



164156

164156

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de la razón social: J.R. G E I G Y A. - G. de
nacionalidad suiza, residente en Basilea (Suiza), por:
* PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DE ACIDO
AMINOCARBOXILICO ALIFATICAS ACILADAS *.-

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Con frecuencia las amidas de ácido carboxílico hete-
rocíclicas y aromáticas han sido descritas calificandolas
de medios de efecto excitante. En oposición a esto, com-
puestos correspondientes de la serie alifática en muchos
5 casos manifiestan un efecto contrario. Así por ejemplo,
la dietilamida del ácido isovaleriánico produce un efecto
calmante (Deutsche med.Wochenschrift 1901, No.49) lo mis-
mo que la dietilamida del ácido metil-etil-acético (Ar-
chiv der Pharmazie 1935, 202).

10 Ahora bien, se ha encontrado de un modo sorprendente
que las amidas disubstituidas de ácidos N-monocicloalquil-res-
pectivamente N-monocicloalquilaminocarboxílicos alifáticos
acilados poseen propiedades terapéuticas valiosas. Tales
compuestos pueden ser obtenidos a base de diversos pro-
15 cedimientos.

Así por ejemplo, pueden ser conseguidos con facilidad
por acilación de las amidas de ácido aminocarboxílico N-

164156



monoalquilizadas respectivamente N-monocicloalquilizadas. Para la acilación se prestan los más diversos ácidos carboxílicos respectivamente sus derivados funcionales, como los halogenuros, ésteres y anhídridos. Como ejemplo se

5 indican: Acido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valeriánico, ácido isovaleriánico, ácido β, β -dimetilacrílico, ácido α, β -dimetilacrílico, ácido α, β, β -trimetilacrílico, ácido crotonico, ácido trimetilacético, ácido dietilacético, ácido alil-

10 acético, ácido sorbínico, ácido fenilacético, ácido verátrico, ácido piridincarboxílico, ácido dimetilisoxazol-carbonílico, ácido furancarboxílico, ácido piracincarboxílico, ácido acetilsalicílico, ácido dimetilcumalínico etc., además halogenuros del ácido carbónico, de los ésteres del ácido carbónico, de las amidas del ácido carbónico o halogenuros del ácido oxámico, halogenuros del éster oxálico etc. Como amidas de ácido aminocarboxílico N-alquilizadas respectivamente N-cicloalquilizadas entran en consideración tanto las de los ácidos α -,

20 como las de los ácidos β -aminocarboxílicos. Pueden ser obtenidos por transformación de amidas de ácido α - ó β -halogencarboxílicos con aminas primarias alifáticas respectivamente primarias cicloalifáticas, como monometilamina, monoetilamina, monopropilamina, alilamina, isopropilamina, ciclohexilamina, etc. Las amidas de ácido α -respectivamente β -halogencarboxílicas se preparan, según procedimientos conocidos, de los correspondientes ácidos respectivamente sus derivados funcionales con aminas secundarias, como dimetilamina, dietilamina, dialilamina, metilpropil-

25 amina, metilanilina, metilbencilamina etc.

30

164156



Otro modo de preparación de los compuestos interesados consiste en transformar con aminas secundarias por medio de ácidos carboxílicos cualesquiera, ácidos N-alquil- respectivamente N-cicloalquilaminocarboxílicos alifáticos acilados o sus derivados funcionales; con el mismo resultado se puede hacer reaccionar las sales de los ácidos carboxílicos alifáticos acilados sobre halogenuros de ácido carbamínico que derivan de aminas secundarias.- No obstante, también se pueden transformar amidas monoalquil- respectivamente monocicloalquílicas de ácidos carboxílicos cualesquiera con amidas de ácido α - β -halogencarboxílicos alifáticas, cuyos grupos amídicos están disubstituidos.- Finalmente, además se puede alquilar respectivamente cicloalquilar posteriormente amidas de ácido aminocarboxílicas alifáticas aciladas, cuyos grupos de amida aun contienen átomos-H sustituibles (véase Titherley, J.Chem.Soc.London 79, 391 (1901)).

Los nuevos compuestos han de tener aplicación terapéutica, particularmente como analépticos; sin embargo, en parte también se prestan para ser aplicados como mediadores de disolventes.

Ejemplo 1.-

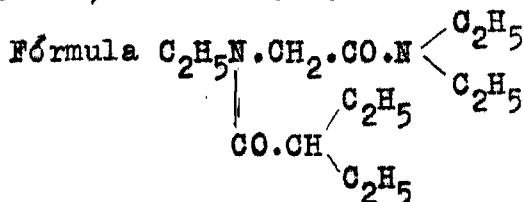
149,5 partes de dietilamida de ácido cloracético se disuelven en 300 partes en volumen de benzol absoluto y se calientan en el autoclave a 110-120° con 100 partes de etilamina. Después del enfriamiento se separa del clorhidrato de etilamina por filtración, se mezcla la solución benzólica con agua y se libera del clorhidrato de etilamina disuelto mediante lejía de potasa. Una vez expulsado el benzol por destilación, la dietilamida de áci-

164156



do etilaminoacético es rectificada en el vacío; punto de ebullición ₁₂ 113-116°. El compuesto es mezclable con agua y disolventes orgánicos.

