



P. - 4398.
Case NP. 28.-Nº. 38401.-

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

171463

-6 NOV. 1945

171463

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

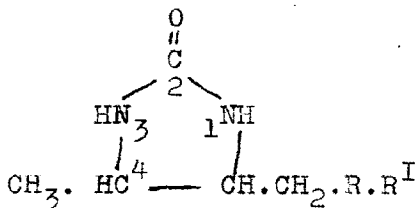
por VEINTE años

a nombre de HOFFMANN-LA ROCHE INC., entidad norteamericana,
establecida en Roche Park, Nutley, Nueva Jersey, Estados Uni-
dos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMBINA-
CIONES DE IMIDAZOLIDONA".

Este invento se refiere a la síntesis de combinacio-
nes de imidazolidona de la fórmula general:

I.



donde R significa un radical de alcoileno, y R^I es H o COOR^{II},
donde R^{II} es hidrógeno o alcoil más bajo y a la preparación
de combinaciones intermedias de estas síntesis.

Uno de estos derivados de imidazolidona, a saber la
forma ópticamente activa del ácido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-
caproico, conocido también como destiobiotina (III) ha demos-



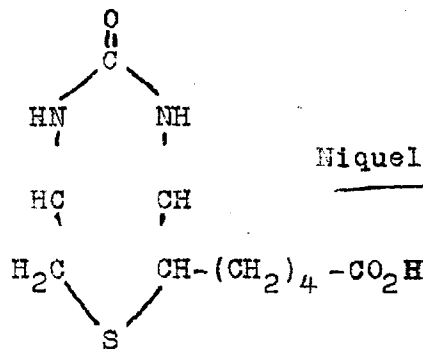
1945

- 2 -

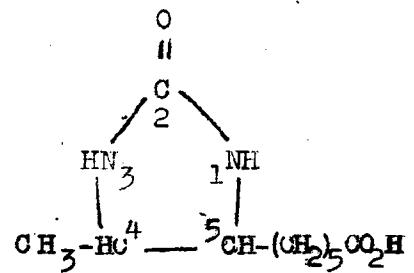
171463

trado ser fisiológicamente activa por du Vigneaud y sus colaboradores, Science 98, 497 (1943) y 99, 203 (1944), y por Lilly y Leonian, Science 99, 205, (1944). Estos autores descubrieron que la destiobiotina es promotora del crecimiento para ciertos microorganismos, al propio tiempo que impide el crecimiento y tiene una acción anti-biotinica para otros. Du Vigneaud y sus colaboradores (l.c.) y du Vigneaud, Folkers y sus colaboradores, J. Biol. Chem. 146, 475 (1942) aislaron la destiobiotina como un producto de degradación de biotina (II) tratando esta última con níquel de Raney, disociando así el átomo de azufre de la molécula de biotina y reemplazándolo por hidrógeno.

II.

Biotina

III.

Destiobiotina

ácido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-caproico

El inventor ha descubierto que puede conseguirse una síntesis completa de la destiobiotina ópticamente inactiva y sustancias relacionadas por un procedimiento que incorpora una combinación de operaciones que implican reacciones nuevas y, a su juicio, imprevisibles. El esquema de reacción representado abajo ilustra el procedimiento con arreglo al invento. Partiendo de la combinación (IV) de fácil obten-



171463

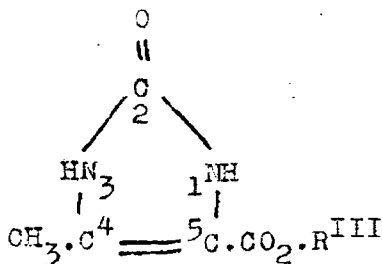
ción, un éster de metil-imidazolona, que fué primeramente descrito por Gabriel y Posner, Ber. 27, 1144 (1894), el grupo carboxílico esterificado en posición 5 es eliminado tratando la combinación con un agente saponificante. La combinación resultante (V), metil-imidazolona, se sustituye luego en posición 5 por un radical acílico que se introduce mediante una condensación de Friedel-Crafts, con una combinación de la fórmula



donde R y R^I tienen los significados arriba indicados, dando la combinación (VI). Esta última se hidrogena para eliminar en una operación el queto-grupo en la cadena lateral unida en posición 5 (vease combinación (VII)), y el doble enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 del anillo, con lo cual se obtiene finalmente la combinación (I) que tiene la fórmula general arriba consignada.

