

PATENTE ESPAÑOLA

MEMORIA

descriptiva sobre: "Procedimiento para la elaboración de
esteres básicos"

POR

Sociedad para la Industria Química
en Basilea

DE

Basilea,

Suiza

PATENTE DE INVENCION

=====

Case 1806/ 1 + 2

=====



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la elaboración de ésteres
"básicos".

=====

Solicitantes: SOCIEDAD PARA LA INDUSTRIA QUIMICA EN
BASILEA, residentes en Basilea, Suiza.

=====

Se ha descubierto que se puede llegar a ésteres básicos si se convierten ácidos grasos dialicíclicos o bien aril-alicíclicos, como asimismo sus derivados ácidos reaccionables, respectivamente, en los ésteres básicos correspondientes y transformando estos eventualmente en sus sales cuaternarias.

La elaboración a tenor del procedimiento se realiza con sujeción a métodos esencialmente ya conocidos.

A este respecto, citaremos la obra de Houben-Weyl "Die Methoden der organischen Chemie" , 3ª edición, tomo 2º (1925), página 640 y siguientes. Es, por ejemplo, factible hacer reaccionar con alcoholes amínicos los ácidos grasos dialicíclicos o bien los aril-alicíclicos, así como sus derivados reaccionables, cual los halogenuros, ésteres, anhídridos, cetenos y similares, o bien hacer



actuar sobre dichos ácidos, así como sobre sus sales, respectivamente, unos ésteres reaccionables de aminoalcoholes. Sin embargo, es también hacedero transformar los ácidos mencionados en ésteres de halogenuros alcanólicos y poner a estos en reacción con aminas.

20. Como materias iniciales pueden aplicarse ácidos grasos dialicíclicos o bien aril-alicíclicos, de cualquier tipo, así como sus derivados ácidos. Aludiremos v.gr. a la obra de Richter-Anschütz "Chemie der Kohlenstoffverbindungen", tomo 2º, 1ª mitad, (Leipzig 1935). En concepto de ácidos grasos dialicíclicos y aril-alicíclicos mencionaremos por ejemplo los siguientes: ácidos grasos de dicitclohexilo, de fenil-ciclohexilo, de fenil-ciclohexinilo, de ciclohexilo-ciclopentilo, de dicitclopentilo, y similares. Para la reacción pueden utilizarse lo mismo los alcoholes amínicos abiertos como los cíclicos e igualmente sus derivados reaccionables. Especificaremos particularmente los alcoholes amínicos sustituidos en el nitrógeno, cual los alcanoles dialcoiloamínicos, los alcanoles de piperidino, los dialcoiloamino-ciclo-hexanoles, las tropinas, así como ésteres reaccionables de tales alcoholes amínicos, como por ejemplo ésteres de los últimos con hidrácidos, ácidos aril-sulfónicos y análogos. La reacción de acuerdo con el procedimiento conviene efectuarla en presencia de disolventes. Eventualmente se elaborará bajo aplicación de agentes condensatorios.
- 25.
- 30.
- 35.
- 40.

Por la fijación adicional de halogenuros alcoílicos, idem alcoilénicos, ésteres del ácido aril-sulfónico, sulfatos dialcoilos, halogenuros de aril-alcoilo se pueden obtener, de la manera usual, compuestos amínicos cuaternarios de los ésteres básicos arriba descritos.

Los ésteres básicos hasta ahora conocidos, de ácidos carboxílicos alifático-aromáticos como v.gr. la atropina, la scopolamina, el éster dietilamino-etanólico

50.



- del ácido difenil-acético, y otros, acusan un desdoblamiento hidrolítico al ser conservadas sus sales en disolución acuosa. Con gran sorpresa acaba de descubrirse que los nuevos ésteres básicos tienen una estabilidad esencialmente superior. Así, por ejemplo, el sulfato de éster dietil-amino-tanólico del ácido dicitclohexil-acético, así como el hidrocioruro de éster dietil-amino-etanólico del ácido fenil-ciclo-hexil-acético se dejan esterilizar durante 10 horas sin ninguna descomposición, mientras que soluciones acuosas del sulfato de atropina así como de hidrocioruro de éster dietil-amino-etanólico del ácido difenil-acético se descomponen ya a temperatura ordinaria, al reposar durante un tiempo algo considerable, acentuándose la descomposición rápidamente por la ebullición. Es asimismo muy sorprendente que los nuevos ésteres son farmacológicamente sustancias muy activas. De ningún modo podía conjeturarse que los productos conforme a este procedimiento acusarían una acción espasmolítica, puesto que todos los ésteres básicos, espasmolíticamente muy activos, conocidos hasta ahora, pertenecen a la serie alifático-aromático.

