

PATENTE ESPAÑOLA

MEMORIA: 154918

descriptiva sobre "Procedimiento para la obtención del ácido piridin-3-acético, respectivamente de sus derivados".

POR

SOCIEDAD PARA LA INDUSTRIA QUIMICA EN BASILEA

DE

Basilea

Suiza.

PATENTE DE INVENCIÓN

Giba. Case 1978 / 1 + 2

Grupo 4^a. Clase 40^a.

154918



154918

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención del ácido piridin-3-
acético, respectivamente de sus derivados".

Solicitante : SOCIEDAD PARA LA INDUSTRIA QUIMICA EN BASILEA, domiciliada
en Basilea, Suiza.

5. Se ha descubierto que puede llegarse al ácido-3-
acético y sus derivados, si los halogenuros del ácido
piridin-3-carboxílico que, en las posiciones 2, 4 y 6,
contienen un grupo de carboxilo u otro, susceptible
de ser convertido en tal grupo, se someten a reacción con
diazometano, se hacen reaccionar las diazocetonas
convenientemente con alcoholes en presencia de catalizado-
res y el producto de la reacción se trata, en caso dado,
con sustancias hidrolizantes y/o descarboxilantes.

10. Ácidos acéticos de la serie aromática o también de
la heterocíclica ya se habían obtenido anteriormente
de los correspondientes ácidos carboxílicos a través



- de sus diazocetonas. Sin embargo, esta reacción no puede realizarse siempre con éxito. Así, por ejemplo, del
15. trabajo de Dornow, Informes de la Sociedad Química Alemana, tomo 73, pág. 157 (1940) se desprende, que la obtención de piridin-3-diazocetonas de hidroccloruros del cloruro de ácido nicotínico y diazometano, se verifica con resultados muy deficientes, hecho que pudo confirmarse
20. por medio de ensayos propios. Esta es seguramente también la razón de que hasta ahora no se haya producido ácido piridin-3-acético. Es sorprendente que, según el presente procedimiento, se haya logrado la obtención de ácido piridin-3-acético y sus derivados, fácilmente y con
25. buenos resultados. En contra de los ensayos antes mencionados con hidroccloruro del cloruro de ácido nicotínico, se llega a obtener una buena producción de las correspondientes diazocetonas que, según el procedimiento, pueden convertirse a su vez, con buenos resultados, en
30. los ácidos piridin-3-acéticos.

- Como materias de partida se emplean aquellos halogenuros del ácido piridin-3-acético que, en las posiciones 2, 4 y 6, contienen un grupo de carbonilo, u otro, susceptible de ser convertido en tal grupo, como por
35. ejemplo un grupo de ésteres, amidas o nitrilos. Especialmente se citan: cloruro del ácido quinólic-2-éster metílico-3, cloruro del ácido quinólic-2-amida-3, bromuro del ácido quinólic-2-nitrilo-3-, halogenuros del ácido fenil-quinólic-2-éster etílico-3-, cloruro
40. del ácido cincomerónico-4-éster metílico-3, bromuro del ácido isocincomerónico-6-éster etílico-3. Estas combinaciones pueden formarse, por métodos conocidos, de los respectivos ácidos, por ejemplo con ayuda de cloruro de tionilo, fosfhalogenuros y semejantes. La reacción de
45. los halogenuros del ácido carboxílico con diazometano se efectúa convenientemente en presencia de disolventes como éteres, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados y otros. De este modo se obtienen piridin-3-diazocetonas, susceptibles de ser convertidas en ésteres ácidos; para



50. esto pueden utilizarse con voluntad absoluta, por ejemplo, alcoholes alifáticos, aralifáticos, alicíclicos o heterocíclicos, entre otros, también con sustitución básica, como diacilamino-alcoholes. Las reacciones descritas se realizan según métodos de trabajo, en sí ya conocidos
55. (se hace referencia por ejemplo a la patente DRP 630.953, Informe de la Sociedad Química Alemana, tomo 60, página 1364; tomo 61, pág. 1122; tomo 68, pág. 1074; Revista para Química aplicada, tomo 40, pág. 1101).

- En las combinaciones así obtenidas se halla, en
60. la posición 2, 4 o 6, un grupo de carboxilo u otro, susceptible de ser convertido en tal grupo. En el último caso y por medio de elementos hidrolizadores, pueden obtenerse los correspondientes ácidos carboxílicos de la posición 2, 4 o 6. Con la ayuda de elementos descarboxilantes o la adopción de medidas (por ejemplo por calentamiento en presencia o ausencia de disolventes, catalizadores, etc.) se disocia ácido carbónico y, en
65. la posición 2, 4 o 5, se obtienen ácidos piridin-3-acéticos no sustituidos, o sus derivados.

70. Las sustancias del procedimiento pueden tener aplicación terapéutica, como tales o también como productos intermedios para la fabricación de medicamentos. Presentan un intenso efecto parasimpático-trópico.

EJEMPLO 1.

