

206943



23

206943

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de  
RHEINPREUSSEN AKTIENGESELLSCHAFT FÜR  
BERGBAU UND CHEMIE, domiciliada en Hom-  
berg (Niederrhein.) (Alemania), por:  
\*PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ES-  
TERES ALCAMINICOS DE ACIDOS 4-amino-2-  
OXIBENZOICOS ALQUILADOS EN EL ATOMO N

Y O

---

---

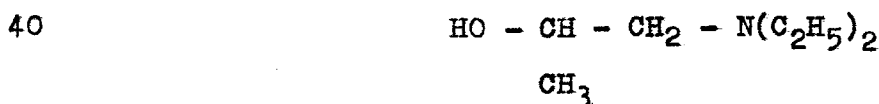
Ya se conocen los ésteres alcanínicos del ácido p-amino-  
benzónico, del ácido salicílico y de los ácidos p-aminobenzóie-  
cos alquilados en el átomo N. Por el contrario todavía no se  
han descrito ésteres alcanínicos de ácidos 4-amino-2-oxi-ben-  
5 zónicos alquilados en el átomo N y O.

La obtención de los nuevos ésteres puede realizarse con-  
virtiéndose las ácidos 4-amino-2-oxi-benzónicos alquilados en el  
átomo N y O en los ésteres de los aminoalcoholes sustituidos  
en el átomo de nitrógeno, especialmente realizando esta este-  
10 rificación en presencia de un ácido mineral enérgico o de un  
ácido arilsulfónico. Como ácido mineral enérgico puede em-  
plearse por ejemplo ácido sulfúrico concentrado, ácido fosfó-  
rico concentrado o ácido clorhídrico, y como ácidos arilsul-  
fónicos por ejemplo el ácido p-toluolsulfónico o el benzol-

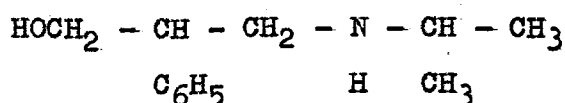


15 sulfónico. Como combinaciones de partida pueden utilizarse ácidos  
 4-amino-2-oxibenzóicos que en el átomo N y O estén sustituidos por  
 cualesquiera grupos alquílicos, aralquílicos o alquiloxialquílicos  
 con 1-10 átomos C, como el ácido 4-butyl-amino-2-butoxibenzóico,  
 el ácido 4-β-metoxietilamino-2-propoxi-benzóico o el 4-hexilamino-  
 20 2-isopropoxibenzóico.

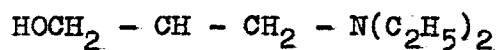
Como alcoholes amínicos pueden emplearse cualesquiera alco-  
 holes de la fórmula general HO-R-N-(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>), en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden  
 representar cualesquiera radicales, dado el caso también sustitui-  
 dos, de hidrocarburos con 1-10 átomos C, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> y dado el caso  
 25 también H y N(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>) pueden también representar un sistema anular  
 heterocíclico hidrogenado conteniendo nitrógeno. R señala un ra-  
 dical de hidrocarburo alifático sustituido, de cadena recta o ra-  
 mificada, con hasta 10 átomos de carbono. Son aminoalcoholes ade-  
 cuados por ejemplo el dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, diiso-  
 30 propilaminoetanol, metiletilaminoetanol, etilisopropilaminoetanol,  
 metilaminoetanol, etilaminoetanol, exilaminoetanol, difenilamino-  
 etanol, benzilaminoetanol, di-(feniletíl)-aminoetanol, o-nitro-  
 fenilaminoetanol, di-(p-tolil)-aminoetanol, di-(p-etilfenil)-ami-  
 noetanol, piperidinoetanol, pirrolidinoetanol y tiazolidinoetanol,  
 35 igualmente que los aminopropanoles análogamente sustituidos los  
 aminobutanoles, aminopentanoles, aminohexanoles, los correspon-  
 dientes derivados de los aminoalcoholes más elevados y sus isóme-  
 ros con cadena ramificada o sustituida, como el 1-metil-2-dietil-  
 aminoetanol-(1) de la fórmula:



el 2-fenil-3-isopropilamino-propanol-(1) de la fórmula



45 o el 2-bromo-3-dietilamino-propanol-(1) de la fórmula:



Br

La esterificación se realiza preferentemente a temperaturas entre unos 0 y 200°. Se puede también eliminar del modo conocido el agua originada en la reacción mediante adición de líquidos adecuados, como benzol, toluol, xilol, tetracloruro de carbono, hexano u otros líquidos análogos insolubles en agua, que con esta destilan azeotrópicamente, eliminándola en la destilación como mezcla azeótropa, con lo cual se obtiene un aumento en el rendimiento de ésteres.

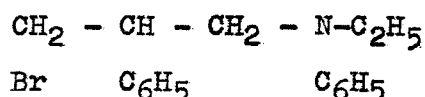
55 Se ha descubierto además que para la obtención de las nuevas combinaciones, en lugar de la esterificación directa los ácidos 4-amino-2-oxi-benzóicos alquilados en el átomo N y O se esterifican primeramente con un alcohol halogenado, por ejemplo etilenclorhidrina, 3-bromopropanol o 3-cloro-2-fenilpropanol, en presencia de un ácido mineral o de un ácido arilsulfónico e inmediatamente los ésteres halogenalquílicos entonces originados se pueden hacer reaccionar, dado el caso bajo presión, con una amina primaria o secundaria. La amina primaria o secundaria puede ser alifática, aromática o alifático-aromática. Como aminas pueden 65 también emplearse combinaciones heterocíclicas hidrogenadas conteniendo nitrógeno. Son aminas adecuadas, por ejemplo la dietilamina, feniletilamina, benzilamina, di-(p-tolil)-amina, piperidina y tiazolidina. La esterificación de los ácidos 4-amino-2-oxi-benzóicos alquilados en el átomo N y O con alcoholes halogenados se efectúa preferentemente a temperaturas entre unos 0° y 200°. 70 La subsiguiente transformación de los ésteres halogenalquílicos con una amina puede realizarse en presencia de un disolvente no polar o de un dispersor. Pueden también emplearse el benzol, toluol, nitrobenzol, acetato de etilo, dioxano hexano, y mezcla de 75 hidrocarburos alifáticos saturados. En esta transformación se



23

trabaja también por regla general a temperaturas como máximo hasta de 200°, preferentemente bajo presiones de 1-50 at.

Se ha descubierto también que para la preparación de las nuevas combinaciones, en lugar de los ácidos libres 4-amino-2-oxibenzóicos alquilados en el átomo N y O, pueden emplearse sus sales metálicas, y en lugar de los aminoalcoholes, sus ésteres halogenhídricos. Como sales convienen las alcalinas, dado el caso también las sales terreoalcalinas, incluidas las de magnesio. Como ésteres halogenhídricos de los aminoalcoholes se prestan por ejemplo el 1-cloro-2-dietilamino-etano, el 1-cloro-3-benzilaminopropano o el 1-bromo-2-fenil-3-(fenil-etil-amino)-propano de la fórmula:



La transformación de las sales de los antes citados ácidos 4-amino-2-oxi-benzóicos sustituidos con los ésteres de ácidos halogenhídricos se realiza preferentemente en presencia de un disolvente anhidro, dado el caso bajo presiones de 1-50 at y de temperaturas de 0-200° C. Como disolventes se prestan entre otros el acetato de etilo, el isopropanol, butanol, benzol y nitrobenzol.