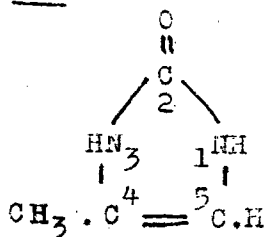
La hidrogenación puede también realizarse en dos operaciones en las cuales se aisla como un producto intermedio la combinación (VII)

IV



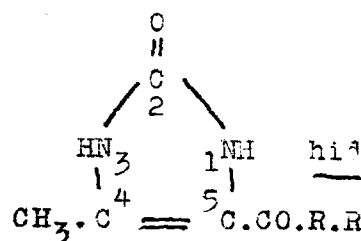
Agente saponificante
→

V



Friedel-Crafts
condensación
con un halogenuro acílico

VI



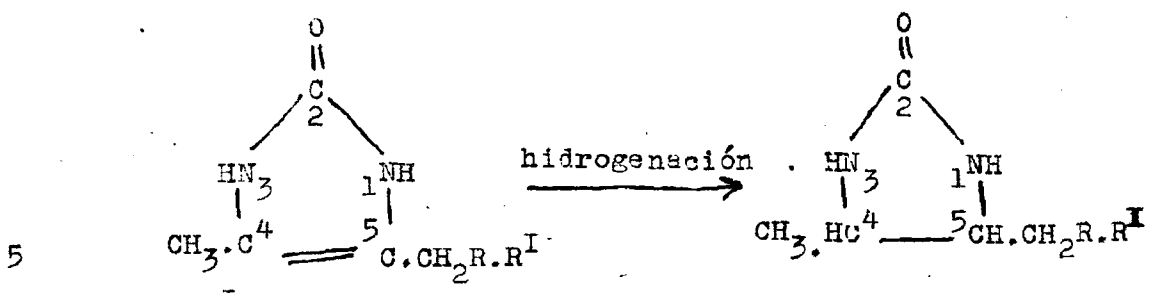
hidrogenación
→



171463

VII

I.



R y R^I tienen la misma significación que en la anterior fórmula general I y R^{III} representa un alcoilo más bajo.

10 La descarboxilación de ácidos carboxílicos de imidazolona se ha comunicado ocasionalmente, por ejemplo, por Hilbert, J. Amer. Chemical Society 54, 3415 (1932), pero en estos ejemplos la descarboxilación ocurría únicamente en condiciones mucho más rigurosas. La descarboxilación en solución en condiciones de temperatura suaves, como se describe en la presente solicitud para la preparación de la combinación V no se ha descrito nunca en la química de la imidazolona, y encontrar que es posible fué completamente inesperado.

15 La metil-imidazolona (V) es una combinación de que hasta ahora no se ha dado cuenta en la bibliografía. La introducción de una cadena lateral en su posición 5 por una condensación de Friedel-Crafts, usando cloruro de aluminio como catalizador para formar la combinación (VI) es una reacción sin precedentes. C.A. Thomas, en su libro sobre "Anhydrous Aluminum Chloride in Organic Chemistry" Nueva York 1941, pag. 386, dice que "Las combinaciones heterocíclicas que contienen nitrógeno no son fácilmente aciladas por la reacción de Friedel-Crafts". Entre los ejemplos citados por el autor no se indican condensaciones de Friedel-Crafts con imidazoles

20

25



o derivados de imidazolona. Por el contrario, en una investigación sobre las reacciones de Friedel-Crafts con combinaciones heterocíclicas, E. Uchiai, J. Pharm. Soc., Japón, 60, 164, (extracto alemán pag. 55) (1940); C.A. 34, 5450 (1940) expuso que el 4-metil-imidazol y el 2-fenil-4-metil-imidazol no reaccionaban con los halogenuros acílicos.

La hidrogenación del derivado-queto obtenido por la condensación de Friedel-Crafts es sorprendente, ya que es sabido que los grupos queto en condiciones suaves se reducen sólo a alcoholes secundarios, y dice también Hilbert que el núcleo de imidazolona es muy refractario a la hidrogenación en condiciones suaves.