5 31,6 partes de dietilamida de ácido etilaminoacético se disuelven en 100 partes en volumen de benzol y se mezclan bajo refrigeración con 13,4 partes de cloruro de ácido dietilacético. Después de algún tiempo se separa por filtración del dietilamidoclorhidrato de ácido etilaminoacético y se elimina el benzol. La dietilamida es 10 recogida en agua y liberada por sacudidas con álcalis, verbigracia potasa, del dietilamidoclorhidrate de ácido etilaminoacético contenido en ella, siendo a continuación rectificada en el vacío elevado; punto de ebullición _{0,3} 134 - 136°. Es mezclable con agua y disolventes orgánicos, 15 como éter, benzol, alcohol etc.



EJEMPLO 2.-

20 37,2 partes de dietilamida de ácido isobutilaminoacético se disuelven en 100 partes en volumen de benzol, añadiendo a gotas, bajo refrigeración y agitación, 16,3 partes de cloruro de ácido dietiloxamínico. Después de una agitación durante dos horas se absorbe del clorhidrato 25 dietilamídico de ácido isobutilaminoacético que se ha formado, se purifica la dietilamida de ácido N-dietiloxaminoisobutilamino acético según se ha descrito en el ejemplo 1 y se destila; punto de ebullición _{0,16} 174-175°. El producto es mezclable con agua, alcohol, éter etc.

EJEMPLO 3.-

30 31,2 partes de dietilamida de ácido ciclohexilamino-

164156



acético se disuelven en 150 partes en volumen de éter y se mezclan a gotas bajo agitación y refrigeración con 11 partes de cloruro de ácido dietiloxamínico. Se sigue removiendo aun durante algunas horas y después se trata del mismo modo como se ha indicado en el ejemplo 1. Punto de ebullición 0,1 200-203°. La sustancia es poco soluble en el agua y fácilmente soluble en disolventes orgánicos.

Compuestos de ciclopentilo análogos pueden ser obtenidos de acuerdo con el procedimiento exactamente idéntico. La dietilamida de ácido N-dimetiloxaminoil-ciclopentil-aminoacético hierve a 175-176° y 0,1 mm. Es fácilmente soluble en agua y disolventes orgánicos.

En la tabla siguiente están recopilados compuestos sucesivos obtenibles según los ejemplos anteriores, de la fórmula general

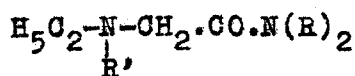


Tabla 1.

No.	R	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
1	C ₂ H ₅	$COCH_2 \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}$	132-133°	líquido	A = fácilmente soluble E = id.
2	C ₂ H ₅	$COO \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ - CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}$	124° (0,15)	sólido F 61-62°	A = fácilmente soluble E = id.
3	CH ₃	$COCH \begin{array}{l} \diagup C_2H_5 \\ \diagdown C_2H_5 \end{array}$	120-122° (0,07)	líquido	A = mezclable E = id.
4	CH ₃	CO · CON(C ₂ H ₅) ₂	159-161° (0,18)	líquido	A = mezclable E = id.
5	CH ₃	$COCH_2 \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}$	116-117° (0,2)	líquido	A = mezclable E = id.

164156



No.	R	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
6	C ₂ H ₅		208-210° (0,3)	líquido	A = fácilmente soluble E = id.
7	C ₂ H ₅		185-188°	líquido	A = fácilmente soluble E = id.
8	C ₂ H ₅		170-172° (0,6)	sólido F. 74°	A = fácilmente soluble E = id.
9	C ₂ H ₅		212-215° (0,5)	sólido F. 105°	A = fácilmente soluble E = id.
10	C ₂ H ₅	CON(C ₂ H ₅) ₂	139-140° (0,33)	líquido	A = mezclable E = id.

Ejemplo 4.-

39,6 partes de dietilamida de ácido α -metilaminopropiónico se disuelven en 100 partes en volumen de benzol, se añaden 13,4 partes de cloruro de ácido dimetilcarbámico en 50 partes en volumen de benzol y se calienta durante 3 horas en el autoclave a 120°. Después de la refrigeración se separa por filtración del clorhidrato desprendido y se purifica el compuesto del modo descrito en el ejemplo 1. Punto de ebullición 0,15 117°. Es mezclable con agua y disolventes orgánicos.

Otros compuestos según la fórmula general



están contenidos en la tabla 2 siguiente.

15 Tabla 2.

No.	R	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
1	C ₂ H ₅	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	124-125° (0,17)	líquido	A = fácilmente soluble E = id.



No	R	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
2	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{COCH}_2\text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	120-122° (0,4)	líquido	A = fácilmente soluble E = id.
3	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	108-110° (0,25)	líquido	A = fácilmente soluble E = id.
4	C ₃ H ₅	$\begin{array}{c} \text{COCH}_2\text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	135-138°	líquido	A = moderadamente soluble E = fácilmente soluble
5	C ₂ H ₅	CON(CH ₃) ₂	117° (0,15)	líquido	A = mezclable E = id.