Se ha descubierto además que la obtención de los nuevos ésteres puede también realizarse por una reacción de reesterificación. Así como materiales de partida, en lugar de los ácidos libres 4-amino-2-oxi-benzóicos sustituidos, pueden emplearse sus ésteres de bajo peso molecular, por ejemplo sus ésteres metílicos o etílicos, que luego al reaccionar con un aminoalcohol dan los ésteres perseguidos. Por ésteres de bajo peso molecular deben entenderse aquellos cuyo componente alcohólico contiene de 1 a 5 átomos C. Las reesterificaciones se efectúan por caldeo de varias horas de los componentes a temperaturas de unos 80-150°. Para aumentar el rendimiento es conveniente agregar a la mezcla de reesterificación una pequeña cantidad de un alcoholato, como etilato



sódico y separar continuamente por destilación el alcohol de bajo peso molecular formado en la reacción reesterificadora.

110 Ejemplo 1:

Ester dimetilaminoetílico del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxibenzóico.

a) 26,5 g (1/10 mol) de ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxibenzóico se incorporan a una mezcla preparada enfriando con hielo, de 100  
 115 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado y 80 g de β -dimetilaminoetanol. Después de calentar durante 12 horas al baño de vapor, se vierte el producto de la reacción sobre hielo, agitando se agrega carbonato potásico hasta reacción fuertemente alcalina y se extrae con éter el éster dimetilaminoetílico formado del ácido 4-n-  
 120 butilamino-2-n-butoxibenzóico. Después de secar el extracto etéreo con sulfato sódico anhidro y evaporar el éter, se obtiene el éster en forma cristalina con punto de fusión 47° (de ligroina).  
 Hidrocloruro: prismas obtenidos de metiletilcetona, con punto de fusión 126°.

125 b) 15 g de ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxibenzóico, 50 g de ácido p-toluolsulfónico, 50 g de alcohol dimetilaminoetílico y 200 cm<sup>3</sup> de toluol se calientan a ebullición en el baño de aceite hasta que en el separador de agua acoplado termine la separación de  
 130 agua. El producto de la reacción se vierte en agua de hielo y se alcaliniza con carbonato potásico agitando. Después de separar la disolución acuosa, se lava la disolución toluólica con agua, se seca y se concentra al vacío. El éster dimetilaminoetílico impuro obtenido del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxibenzóico se purifica por recristalización en ligroina. Punto de fusión 47°.

135 Ejemplo 2:

Ester dietilaminoetílico del ácido 4-n-butilamino-2-metoxibenzóico.

15 g de ácido 4-n-butilamino-2-metoxibenzóico se calientan al baño de vapor durante 10 horas con 50 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado y 100 g de etilenclorhidrina. Después de separar por evapora-



23

140 ción al vacío la etilenclorhidrina en exceso, el producto de la  
 reacción se vierte en agua de hielo, se neutraliza la disolución  
 con carbonato sódico y el éster cloretílico formado del ácido 4-n-  
 butilamino-2-metoxibenzóico se aísla por extracción con éster acé-  
 tico. Después de secar la disolución y de evaporar el disolvente,  
 145 se obtiene el éster impuro como aceite que sin ulterior purifica-  
 ción, disuelto en 50 cm<sup>3</sup> de benzol, se hace reaccionar con 20 g  
 de dietilamina en un autoclave durante 8 horas a 120-130°.

El contenido del autoclave se disuelve en ácido clorhídrico  
 diluido, se separa la capa benzólica y la disolución ácida se tra-  
 150 ta con carbonato sódico hasta reacción alcalina. El éster dietila-  
 minoetílico del ácido 4-n-butilamino-2-metoxibenzóico separado en  
 estado oleoso, se aísla por extracción con éter. Dihidrocloreuro:  
 punto de fusión 143°.

