

mo/

24



187627

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

a favor de

**LUXEMA, S.A. - de nacionalidad luxemburguesa - domiciliada
en LUXEMBURGO,**

por:

**" Procedimiento para la obtención de derivados de los este-
res de ácidos β -cetonicos "**

-----:OOO:-----

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

La presente invención se refiere a un procedimien-
to para la obtención de derivados de los ésteres de ácidos
 β -cetonicos, según el cual se hace reaccionar un ester
 β -cetonico con formaldehído y una amina secundaria.

1 8 7 6 2 7²⁴



ácidos β -cetonicos con amoniaco y un aldehido lleva a la obtención de derivados de la piridina.

5 Si en lugar del amoniaco se emplea una amina secundaria, no se obtienen productos básicos de trasposición, sino compuestos bi-metilenicos. Así, por condensación de un ester benzoiacetico con el formaldehido y una amina secundaria, se obtiene un ester bi-metileno-benzoiacetico.

10 Se ha encontrado que si en el ester de ácido β -cetonico se introduce un radical alcoilado en α , la reacción indicada anteriormente se desarrolla de manera diferente.

Según el procedimiento de la presente patente se parte de un ester alcoilado en α , de manera que se obtenga un derivado de fórmula general:

15



20

en la que R, R' y R'' representan un radical alcoilado y NR₂' un resto de amina secundaria.

25

Preferiblemente se toma como ester el α -etil α -diethylaminometil-acetoacetato de etilo que se prepara por reacción del α -etil-acetoacetato de etilo con la dietilamina y el formaldehido.

En lugar de formaldehido, puede emplearse para-formaldehido en combinación con un ester de ácido β -cetonico y una amina secundaria.

30

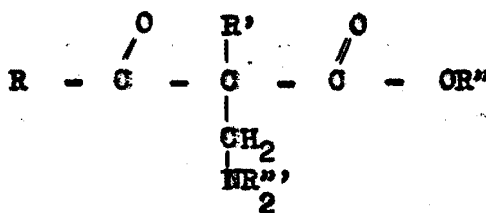
La invención se refiere igualmente a un procedimiento para la obtención de un alcohol secundario por hidro-

1 8 7 6 2 7

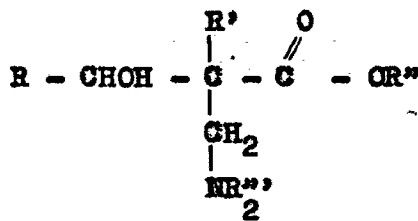


5 genación de un derivado alcoilado de un ester de ácido β -cetonico.

Según este procedimiento, por medio de amalgama de aluminio, se efectúa la hidrogenación de un derivado alcoilado de un ester de ácido β -cetonico de fórmula general:



10 en la que R, R' y R'' representan un radical alcoilo y NR'' es un resto de amina secundaria, de manera que se obtenga un alcohol secundario de fórmula general:

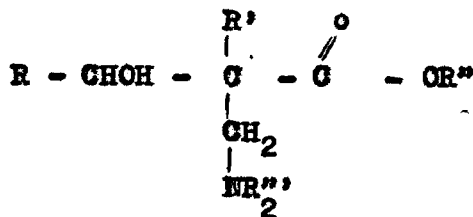


15 20 en la que R, R', R'' y NR'' tienen las mismas significaciones que en las fórmulas anteriores.

Por último, la invención se refiere también a un procedimiento de obtención de un derivado benzoilado o p-nitro-benzoilado de un alcohol secundario, según el cual se hace reaccionar este alcohol con un halogenuro de benzoilo o de p-nitrobenzoilo, en cuyo último caso, el derivado p-nitrobenzoilado obtenido se reduce luego a un derivado p-aminobenzoilado.

25 30 Según este procedimiento se hace reaccionar un alcohol secundario de fórmula general:

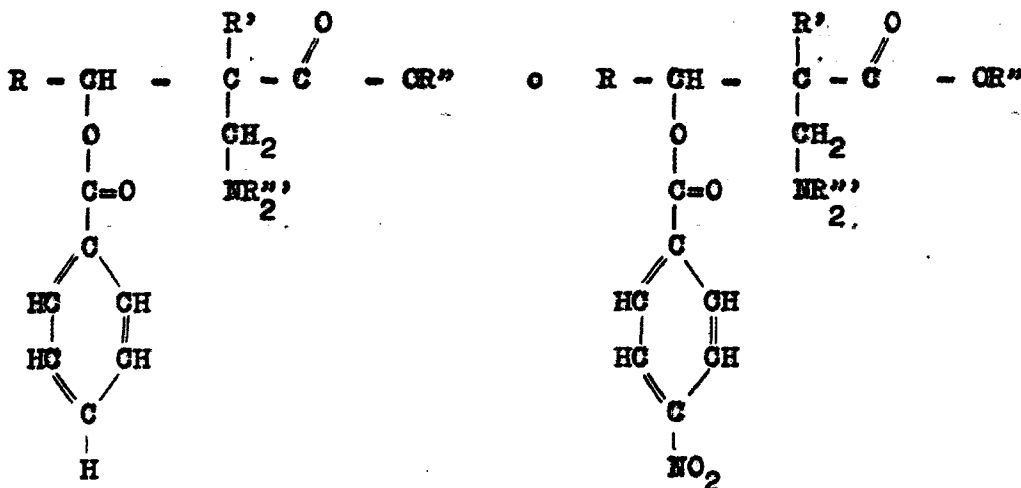
1 8762724



5

en la que R, R' y R'' indican un radical alcoylado y NR''₂ es un resto de amina secundaria, con un halogenuro de benzilo o de p-nitrobenzilo, de manera que se obtenga un derivado benzilado o p-nitrobenzilado de fórmulas generales:

10



15

20

en las que R, R', R'' y NR''₂ tienen las mismas significaciones que en las fórmulas anteriores.

En todas las fórmulas indicadas, R, R' y R'' pueden ser iguales o distintos uno de otro.

25

Los derivados benzilados y p-aminobenzilados obtenidos constituyen poderosos anestésicos locales.

En los ejemplos siguientes podrán apreciarse otros detalles y particularidades de la invención.

30

EJEMPLO 1.- 40 gr. de α-etil-acetoacetato de etilo se mezclan con 18 gr. de dietilamina. Se enfría la mezcla a temperatura lo más baja posible empleando hielo y



sal, y al mismo tiempo se enfrían 22 gr. de una solución acuosa al 35% de formaldehído. La solución acuosa de formaldehído se añade lentamente a la mezcla de α -etil-acetoacetato de etilo y de dietilamina.

5 La mezcla de los tres reactivos citados se clarifica añadiendo de 40 a 50 cm³ de alcohol metílico enfriado.

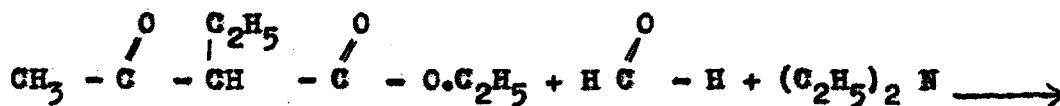
Después de una hora aproximadamente, queda terminada la condensación.

10 El producto de la reacción se enfría a -10° C y se neutraliza por adición de 40 gr. de ácido clorhídrico a 25% previamente enfriado. Se agita el producto de la reacción con éter, para recuperar las porciones neutras que se componen en su mayor parte de α -etil-acetoacetato de etilo que no ha reaccionado.

15 La solución ácida que queda se alcaliniza con 70 gr. de una solución de potasa cáustica al 30% previamente enfriada y se trata nuevamente con éter. El extracto etéreo secado sobre carbonato potásico, deja al destilar un residuo de 35 gr. Destilando al vacío el residuo básico, se obtiene el éster α -etil- α -dietilaminometil-acetoacético que hierve a 136-138° C a una presión de 19 mm. de mercurio.

20 La reacción de condensación entre el α -etil-acetoacetato de etilo, la dietilamina y el formaldehído puede representarse esquemáticamente de la manera siguiente:

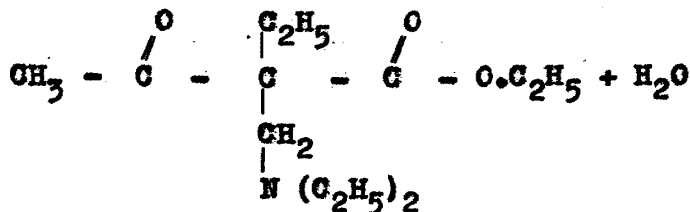
25



30

187627

24 MAR



5

EJEMPLO 2.- 36 gr. de α -metil-acetoacetato de etilo, preparado por el procedimiento descrito en Jour. Prak. Chim. 72 (2ª serie) página 553 - 1905, se mezclan en frío (enfriando con hielo) con 18 gr. de dietilamina y 22 gr. de una solución al 35% de formaldehído. La mezcla se homogeneiza por adición de alcohol.