Ejemplo 5.--

86 partes de dietilamida de ácido α -etilaminopropiónico (preparada según el método descrito en el ejemplo 1; punto de ebullición 11 105-107°, mezclable con agua y disolventes orgánicos), se disuelven en 300 partes en volumen de éter seco y se añaden a gotas bajo refrigeración 30 partes de cloruro de ácido isovaleriánico. Después de algún tiempo se separa por filtración del clorhidrato desprendido, se libera del éter, en caso necesario se purifica y se destila en el vacío elevado; punto de ebullición 0,15 129-130°; es soluble en agua y disolventes orgánicos.

La tabla siguiente contiene indicaciones sobre compuestos sucesivos según la fórmula general

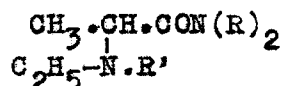


Tabla 3.

No.	R	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
1	C ₂ H ₅	COCH ₂ CH ₂ CH ₃	114-115° (0,05)	líquido	A = mezclable E = id.


164156



No.	R	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
2	C ₂ H ₅	COOH-CH ₂ .CH ₃	120-123° (0,17)	líquido	A = mezclable E = id.
3	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH ₃	122-123° (0,1)	líquido	A = fácilmente soluble E = id.
4	C ₃ H ₅	COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	130-132° (0,2)	líquido	A = moderadamente soluble E = fácilmente soluble
5	CH ₃	COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	113-115° (0,13)	líquido	A = mezclable E = id.
6	C ₂ H ₅	COCH=C(CH ₃) ₂	122-123° (0,22)	líquido	A = mezclable E = id.
7	CH ₃	COCH=C(CH ₃) ₂	128° (0,1)	líquido	A = mezclable E = fácilmente soluble
8	C ₂ H ₅	COC(CH ₃) ₃	122° (0,13)	líquido	A = soluble E = id.
9	CH ₃	COC(CH ₃) ₃	114-116° (0,1)	líquido	A = moderadamente soluble E = fácilmente soluble
10	C ₂ H ₅	COC=C(CH ₃) ₂	118-120° (0,09)	líquido	A = soluble E = id.
11	"	CO.CO.N(O ₂ H ₅) ₂	146-147°	líquido	A = mezclable E = id.
12	"	CO-C ₆ H ₄ (OCH ₃) ₂	198-200°	líquido	A = soluble E = fácilmente soluble
13	"	CO-C ₆ H ₄ N	163-165° (0,15)	líquido	A = fácilmente soluble E = id.
14	"	COC(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₂	170-172° (0,4)	líquido	A = fácilmente soluble E = id.

164156



No.	R	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
15	C ₂ H ₅	CON(C ₂ H ₅) ₂	127-130° (0,19)	líquido	A = mezolable E = id.
16	"	COOC ₂ H ₅	117-118° (0,5)	líquido	A = poco soluble E = fácilmente soluble
17	"	COCH=C ₂ \CH ₃ / Cl	137-138° (0,2)	líquido	A = poco soluble E = fácilmente soluble
18	CH ₃	CO- 	142-144° (0,35)	líquido	A = soluble E = id.

Ejemplo 6.-

27,6 partes de dietilamida de ácido α -alilaminopropiónico (preparado según el ejemplo 1; punto de ebullición 12 127-129°) se disuelven en 100 partes en volumen de éter, añadiendo a gotas bajo refrigeración 8 partes de cloruro ^{de}ácido isovaleriano. Se termina tratando como en el ejemplo 1; punto de ebullición 0,06 118-120°; es moderadamente soluble en el agua y fácilmente soluble en éter.

El compuesto análogo, obtenido con cloruro de ácido β, β -dimetilacrílico hierve a 131-132° y 0,15 mm; es moderadamente soluble en el agua y fácilmente soluble en éter.

Con cloruro de ácido dietiloxamina se obtiene un compuesto de acilo con punto de ebullición 0,08 169-170°; es soluble en agua y éter.

Ejemplo 7.-

40 partes de dietilamida de ácido α -n-butylaminopropiónico (preparada según el método descrito en el ejemplo 1; punto de ebullición 12 125-130°, mezclable con agua y disolventes orgánicos), se disuelven en 150 partes en volumen de



164156

éter seco, añadiendo a gotas bajo removido y refrigeración 11,8 partes de cloruro dimetilacrílico. Después de algún tiempo se filtra y se termina el tratamiento. Punto de ebullición 0,07 140-142°. Este compuesto es moderadamente soluble en agua y fácilmente soluble en disolventes orgánicos.

En la tabla 4 se indican compuestos sucesivos según la fórmula general siguiente:

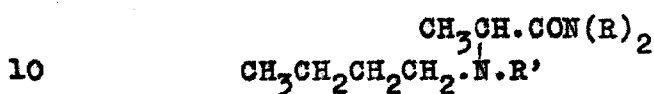


Tabla 4

No.	R	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
1	C ₂ H ₅	COCH=CH·CH ₃	141-143° (0,13)	líquido	A = moderadamente soluble E = fácilmente soluble
2	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	126-127° (0,1)	líquido	A = fácilmente soluble E = id.
3	C ₂ H ₅	CO·CON(CH ₃) ₂	180-182° (0,35)	líquido	A = soluble E = id.
4	C ₂ H ₅	CO·CON(C ₂ H ₅) ₂	164-166° (0,08)	líquido	A = moderadamente soluble E = fácilmente soluble

Ejemplo 8

30 partes de dietilamida de ácido α -sec. butilamino-propiónico (preparada según el ejemplo 1, punto de ebullición 11 112-115°, mezalable con agua y disolventes orgánicos) se disuelven en 150 partes en volumen de éter, añadiendo a gotas bajo removido y refrigeración 8 partes de cloruro dimetilacrílico. La terminación y purificación se verifica de un modo análogo como en el ejemplo 1.