Ejemplo 3:

155 Ester dimetilaminoetílico del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxi-ben-  
zóico.

15 g de ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxi-benzóico se calientan al  
 baño de vapor durante 10 horas con 50 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico con-  
 centrado y 100 g de etilenclorhidrina. Después de evaporar al va-  
 160 cío la etilenclorhidrina en exceso, el producto de la reacción se  
 vierte en agua de hielo, se neutraliza la disolución con otra de  
 carbonato sódico y por extracción con éster acético se aísla el  
 éster cloretílico formado del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxi-ben-  
 zóico. Después de secar la disolución y evaporar el disolvente, se  
 165 obtiene el éster impuro que sin ulterior purificación disuelto en  
 50 cm<sup>3</sup> de benzol se hace reaccionar con 20 g de dimetilamina en un  
 autoclave durante 8 horas a 120-130°. El contenido del autoclave  
 se disuelve en ácido clorhídrico diluido, se separa la capa benzó-  
 lica y la disolución ácida se trata con carbonato sódico hasta re-  
 170 acción alcalina. El éster dimetilaminoetílico separado del ácido  
 4-n-butilamino-2-n-butoxi-benzóico se aísla por extracción con éter.



Hidrocloruro: punto de fusión 126° (prismas de metiletilcetona).

Ejemplo 4:

175 Ester dimetilaminoetílico del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxi-  
benzónico.

1,15 g de sodio metálico se disuelven en 300 cm<sup>3</sup> de isopropanol anhidro. A la disolución caliente de alcoholato se agregan luego 13,3 g de ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxibenzónico y en el espacio de una hora, hirviendo y agitando se agrega a gotas la disolución 180 de 9 g de cloruro de dimetilaminoetílo en 20 cm<sup>3</sup> de benzol. Después de otra hora se enfria, se filtra y se concentra la disolución al vacío. El residuo oleoso se disuelve en cloruro isopropílico y la disolución se lava con disolución diluida de carbonato sódico. Después de secar la disolución de cloruro isopropílico y 185 de evaporar el disolvente, se obtiene cristalino el éster dimetilaminoetílico del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxi-benzónico. Punto de fusión del hidrocloruro: 126°.

Ejemplo 5:

190 Ester dimetilaminoetílico del ácido 4-n-butilamino-2-isopropoxi-  
benzónico.

25,1 g de ácido 4-n-butilamino-2-isopropoxibenzónico se agregan a una disolución de isopropilato sódico preparada a 60-70° con 500 cm<sup>3</sup> de alcohol isopropílico anhidro y 2,3 g de sodio. Agitando e hirviendo se introduce a gotas en el espacio de 3 horas la disolución 195 de 11,7 g de cloruro dimetilaminoetílico en 20 cm<sup>3</sup> de benzol y se calienta luego otras 2 horas con reflujo.

Después de filtrar se concentra la disolución al vacío por evaporación. El residuo oleoso se disuelve en ácido clorhídrico diluido y la disolución se agita repetidas veces con cloruro isopropílico. 200

La disolución ácida acuosa se trata ahora con carbonato potásico hasta reacción fuertemente alcalina y el éster formado dimetilaminoetílico del ácido 4-n-butilamino-2-isopropoxibenzónico se



aisla por extracción con cloruro isopropílico.

205 Después de evaporar el disolvente, se obtiene el éster como aceite.

El cloruro de la combinación cristaliza en metiletilcetona en agujas con punto de fusión 81°.

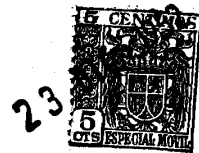
Ejemplo 6:

210 Ester dimetilaminoetílico del ácido 4-isopropilamino-2-n-butoxi-benzóico.

24 g de éster metílico del ácido 4-isopropilamino-2-n-butoxi-benzóico se calientan en baño de aceite a 120-130° con 200 g de alcohol dimetilaminoetílico y 1 g de metilato sódico, hasta tanto  
215 que ya no destile más metanol. El producto de la reacción se calienta luego al vacío a 50-60° separándose por destilación el alcohol dimetilaminoetílico en exceso. El producto que queda en el matraz se recoge con cloruro isopropílico, la disolución se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación. El éster  
220 impuro obtenido dimetilaminoetílico del ácido 4-isopropilamino-2-n-butoxi-benzóico se purifica mediante su picrato. Punto de fusión del picrato 158°. (Agujas del alcohol isopropílico). Hidrocloruro: punto de fusión 175°.