Los puntos de fusión del ácido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-caproico sintético y de su éster metílico se encontraron ser de 161-163° C y 71.5-72° C, respectivamente. En cuanto a la destiobiotina aislada de la biotina y su éster metílico, du Vigneaud comunicó puntos de fusión de 157-158° C y 69-70° C respectivamente.

Además, el ácido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-caproico sintético es ópticamente inactivo en contraste con la destiobiotina aislada de la biotina. La combinación sintética ensayada como factor de crecimiento en *Saccharomyces cerevisiae* reveló una potencia igual a un 50% aproximadamente de la actividad promotora del crecimiento de la biotina y de la destiobiotina ópticamente activa de la biotina. Ensayado con el *Lactobacillus casei*, el ácido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-caproico ópticamente inactivo reveló una potencia antibiótica similar a la mostrada por la destiobiotina derivada de la biotina natural por degradación.



171463

En vista de la similaridad de los puntos de fusión del ácido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-caproico sintético y su éster metílico con los puntos de fusión comunicados con referencia a los correspondientes preparados de destiobiotina derivados de la biotina, y en vista del 50% de potencia hallado para la preparación sintética, que es la proporción usual de actividad entre una combinación racémica y una combinación ópticamente activa, se cree que la preparación sintética, que funde a 161-163° C y es ópticamente inactiva, representa la forma racémica de la destiobiotina. La destiobiotina es probablemente la forma cis del ácido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-caproico. La forma trans, que también se produce normalmente en este tipo de hidrogenación, está presente en las aguas madres de cristalización de la forma cis.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento.

Acido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-caproico ópticamente inactivo.

Ejemplo 1:

4-metil-imidazolona-(2).

34 g. de éster etílico del ácido 4-metil-5-imidazolona-(2)-carboxílico se disolvieron en 215 cm³. NaOH 0.93 N (1 mol) y la solución se mantuvo durante 68 horas a 50-55°. Después de enfriar se neutralizó al pH 7 por adición gradual de 37.5 cm³ HCl 5 N, lo que fué acompañado de mucho desarrollo de bióxido carbónico y cristalización del producto de reacción. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. La metil-imidazolona se separó por filtración y se lavó para libertarla de cloro con algo de agua fría como hielo. Después de secar en una estufa a 60°, se obtuvo un primer rendimiento



171463

de 6.6 g. P.f. 184-192°.

Las aguas madres se concentraron en el vacío, mientras el pH, que tenía tendencia a aumentar, se ajustó al 7 por adición gradual de 7 cm³ HCl N, y finalmente se llevó a sequedad. El residuo blanco se sometió tres veces a extracción con 35 cm³ de etanol absoluto hirviendo, y una vez con etanol al 95%. Los extractos alcohólicos, después de la separación del cloruro sódico no disuelto, se concentraron hasta sequedad, rindiendo así un segundo producto de 8.55 g. de metil-imidazolona que funde a unos 173°. Rendimiento total: 15.15 g (77.5%). El material bruto se usó directamente para la operación siguiente.

A veces el primer rendimiento del producto de reacción no cristalizó directamente, sino sólo después de una concentración parcial de la solución en el vacío.

Para obtener una muestra pura, la sustancia se re-cristalizó dos veces de 2 volúmenes de agua hirviendo. P.f. 202.5-204.5 (después de ablandar a 190°).

La sustancia es soluble en agua, metanol, etanol, acetona y también en dioxano caliente y nitrobenzono; insoluble en benceno, cloroformo, éter y éter de petróleo.

Las soluciones acuosa y alcohólica reducen el nitrato de plata amoniacal y dan con solución de cloruro férrico una coloración de púrpura oscuro.

Ejemplo II.

Diacetil-4-metil-imidazolona-(2).

0.98 g. de metil-imidazolona (ejemplo I) se sometieron a reflujo con 10 cm³. de anhídrido acético durante 20 minutos. Unos 3 cm³. del disolvente se separaron por destila-

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGEN



1945 - 8 -

171463

ción a la presión ordinaria y el resto se concentró en el vacío. Se obtuvo un aceite amarillo parcialmente cristalizado. Se hirvió con unos 30 cm³. de éter, la solución se concentró a pequeño volumen, y luego se dejó cristalizar en un baño de hielo. Después de filtrar y lavar con éter frío, se obtuvieron 1.46 g. de cristales que fundieron 76-79° (80.3% de la teoría). La sustancia se sublimó a 1 mm. y a temperatura de baño de 100-110°. Se obtuvo un derivado diacetílico en forma de cristales blancos que fundían a 78.5-80.5°.

