina, con un
punto de fusión de aproximadamente 177° a 179°C y que pesó
0,5 g a partir de 1,2 g de $\left[\left[1-(2-bromofenil)-2-(hidroxii-$
mino)propil $\right] \right.$ amino $\left. \right]$ acetonitrilo, preparado en las etapas
A y B, y 12 g de ácido polifosfórico.

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	50,02	49,79
H	3,82	3,67
N	15,91	15,72

30

1

EJEMPLO 3

2-amino-5-(3-bromofenil)-6-metilpirazina.

ETAPA (A) y ETAPA (B)

5

$\left[\left[1-(3\text{-bromofenil})-2-(\text{hidroxiimino})\text{propil} \right] \right.$
amino $\left. \right]$ acetonitrilo, como un aceite, que pesó 5,4 g a partir
de 5,0 g (0,019 moles) de la oxima de la 1-(3-bromofenil)-1-
cloro-2-propanona, 2,2 g (0,024 moles) del hidrocloreuro de
aminoacetnitrilo y 4,33 g (0,043 moles) de trietilamina. La
muestra analítica tiene un punto de fusión de aproximadamen-
te 96° a 98°C.

10

Análisis calculado para $C_{11}H_{12}BrN_3O$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	46,83	46,72
H	4,29	4,10
N	14,89	14,67

15

ETAPA (C)

2-amino-5-(3-bromofenil)-6-metilpirazina con un
punto de fusión de aproximadamente 141° a 145°C, que pesó
0,25 g a partir de 1,1 g de $\left[\left[1-(3\text{-bromofenil})-2-(\text{hidroxii-} \right. \right.$
20 $\left. \left. \text{mino})\text{propil} \right] \right]$ amino $\left[\right]$ acetnitrilo, de las etapas A y B, y 11
g de ácido polifosfórico. El producto se identificó mediante
sus espectros de masas de alta resolución.

Espectro de masas de alta resolución: Calculado
para $C_{11}H_{10}^{79}BrN_3$; 263,00586; Encontrado 263,00494,

25

EJEMPLO 4

2-amino-5-(4-bromofenil)-6-metilpirazina

ETAPA (A) y ETAPA (B)

30

$\left[\left[1-(4\text{-bromofenil})-2-(\text{hidroxiiimino})\text{-propil} \right] \right.$
amino $\left. \right]$ acetnitrilo, que pesó 44,8 g a partir de 45 g
(0,17 moles) de la oxima de la 1-(4-bromofenil)-1-cloro-2-

1 propanona 19,82 g (0,21 moles) del hidrocloreuro de aminoacet
nitrilo y 38,96 g (0,385 moles) de trietilamina. La muestra
análitica tuvo un punto de fusión de aproximadamente 111° a
112°C.

5 Análisis calculado para $C_{11}H_{12}BrN_3O$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	46,83	46,66
H	4,29	4,10
N	14,89	14,65

10 ETAPA (C)

2-amino-5-(4-bromofenil)-6-metilpirazina que pe-
só 25,4 g a partir de 28,2 g de $\square\square$ 1-(4-bromofenil)-2-(hi-
droxiimino)propil \square amino \square acetónitrilo, de las etapas A y B,
y 282 g de ácido polifosfórico. La muestra analítica tuvo un
15 punto de fusión de aproximadamente 191,5° a 193°C.

Análisis calculado para $C_{11}H_{10}BrN_3$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	50,02	50,06
H	3,82	4,03
20 N	15,91	15,81

EJEMPLO 5

2-amino-5-(4-bromofenil)-6-etilpirazina.

ETAPA(A) y ETAPA (B)

25 $\square\square$ 1-(4-bromofenil)-2-(hidroxiimino)butil \square ami-
no \square acetónitrilo, que pesó 3,12 g a partir de 4,0 g (0,0145
moles) de la oxima de la 1-(4-bromofenil)-1-cloro-2-butanona
1,67 g (0,018 moles) del hidrocloreuro de aminoacetónitrilo
y 3,29 g (0,033 moles) de trietilamina. La muestra analítica
tuvo un punto de fusión de aproximadamente, 118,5° a 120°C.