La obtención de los nuevos ésteres según el invento puede  
225 también realizarse convirtiendo los ácidos 4-amino-2-alcoxi-benzóicos en los ésteres de los aminoalcoholes sustituidos en el átomo de nitrógeno y convirtiendo luego los ésteres alcanínicos formados de los ácidos 4-amino-2-alcoxi-benzóicos por reacción con medios alquilizadores, en los ésteres alcanínicos de los ácidos  
230 4-alcamino-2-alcoxi-benzóicos.

La introducción del grupo alquilo puede efectuarse por ejemplo haciendo reaccionar los ésteres alcanínicos de ácidos 4-amino-2-alcoxi-benzóicos con halogenuros alquílicos, preferentemente con bromuros con 1-10 átomos C. Esta transformación o  
235 reacción se efectúa preferentemente en un disolvente o disper-



240 sor, como benzol o alcoholes absolutos. Como tales se prestan:  
 el benzol, toluol, acetato de etilo, dioxano, alcoholes absolu-  
 tos primarios y secundarios, como etanol, isopropanol, butanol  
 sec. y otros. La reacción se efectua preferentemente a tempera-  
 turas de 0°-200° C. También se ha comprobado ser conveniente el  
 empleo de una atmósfera gaseosa inerte, por ejemplo de nitrógeno  
 o anhídrido carbónico, dado el caso bajo presiones de 1-50 at  
 sobre la exterior.

245 En lugar de alquilizar el grupo amino aromático mediante  
 un halogenuro alquílico, la obtención de las nuevas combinacio-  
 nes puede también realizarse de modo que los ésteres alcanímicos  
 de los ácidos 4-amino-2-alcoxibenzóicos se condensen primeramen-  
 te con aldehidos o cetonas sencillos o sustituidos o con alqui-  
 loxialdehidos o alquilocetonas con 1-10 átomos C, formando el  
 250 grupo amino aromático de los ésteres alcanímicos del ácido 4-  
 amino-2-alcoxibenzóicos con los aldehidos o cetonas bases Schiff,  
 como es sabido, las cuales inmediatamente se hidrogenan por los  
 métodos conocidos en las correspondientes combinaciones N-monoal-  
 quílicas. La condensación con aldehidos o cetonas puede también  
 255 realizarse en condiciones hidrogenadoras en presencia de catali-  
 zadores de hidrogenación, por ejemplo de óxido de níquel o de  
 platino. Este último método tiene la ventaja de que no se requie-  
 re aislar de los ésteres alcanímicos y aldehidos o cetonas los  
 productos de la condensación.

260 La obtención de las nuevas combinaciones puede también rea-  
 lizarse convirtiendo primeramente los ácidos 4-amino-2-alcoxi-  
 benzóicos en sus ésteres alquílicos de bajo peso molecular e in-  
 troduciendo en su grupo amino un grupo alquilo por los métodos  
 conocidos anteriores. Los ésteres alquílicos así formados del  
 265 ácido 4-alcamino-2-alcoxibenzóico se hacen reaccionar luego con  
 un aminoalcohol para convertirse en los ésteres alcanímicos per-  
 seguidos de los ácidos 4-alcamino-2-alcoxibenzóicos.



También la obtención de las nuevas combinaciones puede efectuarse convirtiendo los ésteres halogenalquílicos de los ácidos 4-amino-2-alcóxibenzóicos por tratamiento con medios alquilizadores en los ésteres halogenalquílicos de los ácidos 4-alcamino-2-alcóxibenzóicos y realizando en estos inmediatamente el cambio del átomo de halógeno por un grupo amino mediante reacción con una amina a temperaturas de 0-200° C dado el caso aplicando presiones hasta de 200 at y/o trabajando en atmósfera gaseosa inerte, por ejemplo de nitrógeno.

Ejemplo 7:

Ester dietilaminoetílico del ácido 4-alilamino-2-n-butoxibenzóico.