EJEMPLO 1.

- 22.4 partes de ácido dicitclo-hexil-acético fueron transformadas con auxilio de cloruro de tionilo, según método usual, en cloruro ácido y éste se hizo reaccionar con 12 partes de dietil-amino-etanol. Terminada la reacción se añadió a la masa reaccional agua, disolución de carbonato potásico y éter, agitando energicamente. La disolución etérica se lavó con agua, se disecó pasando por el carbonato potásico y se la evaporó. Se obtiene de esta suerte éster 2-dietilamino-etanólico del ácido dicitclo-hexil-acético en forma de aceite del punto de ebullición de 0,2 y 154-157°. Este aceite se diluye en éter de petróleo y se hace pasar, encima de la disolución, gas de ácido clorhídrico. Correlativamente



se precipita la sal clorhídrica, que puede ser recristalizada a partir de una mezcla de alcohol y éter petrólico. Se consigue por esta vía el hidrocioruro de éster dietil-amino-etanólico, del ácido dicitclo-hexil-acético del punto de fusión a 168-169°.

90.

El éster dietil-amino-etanólico del ácido dicitclo-hexil-acético, forma un rodanato del punto de fusión 93-95°, un nitrato fundiendo a 102-104°, un tartrato que tiene el punto de fusión aproximadamente a 63° bajo descomposición un fosfato del punto de fusión a 112-114°, un citrato fundiendo a 155-158° y un oxalato del punto de fusión 120-124°.

95.

32 partes de éster dietil-amino-etanólico del ácido dicitclo-hexil-acético se calientan con 60 partes del bromuro de alilo en 500 partes de acetato de etilo, durante 3 horas, hasta ebullición. Después del enfriamiento se filtra. El alilato de bromo así obtenido, del punto de fusión a 152-153° puede ser recristalizado a partir de acetato de etilopropanóico. De análoga manera se consiguen v.gr. también las sales cuaternarias de éster dietil-amino-etanólico del ácido dicitclo-hexil-acético, indicadas a continuación.

100.

105.

Metilato de bromo punto de fusión 176-177,5°
Etilato de bromo punto de fusión 178-180°
Bencilato de bromo punto de fusión 155-156°

110.

EJEMPLO 2.

218 partes de ácido fenil-ciclohexil-acético (fundiendo a 149-150° y preparado v.gr. por reacción de fenil-acetonitrilo y de ciclo-hexil-bromuro en presencia de amiduro sódico, en solución bencénica y saponificación del fenil-ciclo-hexil-acetonitrilo, obtenido, con una mezcla de ácidos sulfúrico y clorhídrico), 135,5 partes de cloretil-dietil-amina y 200 partes de carbonato potásico se calientan durante varias horas en 800 partes de acetato de etilo, luego se filtra y se

115.

120.



125. introduce en la disolución del acetato de etilo, ácido clorhídrico gaseoso. Se aspira el hidrocloreto del éster dietil-amino-etanólico del ácido fenil-ciclohexil-acético, obtenido en rendimiento casi cuantitativo, del punto de fusión a 145-147°.

130. De manera enteramente análoga se puede fabricar v.gr. también el éster dietil-amino-etanólico del ácido fenil-ciclohexil-propiónico o butílico. Los ácidos requeridos como sustancia inicial se logran v.gr. por reducción del éster difenil-propiónico o bien del idem butírico con hidrógeno, en presencia por ejemplo de un catalizador de níquel y mediante saponificación de los ésteres.

135. Por vía parecida se consiguen, v.gr. igualmente ésteres básicos de los ácidos acéticos: dicitclo-pentilo, fenilciclo-hexenilo, fenil-ciclopentenilo y fenil-ciclopentilo. Estos últimos ácidos son de fácil elaboración v.gr. por reacción de fenil-acetonitrilo con ciclohexenil-bromuro o bien ciclopentenil-bromuro y saponificación de los nitrilos. Se obtiene ácido fenil-ciclopentil-acético desde ácido fenil-ciclopentinilo por intervención de agentes reductivos suaves.