30 Análisis calculado para $C_{12}H_{14}BrN_3O$:

		<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
1	C	48,67	48,58
	H	4,76	4,51
	N	14,19	13,93
5	Br	26,98	27,17

ETAPA (C)

2-amino-5-(4-bromofenil)-6-etilpirazina, que pesó 1,78 g a partir de 2,5 g de $\llbracket \llbracket 1-(4-bromofenil)-2-(hidroxiimino)butil \rrbracket amino \rrbracket$ acetonitrilo, de las etapas A y B, y 25 g de ácido polifosfórico. La muestra analítica tuvo un punto de fusión de aproximadamente 204° a 206°C.

Análisis calculado para $C_{12}H_{12}BrN_3$:

		<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
13	C	51,82	51,60
	H	4,35	4,25
	N	15,11	14,84
	Br	28,73	28,68

EJEMPLO 6

2-amino-5-(2,4-dimetilfenil)-6-metilpirazina.

20 ETAPA (A) y ETAPA (B)

$\llbracket \llbracket 1-(2,4-dimetilfenil)-2-(hidroxiimino)propil \rrbracket amino \rrbracket$ acetonitrilo, con un punto de fusión de aproximadamente 133° a 134°C, y que pesó 2,51 g a partir de 4,0 g (0,019 moles) de la oxima de la 1-cloro-1-(2,4-dimetilfenil)-2-propanona, 2,18 g (0,024 moles) del hidrocloruro de aminoacetonitrilo, y 4,29 g (0,042 moles) de trietilamina.

Análisis calculado para $C_{13}H_{17}N_3O$:

		<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
30	C	67,51	67,58
	H	7,41	4,18
	N	18,17	18,01

1 ETAPA (C)

2-amino-5-(2,4-dimetilfenil)-6-metilpirazina, con un punto de fusión de aproximadamente 159,5° a 161,5°C y que pesó 1,84 g a partir de 2,0 g de $\llbracket \llbracket 1-(2,4-dimetilfenil)-2-(hidroxiimino)propil \rrbracket amino \rrbracket$ acetonitrilo, preparado en las etapas A y B, y 20 g de ácido polifosfórico. La 2-aminopirazina substituida se caracterizó preparando su derivado de 2,6-diclorobenzoilurea que tuvo un punto de fusión de aproximadamente 236° a 237°C.

10

Análisis calculado para $C_{21}H_{18}Cl_2N_4O_2$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	58,74	58,49
H	4,19	4,08
N	13,05	12,75

15

EJEMPLO 7

2-amino-6-metil-5- $\llbracket 3-(trifluormetil)fenil \rrbracket$ pirazina.

ETAPA (A) y ETAPA (B)

$\llbracket \llbracket 2-(hidroxiimino)-1-\llbracket 3-(trifluormetil)fenil \rrbracket$ propil \rrbracket amino \rrbracket acetonitrilo, con un punto de fusión de aproximadamente 101° a 103°C y que pesó 1,5 g, a partir de 15 g (0,0596 moles) de la oxima de la 1-cloro-1-(3-trifluorometilfenil)-2-propanona, 5,52 g (0,0596 moles) del hidrocloreuro de aminoacetnitrilo y 12,05 g (0,1192 moles) de trietilamina.

25

Análisis calculado para $C_{12}H_{12}F_3N_3O$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	53,14	53,11
H	4,46	4,37
N	15,49	15,25
F	21,01	21,23

30

1 ETAPA (C)

2-amino-5-metil-5-[3-(trifluormetil)fenil]pirazina, que peso 0,66 g a partir de 1,0 g de [2-(hidroxiimino)-1-(3-trifluormetil)fenil]propil amino acetoni-
5 trilo de las etapas A y B y 10 g de ácido polifosfórico. Una muestra recristalizada de etanol tuvo un punto de fusión de aproximadamente 154,5° a 156,5°C. Se identificó mediante sus espectros: infrarrojo, de resonancia magnética nuclear ultravioleta y de masas.

10

EJEMPLO 8

2-amino-5-(4-clorofenil)-6-metilpirazina.

Etapa (A) y Etapa (B)

15

[1-(4-clorofenil)-2-(hidroxiimino)-propil] amino acetoni-
trilo, con un punto de fusión de aproximada-
mente 119,5° a 121°C y que pesó 7,38 g a partir de 7,5 g
(0,034 moles) de la oxima de la 1-cloro-1-(4-clorofenil)-2-
propanona, 3,98 g (0,043 moles) del hidrocloreuro de amino-
acetoni-
trilo, y 7,82 g (0,077 moles) de trietilamina.