10

Ejemplo III.

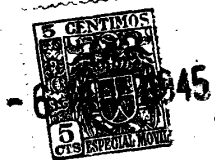
Ester etílico del ácido 4-metil-5-imidazolona-(2)-
ε -queto-caproico.

5.46 g. de metil-imidazolona (ejemplo I) se suspendieron en 50 cm³. de nitrobenceno. Se añadieron 11.1 g. (1.04 mol) del cloruro del éster etílico del ácido adípico, y la mezcla se agitó bien en un frasco de tres bocas provisto de un agitador mecánico hermético y de un condensador ascendente. Mientras se enfriaba en un baño de hielo se añadieron 15 g. (2 moles) de cloruro de aluminio anhidro, que prontamente pasó a solución con desarrollo de calor. Luego, agitando continuamente, se elevó la temperatura a 60-65° y se mantuvo así durante 5 horas. En este tiempo el desarrollo de HCl había cesado por completo.

20

La mezcla de reacción era un líquido viscoso pardo. Se recogió con 50 g. de hielo machacado y 100 cm³. de éter, después de lo cual se separaron unos cristales amarillentos que se lavaron con agua y éter para libertarlos de cloro y nitrobenceno. Después de secar a 100° en el vacío, se obtuvieron 7.67 g. del producto de reacción, 54.0% de la teoría.

25



171463

P.f. 170° (no definido). En la recristalización desde 75 cm³ de etanol al 50%, con edición de norita, se obtuvieron 6.73 g. (47.5%) de cristales aun amarillentos. P.f. 171.5-173°.

5 La sustancia es soluble en alcohol y en ácido acético, e insoluble en agua y en éter. Con cloruro férrico da sólo una coloración naranja muy ligera.

El ácido libre se obtiene de este éter por reflujo con un ligero exceso de hidróxido sódico normal y acidificando con HCl. Cristales blancos que funden a 210-212° C.

10 La naturaleza quetónica de esta combinación se prueba por la preparación de una oxima que funde a 224-226° C (dec.).

Ejemplo IV.

15 Ester etílico del ácido diacetil-4-metil-5-imidazolona-(2) ϵ -queto-caproico.

La preparación de este derivado diacetílico da una prueba ulterior de la naturaleza quetónica del éster queto.

20 3.75 g. de ester queto (ejemplo III) se sometieron a reflujo durante 20 minutos con 15 cm³. de anhídrido acético. La solución se concentró en el vacío, el residuo se sometió otra vez a reflujo con 15 cm³. de anhídrido acético y se reconcentró. El residuo se recogió en etanol frío, con lo cual se separaron cristales que se filtraron y lavaron con etanol. Rendimiento: 4.03 g. (81.2% de la teoría). P.f. 68-25 70°. La sustancia se recristalizó de etanol y se sublimó a 0.7 mm. y 160° de temperatura de baño. Cristales blancos que funden a 72.5-74°, solubles en éter, benceno y etanol caliente, insolubles en agua.

Ejemplo V.



Ester etílico del ácido-4-metil-5-imidazolona-(2)-caproico.

5.08 g. de ester queto (ejemplo III) disueltos en 50 cm³ de ácido acético se hidrogenaron a presión ordinaria con 2 g. de catalizador de platino de Adam prehidrogenado. En 30 minutos se recogieron 977 cm³. de hidrógeno (teoría: para 2 moles de hidrógeno 975 cm³. a 24°). El catalizador se separó por filtración, la solución se concentró en el vacío, el residuo se recogió en alcohol y se volvió a concentrar. Finalmente el residuo cristalino se recogió en 10 cm³. de alcohol y la mezcla se enfrió en un baño de hielo seco. Los cristales blancos se filtraron y lavaron con etanol frío y éter. Rendimiento: 3.36 g. (70% de la teoría). P.f. 194-196°. La sustancia es bastante soluble en alcohol y ácido acético y ligeramente soluble en éter.

Ejemplo VI.

Ester etílico ópticamente inactivo del ácido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-caproico.