164156



Punto de ebullición 0,3 135-137°. El compuesto es soluble en agua y fácilmente soluble en éter.

5 Cuando la acilación es efectuada en vez de con cloruro dimetilacrilico con cloruro de ácido dietiloxamínico, se logra un producto con punto de ebullición 0,2 175-177 que es moderadamente soluble en agua y fácilmente soluble en éter.

Ejemplo 9.-

10 34,3 partes de dietilamida de ácido β -etilaminepropiónico (preparada de modo análogo con dietilamida de ácido etilaminoacético, véase ejemplo 1, punto de ebullición 13 124-127°, mezclable con agua y disolventes orgánicos), se disuelven en 100 partes en volumen de toluol, se mezclan a gotas bajo refrigeración pronunciada con 12 partes 15 de cloruro de ácido trimetilacético, agitando todo durante algún tiempo a temperatura ordinaria. La laboración posterior tiene lugar según se ha descrito en el ejemplo 1. Punto de ebullición 0,17 131-133°; es fácilmente soluble en agua y disolventes orgánicos.

20 La tabla siguiente 5 contiene compuestos sucesivos según la fórmula general

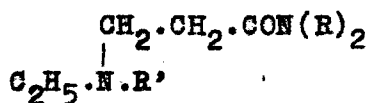


Tabla 5.

No.	R	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
1	C ₂ H ₅	CO.CON(C ₂ H ₅) ₂	166° (0,07)	líquido	A = fácilmente soluble E = id.
2	C ₂ H ₅	COCH=CH.CH ₃	134-136° (0,04)	"	A = fácilmente soluble E = id.

164156



No.	R	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
3	C ₂ H ₅	<chem>CC(=O)C(C)C</chem>	148-150°	líquido	A = fácilmente soluble E = id.
4	CH ₂ .CH=CH ₂	<chem>CC(=O)C(O)C(C)C</chem>	155-156° (0,08)	"	A = moderadamente soluble E = fácilmente soluble
5	C ₂ H ₅	<chem>CC(=O)c1ccc(OC)cc1OC</chem>	207-210° (0,08)	"	A = soluble 10% E = fácilmente soluble
6	C ₂ H ₅	<chem>CC(=O)c1cccnc1</chem>	178-180° (0,21)	"	A = fácilmente soluble E = id.
7	C ₂ H ₅	<chem>CC(=O)C(C)C(=O)N(C)C</chem>	184-185° (0,18)	"	A = fácilmente soluble E = id.
8	C ₂ H ₅	<chem>CC(=O)c1ccc(C(=O)OC)cc1</chem>	217-220° (0,45)	"	A = soluble 10% E = fácilmente soluble

Ejemplo 10.-

27,6 partes de dietilamida de ácido β -alilaminopropiónico (obtenida según el ejemplo 1, punto de ebullición 12 127-130°, mezolable con agua y disolventes orgánicos), se disuelven en éter y se mezclan a 0° con 8 partes de cloruro de dimetilacrole. La purificación y tratamiento posterior se efectua de acuerdo con el ejemplo 1; punto de ebullición 0,2 140-143°; es moderadamente soluble en el agua y fácilmente soluble en disolventes orgánicos.

10 El compuesto de ácido N-dietiloxamínico obtenido de modo análogo posee el punto de ebullición 0,12 168-169°.

La dimetilamida de ácido β -alilaminopropiónico acilada con ácido isovaleriánico hierve a 125-128° 0,2 mm.

164156

Ejemplo 11.-



34,3 partes de dietilamida de ácido α -metilamino-
n-butírico (obtenida según el ejemplo 1, punto de ebullición 12 106-108°, mezclable con agua y disolventes orgánicos), se disuelven en éter bajo adición de 50 partes
5 en volumen de piridina seca, mezclando a gotas bajo agitación y refrigeración con 23,7 partes de cloruro dimetilacrocílico. Después de la separación por filtración del clorhidrato de piridina, se purifica y rectifica en el
10 vacío elevado, según el ejemplo 1. Punto de ebullición 0,15 120-122°. Es soluble en agua y disolventes orgánicos.