20

Análisis calculado para $C_{11}H_{12}ClN_3O$:

Teórico Encontrado

C	55,59	55,35
H	5,09	5,24
Cl	14,92	14,70
N	17,68	17,69

25

ETAPA (C)

2-amino-5-(4-clorofenil)-6-metilpirazina, que
pesó 6,3 g a partir de 7,38 g de [1-(4-clorofenil)-2-
(hidroxiimino)propil] amino acetoni-
trilo, preparado en
las etapas A y B, y 73,8 g de ácido polifosfórico. La mues-
tra analítica tuvo un punto de fusión de aproximadamente
30

1 191° a 193,5°C.

Análisis calculado para $C_{11}H_{10}ClN_3$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
5 C	60,14	59,89
H	4,59	4,62
Cl	16,14	16,17

EJEMPLO 9

2-amino-5-(3,4-diclorofenil)-6-metilpirazina

Etapa (A) y Etapa (B)

10 $\llbracket \llbracket$ 1-(3,4-diclorofenil)-2-(hidroxiimino)propil amino acetónitrilo, que pesó 1,82 g a partir de 10 g (0,04 moles) de la oxima de la 1-cloro-1-(3,4-diclorofenil)-2-propanona bruta, 4,58 g (0,049 moles) del hidrocloreuro de aminoacetónitrilo y 9,0 g (0,089 moles) de trietilamina. La muestra analítica tuvo un punto de fusión de aproximadamente 106,5° a 107,5°. Se identificó mediante sus espectros infrarrojo, de resonancia magnética nuclear y de masas.

15 Espectro de masas de alta resolución: calculado para $C_{11}H_{11}^{35}Cl_2N_3O$: 271,02791; encontrado 271,02807.

Etapa (C)

20 2-amino-5-(3,4-diclorofenil)-6-metil-pirazina, que pesó 0,82 g a partir de 1,0 g de $\llbracket \llbracket$ 1-3,4-diclorofenil)-2-(hidroxiimino)fenil)propil amino acetónitrilo, preparado en las etapas A y B, y 10 g de ácido polifosfórico. La recristalización de etanol proporcionó un producto que tuvo un punto de fusión de aproximadamente 178° a 180°C. Se identificó mediante su espectro de masas de alta resolución. Espectro de masas de alta resolución: Calculado para $C_{11}H_9^{35}Cl_2N_3$: 253,01734; encontrado: 253,01647.

1

EJEMPLO 10

2-amino-5-(4-etilfenil)-6-metilpirazina

Etapa (A) y Etapa (B)

5

$\left[\left[1-(4\text{-etilfenil})-2\text{-(hidroxiimino)propil} \right] \right]$ amino acetonitrilo, con un punto de fusión de aproximadamente 83° a 85°C y que pesó 13,6 g a partir de 21,2 g (0,10 moles) de la oxima de la 1-cloro-1-(4-etilfenil)-2-propanona, 11,6 g (0,125 moles) del hidrocloruro de aminoacetoni-trilo y 25,2 g (0,25 moles) de trietilamina. El producto se identificó mediante su espectro de resonancia magnética nuclear.

10

Etapa (C)

15

2-amino-5-(4-etilfenil)-6-metilpirazina, con un punto de fusión de aproximadamente 148° a 154°C y que pesó 4,05 g, a partir de 7,5 g de $\left[\left[1-(4\text{-etilfenil})-2\text{-(hidroxiimino)propil} \right] \right]$ amino acetoni-trilo, preparado en las etapas A y B y 103 g de ácido polifosfórico. El producto se identificó mediante su espectro de resonancia magnética nuclear.

20

El siguiente Ejemplo ilustra el empleo de una relación mayor del ácido polifosfórico con respecto al aminoacetoni-trilo hidroxiimino-substituido en la reacción de ciclación.

25

EJEMPLO 11

2-amino-6-metil-5-fenilpirazina.