360 mg. de ester etílico bruto del ácido metil-imidazolona-caproico (ejemplo V) se disolvieron en 7 cm³. de ácido acético y se hidrogenaron con 400 mg. del catalizador de platino de Adam. Temperatura 23° C. Admisión de hidrógeno en 2 horas y 20 minutos: 36.5 cm³ (teoría 38.5 cm³). El catalizador se separó por filtración, el ácido acético se evaporó, el residuo se recogió en alcohol y finalmente se destiló 0.5 a 0.7 mm. en un baño a 200-220°.

Se separó una primera muestra y se obtuvieron 220 mg. de un aceite que se solidificó para formar una masa cristalina cerosa (60.6% de la teoría). Soluble en alcohol y éter, in-



177463

- 11 -

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

soluble en agua. P.f. 54-56°.

La sustancia es insoluble en agua y muy soluble en disolventes orgánicos salvo en éter de petróleo.

La preparación se examinó en cuanto a la actividad del crecimiento de levadura. Se encontró que tenía una potencia igual a 42% de la actividad de la biotina por el método de Snell, Eakin & Williams, J. Am. Chem. Soc. 62, 175 1940.

Ejemplo VII.

Acido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-caproico. óptica-
mente inactivo.

520 mg. de ester etílico del ácido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-caproico, bruto, no destilado y no completamente seco (ejemplo VI) obtenido de 480 mg de éster etílico del ácido metil-imidazolona-caproico se disolvieron en 1 cm³ de alcohol y se calentaron con 5 cm³ de NaOH N, en un baño de 50° durante 15 minutos. La mezcla se aclaró a los 5 minutos de calentar. La solución se filtró y acidificó con 5 cm³ de HCl N. El ácido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-caproico cristalizó fácilmente al enfriarse. Se lavó para libertarlo de cloro con 4 cm³ de agua. Rendimiento: 290 mg. (67.6% de la teoría). P.f. 159-161°. 240 mg. se recrystalizaron de 5 cm³ de agua y se obtuvieron 220 mg. de sustancia que fundía a 160-162°. Soluble en álcali, agua caliente y alcohol, insoluble en disolventes orgánicos. En una preparación subsiguiente se encontró un punto de fusión más alto (vease ejemplo VIII).

El inventor encontró que era posible reducir el ester queto (ejemplo III) al ester etílico del ejemplo VI en



45
- 12 -

171463

una operación, según se ve por el siguiente ejemplo.

Ejemplo VIII.

Acido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-caproico óptica-
mente inactivo por hidrogenación de ester queto en una opera-
ción.

5 2.54 g. de ester queto (ejemplo III) se hidrogena-
ron con 1 g. de catalizador de platino en 30 cm³. de ácido
acético. Temperatura: 23°. Admisión de hidrógeno: 733 cm³.
10 en 5 1/2 horas (teoría para 3 moles hidrógeno 730 cm³). El
ester etílico bruto, que no cristalizaba del ácido 4-metil-
5-imidazolidona-(2)-caproico, obtenido después de evaporar
el ácido acético se disolvió en 5 cm³. de etanol, se saponificó
por tratamiento con 25 cm³. de NaOH N a 50° durante
20 minutos, y la solución se acidificó con 25 cm³. de HCl N.
15 El ácido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-caproico cristalizado se
lavó con agua fría como hielo. Rendimiento 1.74 g. (31.3%
de la teoría). P.f. 160.5-162°.

En las dos recristalizaciones desde 13 volúmenes de
agua hirviendo el punto de fusión se elevó a 161-163°.

Potencia: 51% de la actividad de la biotina.

Ejemplo IX.

Ester metílico ópticamente inactivo del ácido 4-me-
til-5-imidazolidona-(2)-caproico.

25 A 500 mg. de ácido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-ca-
proico, bruto, ópticamente inactivo, disueltos en 5 cm³. de
metanol, se añadieron 31 cm³. de una solución aproximadamen-
te 0.5 N de diazometano en éter, hasta que persistió el calor
amarillo. El éster se evaporó en el vacío y el residuo se
destiló dos veces a 0.8 m/m en un baño de 200°. Rendimiento:



200 mg. El ester metílico se recrystalizó de 10 cm³ de eter hirviendo, y así se obtuvo una preparación que funde a 71.5-72° y que mostraba una potencia de 38% de la de la biotina. Soluble en alcohol, menos soluble en éter. Insoluble en agua.