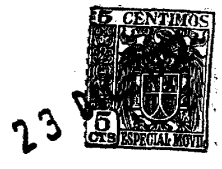
30,8 g de éster dietilaminoetílico del ácido 4-amino-2-n-butoxibenzóico se agitan durante 24 horas a la temperatura del local con 13,3 g de bromuro alílico en 250 cm<sup>3</sup> de isopropanol al 80%. Luego la disolución alcohólica se concentra al vacío a 25-30°, se disuelve en agua el residuo oleoso y la disolución se trata con carbonato potásico hasta reacción fuertemente alcalina. La base separada del éster dietilaminoetílico del ácido 4-alilamino-2-n-butoxibenzóico se aísla como aceite por extracción con cloruro isopropílico y subsiguiente evaporación del medio extractor. El éster forma un picrato con punto de fusión 142°.

(Cristales de isopropanol absl.)

Ejemplo 8:

Ester dimetilaminoetílico del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxibenzóico.

25 g de éster dimetilaminoetílico del ácido 4-amino-2-n-butoxibenzóico se disuelven en forma de su cloruro en 500 cm<sup>3</sup> de metanol al 80% y se agitan con 5 g de níquel Raney en atmósfera de nitrógeno, agregando a gotas en el espacio de 10 horas 25 g de n-butiraldehído disuelto en 50 cm<sup>3</sup> de metanol. Después de terminada la fijación de hidrógeno, se separa del catalizador por



300 filtración y la disolución se concentra al vacío. El cloruro originado del éster dimetilaminoetílico del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxibenzóico se obtiene puro por recristalización en metilacetona, con punto de fusión 126°.

Ejemplo 9:

305 Ester dietilaminoetílico del ácido 4-isobutilamino-2-n-propoxibenzóico.

33 g de monoclórhidrato del éster dietilaminoetílico del ácido 4-amino-2-n-propoxibenzóico con punto de fusión 150° se suspenden en 400 cm<sup>3</sup> de alcohol isopropílico absoluto y se agitan a la temperatura del local con 5 g de níquel Raney en una atmósfera de hidrógeno, incorporado a gotas poco a poco en el espacio de 20 horas al mismo tiempo la disolución de 15 g de aldehído isobutílico en 200 cm<sup>3</sup> de isopropanol abs. Después de este tiempo se termina la fijación de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y la disolución alcohólica se concentra al vacío. El residuo siruposo se disuelve en agua, se filtra la disolución y se trata con una disolución concentrada de carbonato sódico hasta reacción fuertemente alcalina. El éster dietilaminoetílico del ácido 4-isobutilamino-2-n-propoxibenzóico, que se separa oleoso se aísla por extracción con éter. Después de secar la disolución etérea y evaporar el disolvente, se obtiene el éster como aceite. Pícrato: punto de fusión 170°.

Ejemplo 10:

325 Ester dimetilaminoetílico del ácido 4-isopropilamino-2-n-butoxibenzóico.

32 g de monoclórhidrato del éster dimetilaminoetílico del ácido 4-amino-2-n-butoxibenzóico se agitan en un autoclave plateado y en atmósfera de hidrógeno en 300 cm<sup>3</sup> de metanol y en presencia de 5 g de níquel Raney. Con una presión de 30 at en el hidrógeno y una temperatura de 60-70° se agrega a gotas ahora en el espacio de 12 horas una disolución de 70 g de acetona en 100 cm<sup>3</sup> de



metanol. Después de terminada la reacción se filtra y se concentra por evaporación la disolución metanólica. El contenido del matraz se disuelve en agua y la disolución se trata con carbonato  
 335 potásico hasta reacción fuertemente alcalina. El éster formado y separado dimetilaminoetílico del ácido 4-isopropilamino-2-n-butoxibenzóico se aísla como aceite mediante extracción con cloruro isopropílico y evaporación del disolvente después de secar.

El hidrocloreuro cristaliza en isopropanol absoluto. Punto  
 340 de fusión: 175°.