Quando ha terminado la condensación, se separa el alcohol por destilación al vacío a baja temperatura. Se enfría a -10°C y se neutraliza el residuo de la destilación con ácido clorhídrico previamente enfriado. Las porciones neutras constituidas en su mayor parte por α -metil-acetoacetato de etilo que no ha reaccionado, se separan por medio de éter. Se alcaliniza con potasa caústica enfriada. Los productos básicos obtenidos se extraen por medio de éter.

El extracto etéreo, secado sobre sulfato de sodio, deja al destilar un residuo de 30 gr. Por destilación al vacío del residuo básico, se obtienen 26 gr. de α -metil- α -dietilaminometil-acetoacetato de etilo que hierve a 129°C a una presión de 19 mm. de mercurio.

EJEMPLO 3.- 40 gr. de α -etil-acetoacetato de etilo se condensan como en el ejemplo 1, con 30 gr. de una solución acuosa al 40% de dimetilamina y 22 gr. de una solución al 35% de formaldehído. Se obtienen 30 gr. del éster α -etil- α -dimetilaminometil-acetoacético que hierve a $108-110^\circ \text{C}$ a una presión de 19 mm. de mercurio.

EJEMPLO 4.- 25 gr. de α -metil-benzoilacetato de

24 MAR



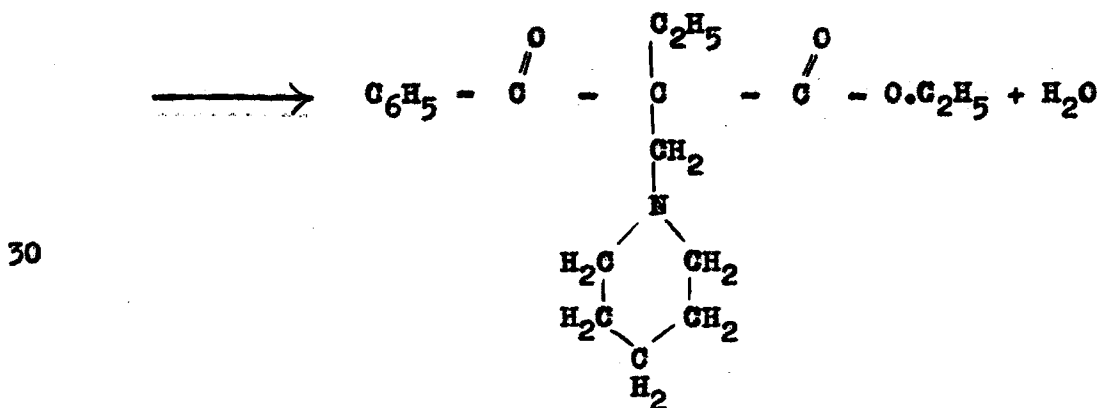
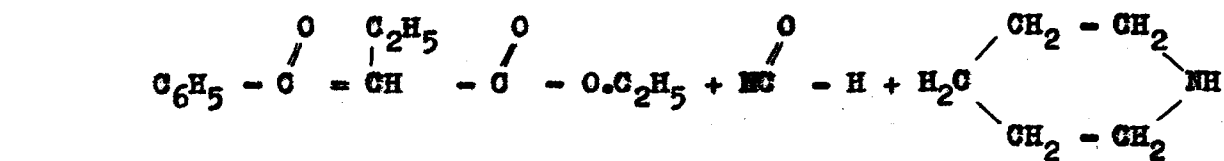
187627

etilo se calientan durante 15 minutos en baño maria con 3 gr. de paraformaldehido y 9'5 gr. de una solución alcoholica al 50% de dimetilamina. Después de enfriar, se opera como en el ejemplo 1. Se obtienen 19 gr. de α -metil- α -dimetilamino-
 5 metil-benzoilacetato de etilo de color rojo. El compuesto obtenido se descompone por destilación;

Añadiendo ácido clorhídrico seco a una solución eterea seca del compuesto obtenido, se obtienen 16 gr. de clorhidrato de α -metil- α -dimetilaminometil-benzoilacetato
 10 de etilo que, después de cristalizarlo en acetato de etilo, tiene un punto de fusión de 146-147°C.