5 4-metil-5-etil-imidazolidona-(2)

Ejemplo X.

4-metil-5-acetil-imidazolona-(2)

10 1,96 g. de metil-imidazolona (ejemplo I) se hicieron reaccionar con 1.35 g. de bromuro acetílico (1 mol.) y 5.4 g. de cloruro de aluminio (2 moles) en 20 cm³. de nitrobenceno. Temperatura: 60°; tiempo: 5 horas. La mezcla de reacción se recogió con unos 50 g. de hielo, se eliminó el nitrobenceno por destilación al vapor y la solución residual (75 cm³.) se descoloró hirviendo con carbón vegetal.

15 Al enfriar, se separaron 1.39 g. (49.5% de la teoría) de cristales. P.f. 293-296° (dec.). El material bruto se recrystalizó de 70 cm³ de agua. Rendimiento: 0.9 g. P.f. 321° (dec.). 150 mg. se recrystalizaron por segunda vez de 10 cm³ de agua, con lo cual se obtuvieron 130 mg. de cristales ligeramente amarillentos, de fusión 322° (dec.).

20 La sustancia es soluble en agua caliente y etanol, ácidos fuertes y álcali. Es casi insoluble en agua fría y en disolventes orgánicos. La solución alcohólica da con cloruro férrico una coloración amarilla. La sustancia dió una oxima que se descomponía a unos 297° C.

25 La preparación de una triacetil-4-metil-imidazolona-(2) dió una prueba ulterior de la constitución de este compuesto. Su punto de fusión era de 72-73° C.

Ejemplo XI.



171463

4-metil-5-etil-imidazolidona-2.

80 mg. de 4-metil-5-acetil-imidazolona (ejemplo X) se hidrogenaron con 40 mg. de catalizador de platino en 8 cm³. de ácido acético. Temperatura 22°. Admisión de hidrógeno: 5 42.1 cm³. en 90 minutos. (Teoría para 3 moles de hidrógeno 41. cm³). Después de filtración y evaporación del disolvente, el producto de reacción se sublimó a 0.4 mm. y 145-155° de temperatura de baño. Rendimiento: 50 mg. (68,5% de la teoría). P.f. 167-171°.

10 El producto es soluble en agua, etanol y dioxano. No da reacción con el cloruro férrico.

Ejemplo XII.

Acido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-butírico.

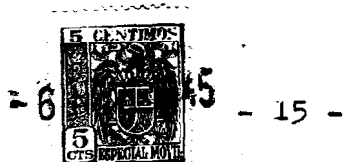
15 Esta combinación se obtuvo de la manera arriba descrita. 4-metil-imidazolona-(2) se hizo reaccionar en una condensación de Friedel-Crafts con ácido succínico, cloruro de éster metílico, y así se obtuvo metil (4-metil-5-imidazolona-(2)-(9 -queto-butirato) que funde a 214.5-215.5° C.

20 Este último se redujo por el procedimiento de reducción de una operación arriba descrita y el producto de reducción se saponificó para obtener el ácido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-butírico, que funde a 138.5-139.5° C.

Ejemplo XIII.

25 Ester etílico del ácido 4-metil-5-imidazolona-(2)-9-queto-pelargónico.

3.8 g. de 4-metil-imidazolona y 9.1 g. del cloruro del éster etílico del ácido azelaico se calentaron en 40 cm³. de nitrobenzeno con 15.6 g. de cloruro de aluminio a 60-65° durante 4 y 1/2 horas. La mezcla de reacción se trató con



171463

100 g. de hielo y 100 cm³ de éter, y el material bruto céreo así obtenido se separó por filtración y se recristalizó de 90 cm³. de alcohol al 50%. Rendimiento 3.98 g. P.f. 166-168°. Por concentración de las aguas madres se obtuvo un segundo
5 rendimiento de 830 mg. que fundía a 154-160°. (Rendimiento total: 41.6%). Una nueva recristalización de alcohol al 50% dió cristales blancos de punto de fusión 168-169°.

El ester queto es soluble en alcohol y ácido acético, e insoluble en agua, éter y acetona.