En la tabla siguiente se indican compuestos de la fórmula general

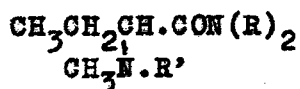


Tabla 6.-

No.	R	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
1	C ₂ H ₅	$\begin{array}{l} \text{COCH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	127-129° (0,9)	líquido	A = mezclable E = id.
2	"	$\begin{array}{l} \text{COCH}_2\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	121-122° (0,15)	"	A = moderadamente soluble
3	C ₃ H ₅	$\begin{array}{l} \text{COCH}=\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	128-130° (0,2)	"	A = poco soluble E = fácilmente soluble
4	C ₂ H ₅	$\begin{array}{l} \text{COC} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	110-112° (0,25)	"	A = soluble E = fácilmente soluble
5	"	COCON(C ₂ H ₅) ₂	158-159° (0,16)	"	A = fácilmente soluble E = id.
6	"	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{CO} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{OCH}_3 \\ \diagdown \text{OCH}_3 \end{array} \end{array}$	203-205° (0,08)	"	A = poco soluble E = fácilmente soluble

164156



Ejemplo 12.-

31,6 partes de dimetilamida de ácido α -etilaminobutírico, punto de ebullición 12 $100-101^{\circ}$, mezclable con agua y disolventes orgánicos, se disuelven en 200 partes en volumen de éter, añadiendo a gotas bajo agitación y refrigeración 12 partes de cloruro de ácido isovaleriánico. Después de una agitación durante dos horas se separa por filtración del clorhidrato de dimetilamida de ácido etilaminobutírico, se purifica y se fracciona el producto de reacción según el ejemplo 1; punto de ebullición $0,1$ $121-124^{\circ}$. Es fácilmente soluble en el agua y disolventes orgánicos.

La tabla 7 contiene compuestos sucesivos según la fórmula general

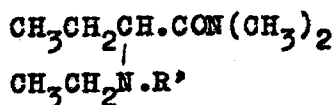


Tabla 7.

No	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
1	$\text{COCH}=\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	128° (0,1)	líquido	A = fácilmente soluble E = id.
2	$\text{CO}\cdot\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	155° (0,1)	"	A = mezclable E = id.
3	$\text{CO} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{C} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$125-126^{\circ}$ (0,17)	"	A = fácilmente soluble E = id.
4	$\text{COCH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{CH}_3$	145° (0,35)	"	A = soluble E = id.
5	$\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$128-129^{\circ}$ (0,1)	"	A = soluble E = id.
6	$\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$132-134^{\circ}$ (0,2)	"	A = soluble E = id.
7	$\text{COCH}-\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	125° (0,2)	"	A = soluble E = id.



164156

Ejemplo 13.-

372 partes de dietilamida de ácido α -etilamino-n-butírico (preparada según el ejemplo 1; punto de ebullición 15 111-114°; mezclable con agua y disolventes orgánicos), se disuelven en 1000 partes en volumen de éter absoluto, se refrigera a fondo y se añaden a gotas bajo removido 163,5 partes de cloruro de ácido dietiloxamínico. Después de una agitación durante dos horas se separa por filtración del clorhidrato de dietilamida de ácido etilaminobutírico y se sigue purificando según se ha descrito en el ejemplo 1. Después de una destilación repetida en el vacío elevado (punto de ebullición $0,07$ 165-168°) se obtiene un aceite casi incoloro que es fácilmente soluble en el agua y disolventes orgánicos.

La tabla 8 indica una recapitulación de compuestos sucesivos según la fórmula general

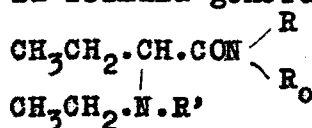
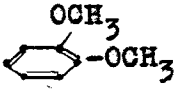

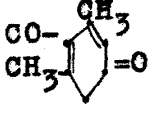


Tabla 8.

No.	N $\begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R}_0 \end{array}$	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
1	N(C ₂ H ₅) ₂	COCH ₃	107-108° (0,08)	líquido	A = mezclable E = id.
2	"	COCH ₂ CH ₃	115° (0,1)	"	A = mezclable E = id.
3	"	COCH $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	108° (0,17)	"	A = mezclable E = id.
4	"	COCH=CH.CH ₃	136-138° (0,3)	"	A = fácilmente soluble E = id.
5	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	124-126° (0,1)	"	A = moderadamente soluble E = fácilmente soluble