EJEMPLO 5.- 22 gr. de α -etilbenzoilacetato de etilo, preparado por el procedimiento Bayer (Ber 16 p.2130 - 1883), se calientan, como en el ejemplo 3, con 3 gr. de para-
 15 formaldehido y 8'5 gr. de piperidina. Se enfria y luego se opera como en el ejemplo 1. Se obtienen 19'5 gr. de α -etil- α -piperidinometil-benzoilacetato de etilo de color rojo.

La reacción de condensación entre los tres reactivos citados puede representarse esquemáticamente de la ma-
 20 nera siguiente:

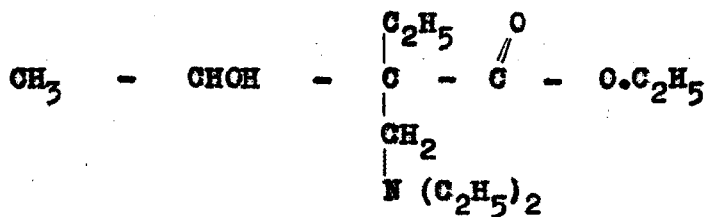
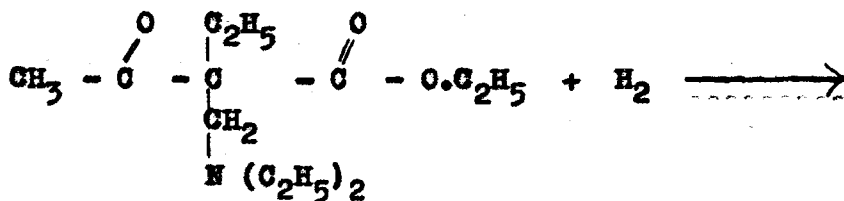


187627



Añadiendo ácido clorhídrico seco a una solución eterea seca de α -etil- α -piperidinometil-benzoilacetato de etilo, se obtienen 19'5 gr. del clorhidrato de este ester, que, después de cristalizado en acetato de etilo, funde a 144-145°C.

EJEMPLO 6.- El ester α -etil- α -dietilaminometil-acetoacetico obtenido en el ejemplo 1 se reduce a alcohol secundario por medio de amalgama de aluminio, según la siguiente fórmula esquemática:



Se emplea aproximadamente 4 veces la cantidad teorica de amalgama de aluminio. Esta amalgama se introduce en eter y se añade al ester de una sola vez. Se añade lentamente el agua necesaria para la reacción, con objeto de que ésta no se efectue con demasiada violencia.

La reacción de hidrogenación se desarrolla a la temperatura ordinaria. Una vez terminada la reacción, se añade una solución al 25% de sosa cáustica para disolver el hidróxido de aluminio formado.

Se separa la capa de eter y se trata la solución alcalina por medio de eter en varias veces. Se seca el ex-

24 MA



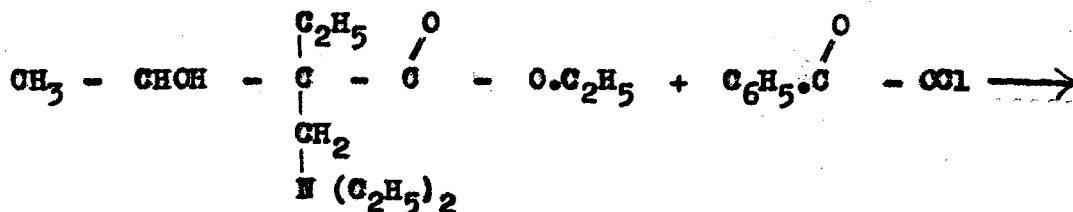
187627

tracto etereo total sobre carbonato potásico y se separa el eter por destilación. El residuo se destila al vacio y se obtiene el alcohol secundario que hierve a 146°C a una presión de 19 mm. de mercurio. El alcohol secundario obtenido es inestable.

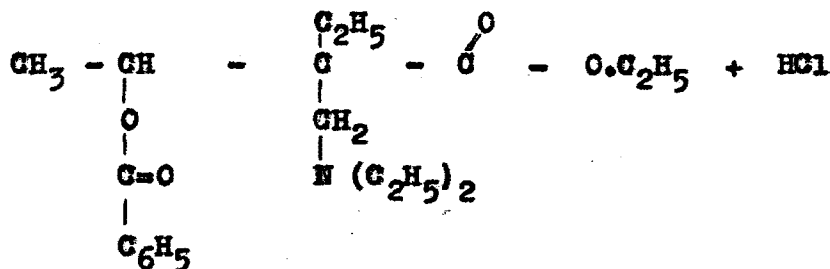
5

EJEMPLO 7.- El alcohol secundario obtenido en el ejemplo 6 se esterifica por medio de cloruro de benzilo según la fórmula esquemática siguiente:

10



15



20

6 gr. de alcohol secundario, obtenido como en el ejemplo 5, se disuelven en 10 a 15 cm³ de cloroformo y se trata poco a poco con una solución de 3'4 gr. de cloruro de benzilo disueltos en cloroformo.