75. En una disolución de 78,8 g. de diazometano en 4 litros de cloruro metílico, se agregan a gotas, agitando y refrigerando bien, 163 g. de cloruro del ácido quinólico-2-éster metílico-3. Después de un reposo de 2 horas, el cloruro metílico, últimamente
80. en el vacío, se destila. La acetona piridin-2-carboxetoxi-3-diazometilica remanente, es un aceite pardo, que al enfriarlo se solidifica en forma cristalina. Para refinarlo puede frotarse con metanol muy frío, se absorbe y se lava con metanol y éter. Esta diazoacetona
85. forma un polvo cristalino amarillo claro, que se funde a los 68-70° y se descompone hacia los 100°. Sin embargo

154918

- 4 -



- para continuar la elaboración no se precisa otra refinación. La diazocetona bruta se disuelve en 500 cm³ de metanol y se agita la disolución a unos 50°, agregando periódicamente un lodo de óxido de plata en metanol,
90. hasta que se haya disociado la cantidad calculada de nitrógeno. El metanol se evapora, el residuo se absorbe en éter y el aceite que queda después de haberse volatilizado el éter, se destila en el vacío. El éster piridin-2-carbometoxi-3-ácido-acético-metílico forma un aceite amarillo claro de $Kp_{0,07}^{98-102}$.
95. 105 g. de este éster se hierven durante un corto lapso de tiempo y mediante reflujo, con 10 cm³ de agua y 12,5 cm³ de 10 n-lejía sódica. Después de agregar 25 cm³ de 5 n-ácido clorhídrico, se refrigera, separándose el ácido piridin-2-carboxi-3-acético, el ácido β -homoquinólico, como polvo de cristal. Contiene 1 mol. de agua de cristalización y, después del secado, se funde a 110° en el vacío y a 187° con descomposición.
100. 1 parte del ácido anhídrido se calienta con 5 partes de dimetil-anilina a 160-180°. En un corto lapso de tiempo se disocia 1 Mol. de ácido carbónico. Agregando éter, del producto de la reacción se separa el ácido piridin-3-acético. Después del cambio de cristalización,
105. del alcohol se obtiene dicho ácido como polvo cristalizado de F. 143-144°.

EJEMPLO 2.

- 10 partes del éster metílico del ácido piridin-2-carbometoxi-3-acético-, descrito en el ejemplo 1, se saponifican en condiciones benignas alcalinamente o en parte ácidamente, aislando, de modo corriente, éster metílico del ácido piridin-2-acido-carboxílico-3-acético. Se disuelve fácilmente en el agua y, al fundirse, produce éster metílico del ácido piridin-3-acético del Kp_{11}^{112} ,
115. disociando al mismo tiempo ácido carbónico.
- 120.

De modo completamente análogo pueden obtenerse también otros ésteres como por ejemplo éster etílico del ácido piridin-3-acético (Kp_{13}^{122}), éster propílico



125. del ácido piridin-3-acético (Kp₁₀ 140^a), éster isopropílico del ácido piridin-3-acético (Kp₁₀ 134^a), éster alílico del ácido piridin-3-acético (Kp₁₄ 138^a), éster butílico del ácido piridin-3-acético (Kp₁₃ 147^a), éster isobutílico del ácido piridin-3-acético (Kp₁₃ 142^a).

130. Como sustancias de partida son particularmente adecuadas aquellas que, en las posiciones 2, 4 e 6, contienen un grupo de ésteres relativamente fáciles de saponificar y, en la posición 3, relativamente difíciles de saponificar, como por ejemplo éster butílico

135. del ácido piridin-4-carbometoxi-3-acético (obtenido, por ejemplo de éster metílico del ácido piridin-3-cloruro del ácido carboxílico-4-carboxílico y diazometano y reacción de la diazoacetona obtenida con alcohol butílico) y similares.

N O T A

140. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así 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 su principio fundamental. También

145 se hace constar que dicho invento corresponde a una patente presentada en Suiza, con fecha 23 de Diciembre de 1940, nº 61.452, accediéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido

150. invento y por lo que se solicita patente de invención por veinte años en España: "Procedimiento para la obtención del ácido piridin-3-acético, respectivamente de sus derivados"; caracterizándose por lo siguiente:

155. 1º .- Procedimiento para la obtención del ácido piridin-3-acético y sus derivados, caracterizado porque halogenuros del ácido piridin-3-carboxílico, que, en las posiciones 2, 4 o 5, contienen un grupo de carboxilo u otro, susceptible de ser convertido en tal grupo, se someten a reacción con diazometano, las diazoacetonas

160. obtenidas se hacen reaccionar convenientemente con

154978

- 6 -



alcoholes en presencia de catalizador producto de la reacción se trata, en caso dado, con sustancias hidrolizantes y/o descarboxilantes.

165. 2º.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se parte de halogenuros del ácido piridin-2-éster del ácido carboxílico-3-carboxílico.

170. "Procedimiento para la obtención del ácido piridin-3-acético, respectivamente de sus derivados"; según queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de seis hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 31 de octubre de 1941.

SOCIEDAD PARA LA INDUSTRIA QUIMICA EN BASILEA.

Por Poder de J. GÓMEZ ACEBO