164156



No.	N $\begin{matrix} \swarrow R' \\ \searrow R_0 \end{matrix}$	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
6	$N(C_2H_5)_2$	$\begin{matrix} CH_3 & & CH_3 \\ & \diagdown & / \\ COCH- & CH & \\ & / & \diagdown \\ & CH_3 & \end{matrix}$	125-126° (0,12)	líquido	A = poco soluble E = fácilmente soluble
7	$N(C_2H_5)_2$	$\begin{matrix} & & CH_3 \\ & & / \\ COCH=C & & \\ & & \backslash \\ & & CH_3 \end{matrix}$	130° (0,17)	"	A = soluble 5% E = fácilmente soluble
8	$N(C_3H_5)_2$	COCH ₃	124° (0,05)	"	A = moderadamente soluble E = fácilmente soluble
9	$N(C_2H_5)_2$	$\begin{matrix} & & CH_3 \\ & & / \\ COC=C & & \\ & & \backslash \\ & & CH_3 \\ \\ CH_3 \end{matrix}$	121-122° (0,09)	"	A = poco soluble E = fácilmente soluble
10	"	COCON(CH ₃) ₂	169-171° (0,3)	"	A = mezclable E = id.
11	$N(C_3H_5)_2$	COCON(CH ₃) ₂	170° (0,12)	"	A = soluble E = fácilmente soluble
12	$N(C_2H_5)_2$	CO  -OCH ₃	209-210° (0,12)	"	A = poco soluble E = fácilmente soluble
13	"	CO 	162-164° (0,15)	"	A = fácilmente soluble E = id.
14	"	$\begin{matrix} COC & - & C \cdot CH_3 \\ & & \\ CH_3O & & N \\ & \diagdown & / \\ & O & \\ & & \\ CO- & CH_3 & \\ & & \\ CH_3 & & O \end{matrix}$	170-171° (0,33)	"	A = soluble 5% E = fácilmente soluble
15	"		198-200° (0,11)	"	A = soluble E = fácilmente soluble
16	"	CON(C ₂ H ₅) ₂	115-117° (0,05)	"	A = fácilmente soluble E = id.
17	$\begin{matrix} CH_2CH_2 \\ \quad \\ N \\ \quad \\ CH_2CH_2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} & & CH_3 \\ & & / \\ COCH=C & & \\ & & \backslash \\ & & CH_3 \end{matrix}$	154-155° (0,06)	"	A = difícilmente soluble E = fácilmente soluble
18	$\begin{matrix} CH_2CH_2CH_3 \\ \quad \\ N \\ \quad \\ CH_2CH_2CH_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} & & CH_3 \\ & & / \\ COCH=C & & \\ & & \backslash \\ & & CH_3 \end{matrix}$	145° (0,2)	"	A = difícilmente soluble E = fácilmente soluble

164156



No.	N $\begin{matrix} R' \\ R_0 \end{matrix}$	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
19	$\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{N} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{matrix}$	$\text{COCH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	126-128° (0,1)	líquido	A = poco soluble E = fácilmente soluble
20	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{NCH} \begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix} \end{matrix}$	$\text{CO}\cdot\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	188-190° (0,05)	"	A = poco soluble E = fácilmente soluble
21	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{COCH}=\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{Cl} \end{matrix}$	134° (0,15)	"	A = poco soluble E = fácilmente soluble
22	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{CO}\cdot\text{COOC}_2\text{H}_5$	140° (0,3)	"	A = difícilmente soluble E = fácilmente soluble

Ejemplo 14.-

29,7 partes de dietilamida de ácido α -alilamino-n-butírico (preparada según el ejemplo 1, punto de ebullición 1,3 128-130°, mezclable con agua y disolventes orgánicos), se disuelven en éter seco, añadiendo a gotas bajo refrigeración 11 partes de cloruro de ácido dietiloxamínico. El tratamiento posterior se hace según el ejemplo 1; después se rectifica en el vacío elevado, punto de ebullición 0,22 171-173°; es soluble en el agua y disolventes orgánicos.

10 Cuando en este ejemplo en lugar del cloruro de ácido dietiloxamínico se emplean cantidades equivalentes de cloruro de ácido crotonico, resulta un compuesto con punto de ebullición 0,3 131-133° que es moderadamente soluble en el agua y fácilmente soluble en disolventes orgánicos.

Ejemplo 15.-

30 partes de dietilamida de ácido α -isopropilamino-n-butírico (preparado análogamente al ejemplo 1; punto de

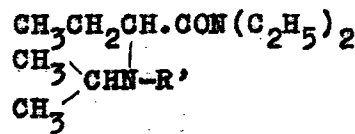


164156

ebullición ²⁰ 120-124°, mezclable con agua y disolventes orgánicos), se disuelven en éter, se refrigera y se mezcla bajo agitación con 8 partes de cloruro de ácido isovaleriánico. Per tratamiento ulterior se obtiene el compuesto de acile con punto de ebullición ¹² 123-126°; es poco soluble en el agua y fácilmente soluble en disolventes orgánicos.

Además, se pueden preparar los compuestos siguientes según el ejemplo 15, a base de la fórmula general


10



R' = CO·CON(C₂H₅)₂ punto de ebullición 0,2 150-152° solubilidad en el agua aproximadamente 10%, y fácilmente en disolventes orgánicos.

15

R' = COCH=CH·CH₃ punto de ebullición 0,15 123-125° moderadamente soluble, fácilmente soluble en éter.

R' = CO  punto de ebullición 0,25 170° soluble en el agua y disolventes orgánicos.

Ejemplo 16.-

20

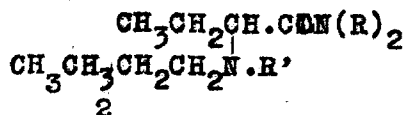
33 partes de dietilamida de ácido n-butilamino-n-butírico (obtenida como en el ejemplo 1, punto de ebullición ¹³ 135-138°, soluble en el agua y disolventes orgánicos), se disuelven en éter y se mezclan bajo refrigeración con 11 partes de cloruro de ácido dietiloxamínico.

25

El tratamiento posterior tiene lugar como en el ejemplo 1, punto de ebullición ^{0,08} 164-166°; es moderadamente soluble en el agua y fácilmente soluble en disolventes orgánicos.

Sigue una recapitulación de compuestos sucesivos de la fórmula general

30



164156



Tabla 9.