10 Ejemplo XIV.

Acido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-pelargónico.

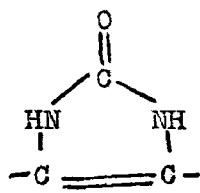
1.19 g. de ester etílico del ácido 4-metil-imidazolona-(2)-9-queto-pelargónico disueltos en 15 cm³. de ácido acético, se hidrogenaron con 0.6 g. de catalizador de platino de Adam. La admisión de hidrógeno en 4 horas a 25° fué
15 de 305 cm³. (104% de la teoría). Después de separar el catalizador por filtración, la solución se concentró en el vacío. El residuo siruposo se recogió dos veces con etanol y la solución se reconcentró. El residuo final se recogió con
20 4 cm³. de etanol y 10 cm³. de hidróxido sódico N, y se mantuvo 20 minutos a 60°. La acidificación con 10 cm³. de ácido clorhídrico N dió 915 mg. (92.3% de la teoría) del ácido libre. P.f. 152-154°. La recristalización de 1.600 volúmenes de agua hirviendo dió un producto que funde a 155-156.5°.

25 Es soluble en álcali y ácido acético, algo soluble en alcohol y acetona e insoluble en agua fría, éter y benceno.

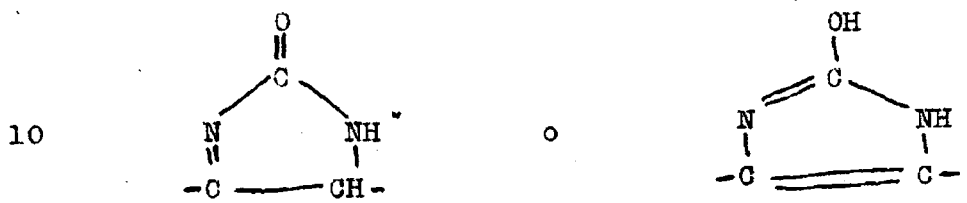
El núcleo de imidazolona se formula en la presente Memoria y reivindicaciones en la forma normal (Beilstein, Handb. der org. Chemie 24, 16 (1936)).



171463



5 aunque las propiedades de algunos de los derivados aquí descritos pueden encontrar una caracterización mejor por las fórmulas tautoméricas



Debe, pues, entenderse claramente que las fórmulas estructurales aquí empleadas tienen por único objeto ilustrar, pero no necesariamente limitar el invento.

15 Debe también entenderse que pueden introducirse varias modificaciones en los procedimientos específicos descritos sin apartarse de la finalidad del invento.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 29 de Abril de 1944, bajo el número 533.396, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial.

=====
 ==== N O T A ====
 =====

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que, sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

- 25 1º. Un procedimiento de producir 4-metil-imidazolo-



MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

en los puntos 1º. o 2º., con un halogenuro acílico de la fórmula

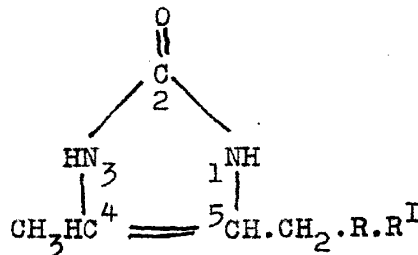


17.1463

en una reacción de Friedel-Crafts.

5 4º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 3º., caracterizado por el hecho de que el catalizador empleado en la reacción de Friedel-Crafts es cloruro de aluminio.

10 5º. Un procedimiento de producir una combinación de imidazolidona de la fórmula general (o formas tautoméricas correspondientes de la misma)



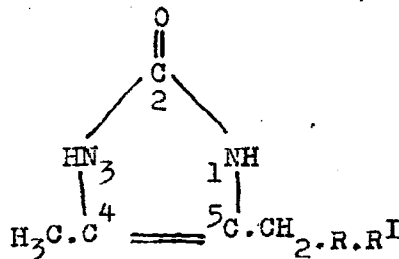
15

en la cual R es alcoileno y R^I es hidrógeno o COOR^{II}, donde R^{II} es hidrógeno o alcoilo más bajo, caracterizado por hidrogenar una queto-combinación producida según los puntos 3º. o 4º.