30

A 15 ml (30,9 g) del ácido polifosfórico (PPA) agitado eficientemente más o menos a temperatura ambiente, se añadió en porciones 1,0 g de $\left[\left[2\text{-(hidroxiimino)-1-(fe-nil)propil} \right] \right]$ amino acetoni-trilo durante un período de aproximadamente 5 minutos. No pareció que ocurriera reacción y

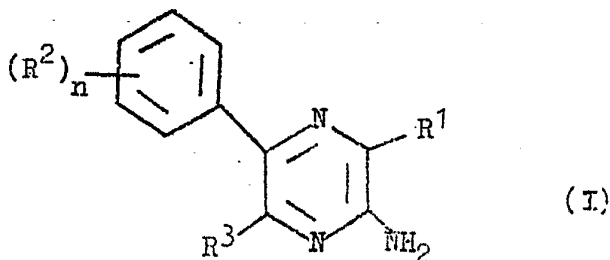
1 el acetonitrilo hidroxiiimino-substituido sólido daba apa-
riencia de formar una suspensión en el PPA. La mezcla de
reacción se calentó gradualmente hasta una temperatura de
aproximadamente 85°C con agitación continua y se mantuvo
5 a esta temperatura de 85°C durante aproximadamente 1,5 horas.
La cromatografía en capa fina mostró la ausencia de produc-
to de partida y la presencia del compuesto de pirazina de-
seado. Después la mezcla de reacción se vertió sobre apro-
ximadamente 150 ml de agua. la mezcla acuosa se enfrió con
10 hielo y se neutralizó añadiendo hidróxido de amonio concen-
trado. El producto sólido que precipitó se filtró y se se-
có. El producto pesaba 0,55 g (rendimiento del 59 %) y te-
nía un punto de fusión de aproximadamente 134° a 135°C y
se identificó como 2-amino-6-metil-5-fenilpirazina.

15 Los ejemplos anteriormente citados ilustran la
preparación de las 2-aminopirazinas substituidas por reac-
ción de una α -cloro-oxima con un aminoacetonitrilo en pre-
sencia de un agente aceptor de ácido, la separación del
aminoacetonitrilo hidroxiiimino-substituido intermedio se-
20 guido por la ciclación del mismo por calefacción en ácido.

En resumen, la Patente de Invención que se so-
licita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES:

25 1.- Un procedimiento para la preparación de
2-aminopirazinas de fórmula (I)



30

1 donde

R^1 es hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 ;

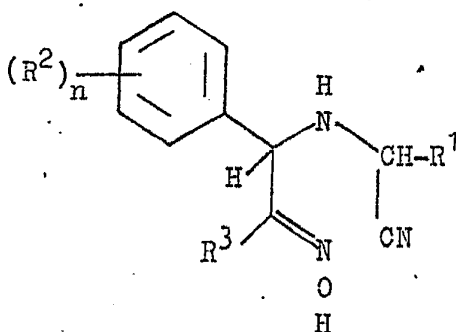
R^2 es hidrógeno, halo, alquilo de C_1-C_3 o trifluometilo;

5 n es 0, 1 ó 2, con la condición de que cuando $n=2$, sólo puede sustituirse una posición orto; y

R^3 es alquilo de C_1-C_4 ,

caracterizado porque se somete a reacción de ciclación un aminoacetonitrilo hidroxiiimino-sustituido de la siguiente fórmula (II)

10



15

(II)

20 donde R^1 , R^2 , R^3 y n tienen los mismos valores que aquellos señalados en lo que antecede, con un ácido que se selecciona del grupo que consiste en ácido polifósforico, aproximadamente 85% de ácido fosfórico y una mezcla de ácido fosfórico con pentóxido de fósforo.

25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la ciclación se lleva a cabo mediante la operación de calentar un aminoacetonitrilo hidroxiiimino-sustituido en un ácido que se selecciona del grupo que consiste de ácido polifosfórico, aproximadamente 85% de ácido fosfórico y una mezcla de ácido fosfórico y pentóxido de fósforo a una temperatura de aproximadamente 50° a aproximadamente 140°C du-

30

1 rante aproximadamente media hora hasta aproximadamente 4 ho-
ras y aislar el producto.

5 3.- Un procedimiento según las reivindicaciones
1 ó 2, caracterizado porque la temperatura queda dentro de
la escala de aproximadamente 80° a aproximadamente 120°C.

4.- Un procedimiento según las reivindicaciones
1 ó 2, caracterizado porque la temperatura queda dentro de
la escala de aproximadamente 80° a aproximadamente 95°C.

10 5.- Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el ácido
es ácido polifosfórico.

15 6.- Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la rela-
ción de ácido polifosfórico al aminoacetónitrilo hidroxii-
mino-sustituido es de aproximadamente 5:1 aproximadamente
15:1.

20 7.- Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-AMINOPIRAZI
NAS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta pá-
ginas mecanografiadas.

25 Madrid, 2 abril 1.980
BERNARDO UNGRÍA