25

Una vez terminada la reacción, se destila el cloroformo y se obtiene un residuo no cristalizado, que se trata con eter seco o con acetato de etilo o una mezcla de estos dos disolventes. Después de cristalizado, se tienen 8'8 gr. de clorhidrato, que, después de cristalizar en una mezcla de alcohol y acetato de etilo, funde a 138°C.

30

EJEMPLO 8.- Puede también prepararse el ester del ácido p-aminobenzoico del alcohol obtenido en el ejemplo 5,

24 MAR



187627

tratando 10'8 gr. de este alcohol disueltos en cloroformo con una solución de 8'2 gr. de cloruro de p-nitro-benzoilo.

Operando como en el ejemplo 6, se obtienen 11'5 gr. de clorhidrato que funde a 161°C.

5 10 gr. de este clorhidrato disueltos en alcohol metílico se reducen tratándolos por medio de carbón paladiado o de platino.

Una vez reducido, se filtra y se extrae el alcohol metílico por destilación al vacío. El residuo de la 10 destilación al vacío, que se presenta en forma de un residuo no cristalizabile, de color pardo amarillento, se disuelve en agua y se precipita por medio de amoniaco.

El precipitado coposo obtenido se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y eter de petroleo o en 15 alcohol absoluto. El ester p-aminobenzoico final funde a 194°C y su clorhidrato a 198-199°C.

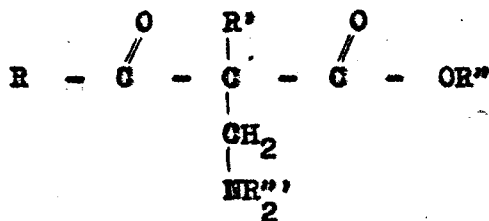
La invención no se limita a los ejemplos descritos, pudiéndose introducir diversas modificaciones en las formas de operar, con tal de que estas modificaciones no sean 20 contrarias a la esencia de la invención.

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

25 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de los esteres de acidos β -cetonicos, en el que se hace reaccionar un ester β -cetonico con formaldehido y una amina secundaria, caracterizado por partir de un ester alcoilado en α , de manera que se obtenga un derivado de fórmula general:
30

24 MA



5

en la que R, R' y R'' representan un radical alcohilo y NR''₂ es un resto de amina secundaria.

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por preparar el α-etil-α-dietilaminometil-acetoacetato de etilo por reacción del α-etil-acetoacetato de etilo dietilamina y formaldehido.

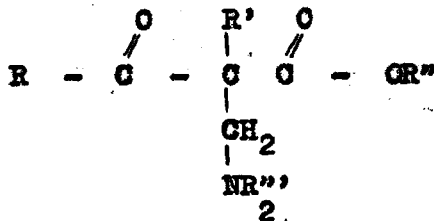
15

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por preparar el ester α-etil-α-piperidinometil-benzoilacetico por reacción del α-metil-benzoil-acetato de etilo con la piperidina y formaldehido.

20

4.- Procedimiento para la obtención de un alcohol secundario por hidrogenación de un derivado alcohilado de un ester de ácido β-cetonico, caracterizado por efectuar, por medio de la amalgama de aluminio, la hidrogenación de un derivado alcohilado de un ester de ácido β-cetonico de fórmula general:

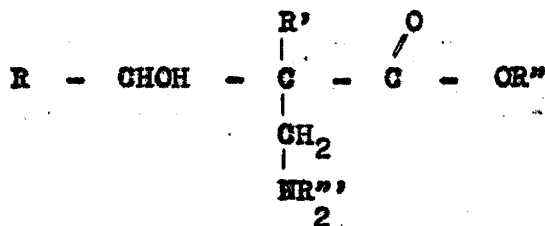
25



30

en la que R, R' y R'' representan un radical alcohilado y NR''₂ es un resto de amina secundaria, de manera que se obtenga un alcohol secundario de fórmula general:

187627
24 MAR



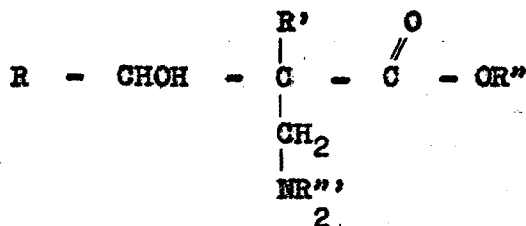
5

en la que R, R', R'' y NR''₂ tienen las mismas significaciones que en la fórmula anterior.