Ejemplo 11:

Ester dimetilaminoetílico del ácido 4-n-butilamino-2-isopropoxibenzóico.

21 g de éster metílico del ácido 4-amino-2-isopropoxibenzóico se  
 345 agitan a una temperatura de 40-50° en atmósfera de hidrógeno en 300 cm<sup>3</sup> de etanol y en presencia de 1 g de óxido de platino. En el espacio de 20 horas se agrega luego a gotas la disolución de 25 g de n-butiraldehído en 50 cm<sup>3</sup> de etanol se filtra y se separa el alcohol por evaporación al vacío. El éster metílico forma-  
 350 do del ácido 4-n-butilamino-2-isopropoxibenzóico se introduce sin ulterior purificación para la subsiguiente reacción reesterificadora. Se calientan a 120-125° 15 g de éste éster con 100 g de dimetilaminoetanol agregando 0,5 g de metilato sódico hasta que se termina la formación de metanol. Después de evaporar al vacío  
 355 el dimetilaminoetanol en exceso, se disuelve en cloruro butílico sec., se lava la disolución con agua, se seca y se concentra por evaporación. El éster impuro dimetilaminoetílico obtenido del ácido 4-n-butilamino-2-isopropoxibenzóico se convierte en su hidrocloreuro que en metiletilcetona cristaliza en agujas con punto  
 360 de fusión 81°.

Ejemplo 12:

Ester piperidinoetílico del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxibenzóico.



25 g de éster cloretílico del ácido 4-amino-2-n-butoxibenzóico  
365 se disuelven en 250 cm<sup>3</sup> de alcohol isopropílico. Después de agre-  
gar 3 g de níquel Raney se agita en atmósfera de hidrógeno, agre-  
gando a gotas bajo una presión de 10-15 at y una temperatura de  
40° en el espacio de 5 horas, la disolución de 20 g de n-butiral-  
dehído en 50 cm<sup>3</sup> de alcohol isopropílico. Después de terminada  
370 la fijación de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración  
y se concentra la disolución por evaporación. El éster impuro  
cloretílico formado del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxibenzóico  
cristaliza y funde a 56°.

15 g de este éster se calientan durante 12 horas al baño  
375 de vapor con 10 g de piperidina. Después de evaporar al vacío se  
disuelve el residuo en ácido clorhídrico diluido y las porciones  
no disueltas se eliminan por extracción con éter. La disolución  
ácida se trata con carbonato potásico sólido hasta reacción fuer-  
temente alcalina, separándose en forma oleosa el éster piperidi-  
380 noetílico formado del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxibenzóico.  
Después de aislar el éster por extracción con éter, se obtiene  
el primero como aceite. Picrato: punto de fusión 145°.

La obtención de los nuevos ésteres puede también realizar-  
se partiendo de ésteres alcanínicos de ácidos 4-amino-2-oxiben-  
385 zóicos que estén alquilizados en el grupo amino aromático y ete-  
rificando en estos el grupo oxi en presencia de álcalis. Esta  
alquilización o eterificación del grupo oxi puede lograrse por  
diversos medios alquilizadores, por ejemplo los ésteres alquili-  
cos de ácidos aril o alquilarilsulfónicos, o mediante halogenu-  
390 ros alquílicos, particularmente bromuros o yoduros, a temperatu-  
ras de 20-200°. Esta transformación puede además verificarse en  
un disolvente o dispersor anhidro, como benzol, toluol, acetato  
de etilo dioxano, alcoholes absolutos primarios y secundarios,  
como etanol, isopropanol, butanol secundario y otros. También se  
395 ha comprobado ser conveniente el empleo de una atmósfera gaseosa



inerte, por ejemplo de nitrógeno, dado el caso aplicando presión hasta de 200 at.

Preferentemente se emplean como material de partida los fenolatos alcalinos, generalmente bien aislables, de ésteres al-  
400 camínicos de los ácidos 4-alcamino-2-oxibenzóicos, por ejemplo el fenolato potásico de uno de estos ésteres, el cual se hace reaccionar luego con el correspondiente medio alquilizador.