EJEMPLO 3.

145. 22 partes de ácido fenil-ciclohexil-acético, 17.5 partes de hidrocloreto de cloreto-dietilamina y 35 partes de carbonato potásico se calientan en 300 partes de acetato de etilo durante 24 horas en el baño maría. Luego se filtra, se evapora la solución y se diluye en éter el residuo de la evaporación. La disolución etérica es lavada con agua, secada por encima de carbonato de potasio y evaporada. Por destilación del residuo se consigue el éster dietil-amino-etanólico del ácido fenil-ciclo-hexil-acético del punto de ebullición 0,15 158° en rendimiento casi cuantitativo.

155. La misma sustancia final se logra v.gr. por la



reacción de ácido fenil-ciclo-hexil-acético con cloretil-dietil-amina en presencia de un disolvente indiferente cual v.gr. el alcohol isopropílico.

160. 10 partes de éster dietil-amino-etanólico del ácido fenil-ciclohexil acético, se dejan reposar con 6 partes de bromo-metilo en 40 partes de acetato etílico durante algunas horas, primero en frío y luego a la temperatura del laboratorio. Al cabo de algún tiempo el metilato de bromo se precipita en hermosos cristales del punto de fusión a 174-179°.

165. De parecida manera se obtienen v.gr. también los ésteres piperidino-etanólico, dietil-amino-butanólico, dietil-amino-etanólico, morfolin-etanólico, etil-acetoxi-etilamino-etanólico, etil-oxipropil-amino-etanólico, metil-propil-aminoetanólico, el éster dimetil-amino-ciclohexanólico del ácido fenil-ciclohexil-acético, así como sales cuaternarias de estos compuestos.

170. 16 partes de ácido ciclohexil-acético (obtenido por reducción de ácido fenil-acético con hidrógeno en presencia de un catalizador de platino en disolución de ácido acético cristalizable) se transforman, de manera usual, con ayuda de cloruro de tionilo al cloruro ácido y éste se pone en reacción con 15 partes de dietil-amino-etanol por calentamiento. Posteriormente a la refrigeración se añade agua, lejía de potasa y éter, se agita, se lava la disolución etérica con agua, se la seca a través de sulfato sódico y se expulsa el éter. El éster dietil-amino-etanólico del ácido ciclohexil-acético constituye un aceite del punto de ebullición 15-104° y un hidrocloreuro del punto de fusión 116-118°.

175. Análogamente se consigue, v.gr. también el éster propínico del ácido dicitclo-hexil-acético, que forma un hidrocloreuro del punto de fusión a 260°-261°, el hidrocloreuro de éster dietil-amino-etanólico del ácido $\alpha\alpha$ -dicitclohexil- α -oxi-acético, del punto de fusión
180. 185. 190.



145199

195. a 189-191º (ácido α -d ciclohexil- α -oxi-acético del punto de fusión a 143-144º se puede constituir v.gr. por reducción de ácido bencílico) el éster dietil-amino-etanólico del ácido α -fenil- α -ciclo-hexil- α -oxi-acético, el éster de ácido fenil-ciclohexil-acético del metil-ecgonato, el éster dietil-amino-etanólico del ácido fenil dimetilamino ciclohexil-acético (el ácido ultimamente referido se elabora v.gr. por la reacción de fenil-aceto-nitrilo con bromuro de dimetil-amino-ciclo-hexilo en presencia de amiduro sódico y bajo saponificación del nitrilo).
- 200.

N O T A

205. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, asi como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no altere el principio fundamental del invento. Tambien se hace constar que dicho invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 5 de agosto de 1938, bajo el nº 44478, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención, por veinte años en España: "Procedimiento para la elaboración de ésteres básicos"; caracterizándose por lo siguiente:
- 210.
215. 1º.= Procedimiento para la elaboración de ésteres básicos, caracterizado porque se convierten ácidos grasos dialicíclicos y aril-alicíclicos, respectivamente, o bien sus derivados ácidos reaccionables, en sus ésteres básicos y se transforman éstos eventualmente en sus sales cuaternarias.
- 220.
225. 2º.= "Procedimiento para la elaboración de ésteres básicos"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de siete hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 11 de julio de 1939
SOCIEDAD PARA LA INDUSTRIA QUIMICA EN BASILEA.
POR PODER,
de J. Gómez Acebo