10

5.- Procedimiento para la obtención de un derivado benzoylado de un alcohol secundario en el que se hace reaccionar este alcohol secundario con un halogenuro de benzoylo, caracterizado por hacer reaccionar un alcohol secundario de fórmula general:

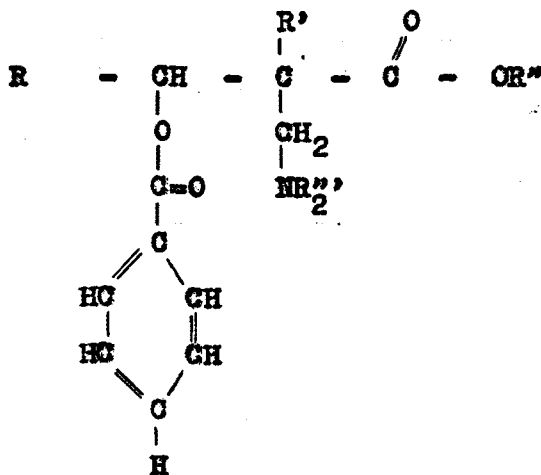
15



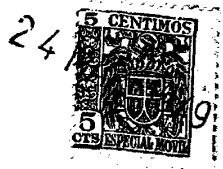
20

en la que R, R' y R'' representan un radical alcoylado y NR''₂ es un resto de amina secundaria, con un halogenuro de benzoylo de manera que se obtenga un derivado benzoylado de fórmula general:

25



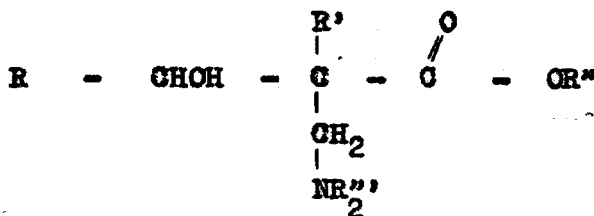
30



en la que R, R', R'' y NR''₂ tienen las mismas significaciones que en la fórmula anterior.

5 6.- Procedimiento para la obtención de un derivado amino-benzoilado de un alcohol secundario, en el que se hace reaccionar este alcohol secundario con un halogenuro de p-nitro-benzoilo y en el que el radical nitro se reduce a radical amino, caracterizado por hacer reaccionar un alcohol secundario de fórmula general:

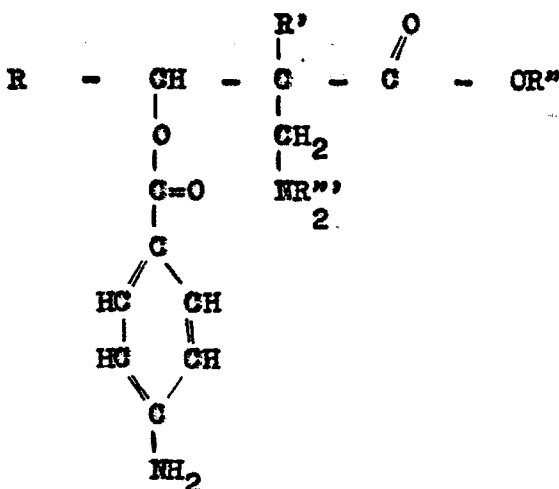
10



15

en la que R, R' y R'' representan un radical alcoilo y NR''₂ es un resto de amina secundaria, con un halogenuro de p-nitro-benzoilo y por reducir el derivado p-nitrobenzoilado obtenido a un derivado p-aminobenzoilado de fórmula:

20



25

30

en la que R, R', R'' y NR''₂ tienen las mismas significaciones que en la fórmula anterior.

24 M



187627

7.- Procedimiento para la obtención de derivados de los esteres de ácidos β -cetonicos.

Esta memoria consta de catorce páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, 24 MAR. 1949

P.A.