20

6º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 5º., caracterizado por el hecho de que la hidrogenación de la queto-combinación se efectúa en dos operaciones, reduciendo primero el grupo queto en la cadena lateral para formar una combinación de la fórmula general siguiente:

25





177463

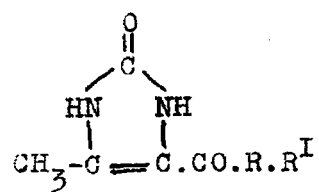
MALE REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

y reduciendo luego aún más el doble enlace en dicha combinación con lo cual se obtiene la deseada combinación de imidazolidona.

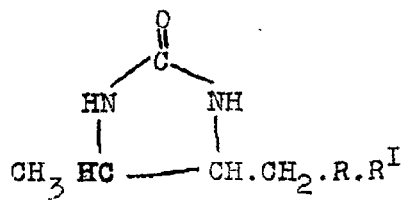
5 7º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 5º., caracterizado por el hecho de que la hidrogenación se realiza con el catalizador de platino de Adams hasta que se han admitido 3 moles de hidrógeno.

10 8º. Un procedimiento según se reivindica en los puntos 5º., 6º. o 7º., caracterizado por saponificar el producto bruto y aislar la deseada combinación de imidazolidona por acidificación.

15 9º. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 5º. a 8º., para sintetizar combinaciones de imidazolidona, caracterizado por reducir una combinación queo de la fórmula



20 para dar una combinación de imidazolidona de la fórmula



25 en la cual R denota un radical alcoilénico más bajo y R^I denota un radical seleccionado del grupo compuesto de H y COOR^{II}, donde R^{II} es un miembro del grupo compuesto de hidrógeno y alcoilo más bajo.

10º. Un procedimiento según se reivindica en cual-



171463

quiera de los puntos 5°. a 8°. , para sintetizar ácido 4-metil-
5-imidazolidona-(2)-caproico ópticamente inactivo, caracteri-
zado por calentar ester etílico del ácido 4-metil-5-imidazo-
lona-(2)-carboxílico con una cantidad equimolecular de solu-
5 ción de hidróxido sódico normal a temperatura de 50 a 55° C
hasta que la saponificación es completa, neutralizar la solu-
ción con ácido clorhídrico y aislar la 4-metil-imidazolona-
(2) resultante, hacer reaccionar esta última suspendida en
nitrobenceno con cloruro de ester etílico del ácido adípico
10 y cloruro de aluminio a temperatura de 60-65° C hasta que ce-
sa el desarrollo de HCl, aislar el producto de condensación
resultante e hidrogenarlo con catalizador de platino de Adams
en solución de ácido acético a la temperatura ambiente hasta
que se han admitido 3 moles de hidrógeno, someter el produc-
15 to bruto resultante a saponificación con un exceso de hidróxi-
do sódico normal a 50° C y aislar el ácido 4-metil-5-imidazo-
lidona-(2)-caproico libre, ópticamente inactivo, por acidifi-
cación con ácido mineral.

11°. Un procedimiento según se reivindica en cual-
20 quiera de los puntos 5°. a 8°. , para sintetizar ácido 4-metil-
5-imidazolidona-(2)-butírico ópticamente inactivo, caracteri-
zado por calentar ester etílico del ácido 4-metil-5-imidazo-
lona-(2)-carboxílico con una cantidad equimolecular de solu-
ción de hidróxido sódico normal a temperatura de 50 a 55° C
25 hasta que la saponificación es completa, neutralizar la solu-
ción con ácido clorhídrico y aislar la 4-metil-imidazolona-
(2) resultante, hacer reaccionar esta última suspendida en ni-
trobenceno con cloruro del ester metílico del ácido succínico
y cloruro de aluminio a la temperatura de 60-65° C hasta que



1945

- 21 -

171463

5 cesa el desarrollo de HCl, aislar el producto de condensación resultante e hidrogenarlo con catalizador de platino de Adams en solución de ácido acético a la temperatura ambiente hasta que se han admitido 3 moles de hidrógeno, someter el producto bruto resultante a saponificar y aislar el ácido 4-metil-5-imidazolidona-(2)-butírico libre, ópticamente inactivo.

12º. Un procedimiento para la preparación de combinaciones de imidazolidona.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a -6 NOV. 1945

P. A.

Alberto de Elzaburu

Por Pedro

M/L/L.