No.	R	R'	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
1	CH ₃	COCH ₂ CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	125-128° (0,1)	líquido	A = soluble E = fácilmente soluble
2	"	COCH=C $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	140-141° (0,15)	"	A = soluble E = fácilmente soluble
3	"	CO.CON(C ₂ H ₅) ₂	180-182°	"	A = soluble E = id.
4	C ₂ H ₅	COCON(CH ₃) ₂	156° (0,08)	"	A = soluble E = id.

Ejemplo 17.-

37,2 partes de dietilamida de ácido etilaminoisobutírico (preparada de dietilamida de ácido α -bromoisobutírico con etilamina, según las indicaciones del ejemplo 1, punto de ebullición 13 115-118°, mezolable con agua y disolventes orgánicos), se disuelven en 200 partes en volumen de benzol absoluto, añadiendo bajo agitación y refrigeración 10,6 partes de cloruro de ácido isobutírico. Después de algún tiempo se separa filtrando y se termina el tratamiento según se ha descrito en el ejemplo 1; punto de ebullición 0,1 132-133°; es fácilmente soluble en el agua y disolventes orgánicos.

La tabla 10 contiene compuestos sucesivos de composición parecida según la fórmula

15

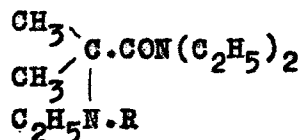
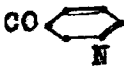
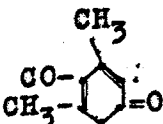


Tabla 10

164156



No.	R	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
1	$\text{COCON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	167-170° (0,2)	líquido	A = mezclable E = id.
2		175° (0,3)	"	A = mezclable E = id.
3		210° (0,15)	"	A = fácilmente soluble E = id.

Ejemplo 18.-

30 partes de dietilamida de ácido α -etilamino-isovaleriánico, que puede ser preparado según las indicaciones del ejemplo 1, punto de ebullición $_{12}$ 108-110°, se disuelven en 150 partes en volumen de benzol, se mezclan bajo refrigeración y removido con 11 partes de cloruro de ácido dietiloxamínico y se agita aun durante algún tiempo. Después del tratamiento posterior usual, se obtiene el nuevocompuesto con punto de ebullición $_{0,12}$ 150-152°. Es soluble en el agua hasta aproximadamente un 5% y fácilmente soluble en éter.

Partiendo de dietilamida de ácido α -metilamino-isovaleriánico resulta un cuerpo sólido de F 68-69°, punto de ebullición $_{0,1}$ 152-153° que es soluble en agua hasta aproximadamente un 5% y que se disuelve fácilmente en disolventes orgánicos.

Ejemplo 19.-

30 partes de dietilamida de ácido α -etilamino-n-valeriánico, preparada del modo usual, punto de ebullición $_{12}$ 121-124°, soluble en el agua y disolventes orgánicos, se disuelven en 150 partes en volumen de éter, añadiendo a gotas bajo refrigeración 5,2 partes de clo-

164156



ruro acético. Punto de ebullición 0,15 después de la purificación 125-126°; es moderadamente soluble en el agua y fácilmente soluble en éter.

La tabla 11 contiene compuestos sucesivos de este grupo según la fórmula general

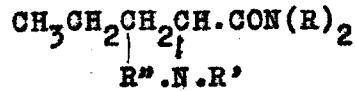


Tabla 11.

No.	R	R'	R''	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
1	C ₂ H ₅	CO.CON(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	178-180° (0,4)	líquido	A = soluble E = id.
2	CH ₃	COCH=C(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	139-141° 0,25)	"	A = soluble E = id.
3	C ₂ H ₅	CO.CON(C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅	180-181° (0,2)	"	A = moderadamente soluble E = soluble
4	CH ₃	COCH ₂ -CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	130-132° (0,2)	"	A = soluble E = id.
5	C ₂ H ₅	COCH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	145-146° (0,3)	"	A = moderadamente soluble E = fácilmente soluble

Ejemplo 20.-

32,1 partes de dimetilamida de ácido α-etilamino-n-caprónico (punto de ebullición 12 134-135°, soluble en el agua y disolventes orgánicos), se disuelven en 150 partes en volumen de éter, añadiendo a gotas bajo refrigeración 8 partes de cloruro de ácido isovaleriánico. Después de la purificación el cuerpo hierve a 126-128° 0,1; es so-

164156



luble en el agua y disolventes orgánicos.

La tabla 12 contiene los compuestos de la fórmula general

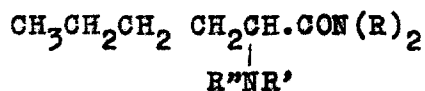


Tabla 12.

No.	R	R'	R''	punto de ebullición (mm)	estado	solubilidad en: A = agua E = éter
1	C ₂ H ₅	COCH=C $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	CH ₃	144-145° (0,2)	Líquido	A = poco soluble E = fácilmente soluble
2	"	COCH ₂ CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	C ₂ H ₅	135-138° (0,3)	"	A = poco soluble E = fácilmente soluble
3	CH ₃	COCH=C $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	"	140-141° (0,1)	"	W = soluble E = id.
4	"	COG=C $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	"	148-150° (0,5)	"	A = soluble E = id.
5	"	CO.CON(C ₂ H ₅) ₂	"	190-192° (0,45)	"	A = soluble E = id.

Ejemplo 21.-

195 partes de éster etílico de ácido α-brom-n-butírico se calientan en el autoclave a 80° con un sobrante de etilamina en 200 partes en volumen de benzol absoluto.

5 Se separa por filtración del clorhidrato de etilamina y se destila; punto de ebullición 30 mm 88-90°.

79,5 partes del éster de ácido etilamino-n-butírico así obtenido, se disuelven en 200 partes en volumen de éter seco, se añade a gotas bajo refrigeración a fondo 10 30 partes de cloruro de ácido isovaleriánico, agitando durante algunas horas a temperatura ordinaria. Después



se separa del clorhidrato de éster del ácido etilamino-
n-butírico, se expulsa el éter y se destila; punto de
ebullición $0,6$ $125-128^{\circ}$.

5 61 partes de éster de ácido N-isovaleroil- α -etil-
amino-n-butírico se hierven durante 2 horas al reflujo
con 20 partes de lejía de sosa cáustica en 200 partes en
volumen de alcohol. Después de haber añadido agua se li-
bera del alcohol, se extrae varias veces con éter, se
pone ácido al congo y se recoge el ácido en éter. A con-
10 tinuación el éter es eliminado por destilación, se mezcla
el ácido con pentacloruro de fósforo, se agita durante al-
gún tiempo a temperatura ordinaria, finalmente se calienta
a 50° y se separa el oxiclорuro de fósforo por destilación.
El remanente, el cloruro ácido bruto, es recogido en éter
15 y añadido a gotas en el frío a una solución etérea de di-
etilamina. Después de haber separado por filtración el
clorhidrato de dietilamina, se termina tratando como se ha
descrito en el ejemplo 1; punto de ebullición $0,15$ $120-122^{\circ}$.
Es moderadamente soluble en el agua y fácilmente soluble
20 en disolventes orgánicos.

Más ventajosamente, el mismo compuesto también puede
ser preparado de la dietilamida de ácido α -etilaminobu-
tírico y cloruro de ácido isovaleriánico.

Ejemplo 22.-

25 31,6 partes de dietilamida de ácido α -aminobutírico
(punto de ebullición 12 $109-111^{\circ}$, mezclable con agua y di-
solventes orgánicos), se disuelven en 200 partes en volumen
de éter, añadiendo a gotas bajo agitación y refrigeración
10,6 partes de cloruro de ácido n-butírico. Después de una
30 agitación durante varias horas, se separa por filtración el
producto precipitado, se elimina el éter y se destila en el

164156



vacío elevado; punto de ebullición $0,2$ $180-182^{\circ}$.

22,8 partes de dietilamida de ácido N-n-butiroil-*a*-aminobutírico se calientan en xilol hasta ebullición con 4 partes de amida sódica, después se refrigera, se mezcla con un sobrante de yoduro etílico y se calienta en el autoclave hasta la terminación de la reacción. El yoduro sódico que se ha formado es eliminado y se rectifica el producto de filtración en el vacío elevado. Punto de ebullición $0,1$ $124-126^{\circ}$; es moderadamente soluble en agua y fácilmente soluble en disolventes orgánicos.

Del mismo modo, también se puede tri-etilar amida de ácido n-butiroil-*a*-aminobutírico, con lo cual se consigue el mismo compuesto final. El propio compuesto también puede ser preparado en conformidad con el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a la prioridad de la solicitud de patente de invención No. 78.140, depositada en Suiza el 18 de Diciembre de 1942, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:-

1.- Procedimiento para la preparación de amidas de ácido aminocarboxílico alifáticas aciladas, caracterizado porque se acilan con ácidos carboxílicos cualesquiera respectivamente sus derivados funcionales, amidas de ácido N-monoalquil- respectivamente N-monocicloalquilaminocarboxílico, cuyos grupos de amida se hallan bisubstituidas.

2.- Modificación del procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque se transforman con aminas secundarias mediante ácidos carboxílicos cualesquiera, ácidos N-alquil- respectivamente N-cicloalquilaminocar-

164156



boxílico o sus derivados funcionales, respectivamente porque se dejan reaccionar las sales de los ácidos aminocarboxílicos alifáticos acilados sobre halogenuros de ácido carbamínico que derivan de aminas secundarias.

5 3.-Modificación del procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque se transforman monoalquil-respectivamente monocicloalquilamidas de ácidos carboxílicos cualesquiera con amidas de ácido α - ó β -halogencarboxílicos, cuyos grupos de amida están bisustituídos.

10 4.- Modificación del procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque se alquilizan respectivamente cicloalquilizan mediante ácidos carboxílicos cualesquiera amidas de ácido aminocarboxílicos que en los grupos de amida contienen aun hidrógeno sustituible.

15 5.- Procedimiento para la preparación de amidas de ácido aminocarboxílico alifáticas aciladas.

La presente memoria consta de veinticinco hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 17 de Diciembre de 1943.

R.S. J. R. G E I G Y A.-G.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.