Como medios alquilizadores para eterificación del grupo oxi pueden por ejemplo servir: el éster metílico del ácido ben-  
405 zolsulfónico, el éster etílico del ácido p-toluolsulfónico, el yoduro de isopropilo, el bromuro de n-butilo, el bromuro de ali-  
lo, el cloruro de  $\beta$ -metoxietilo y otros.

La preparación de las nuevas combinaciones puede también realizarse convirtiendo primeramente los ácidos 4-alcamino-2-  
410 oxibenzóicos en sus ésteres alquíflicos de bajo peso molecular y esterificando en estos el grupo oxi por los métodos anteriores conocidos. Los ésteres alquíflicos del ácido 4-alcamino-2-alcoxi-  
benzóico así obtenidos se reesterifican luego inmediatamente con un aminoalcohol sustituido en el átomo de nitrógeno en los éste-  
415 res alcamínicos de los ácidos 4-alcamino-2-alcoxibenzóicos.

Puede además la obtención de las nuevas combinaciones rea-  
lizarse esterificando el grupo oxi en los ésteres halogenalquíf-  
licos de los ácidos 4-alcamino-2-oxibenzóicos y en los ésteres  
halogenalquíflicos así originados de los ácidos 4-alcamino-2-alco-  
420 xibenzóicos se sustituye el átomo de halógeno por un grupo amino sustituido mediante reacción con una amina primaria o secundaria a temperaturas de 0-200°, dado el caso empleando presiones hasta de 200 at y/o en una atmósfera gaseosa inerte, por ejemplo de nitrógeno o de anhídrido carbónico.

425 Ejemplo 13:

Ester dietilaminoetílico del ácido 4-alilamino-2-n-propoxiben-  
zóico.



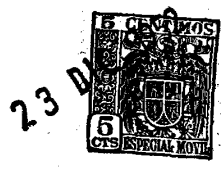
28 g de éster dietilaminoetílico del ácido 4-alilamino-2-oxiben-  
 zóico se disuelven en 100 cm<sup>3</sup> de etanol abs. Después de agregar  
 430 una disolución de 5,6 g de hidróxido potásico en 100 cm<sup>3</sup> de eta-  
 nol absoluto y 12,3 g de bromuro de n-propilo, se calienta duran-  
 te 5 horas a ebullición. Después de separar por filtración el  
 bromuro potásico formado, se concentra la disolución alcohólica  
 al vacío. El residuo oleoso obtenido se disuelve en ácido clor-  
 435 hídrico diluido y para eliminar los productos secundarios se ex-  
 trae algunas veces con cloruro isopropílico.

Después de clarificar la disolución clorhídrica con carbón  
 activo, se alcaliniza con amoníaco y el éster dietilaminoetílico  
 formado del ácido 4-alilamino-2-n-propoxibenzóico se aísla por  
 440 extracción con cloruro isopropílico. Después de secar la disolu-  
 ción y evaporar el disolvente se obtiene el éster como aceite.  
 La combinación forma un picrato que recristalizado en isopropanol  
 absoluto funde a 131°.

Ejemplo 14:

445 Ester dietilaminoetílico del ácido 4-isobutilamino-2-n-propoxi-  
 benzóico.

25 g de fenolato potásico del éster dietilaminoetílico del ácido  
 4-isobutilamino-2-oxibenzóico (preparado con el éster, disuelto  
 en isopropanol, después de agregar la cantidad calculada de le-  
 450 jía isopropanólica de potasa caústica) se calientan durante 4  
 horas a ebullición en 200 cm<sup>3</sup> de isopropanol absoluto con 17 g  
 de éster n-propílico del ácido p-toluolsulfónico. Después de fil-  
 trar se concentra por evaporación, el residuo oleoso se disuelve  
 en ácido sulfúrico diluido y la disolución se extrae con éter  
 455 para eliminar las porciones no básicas. Luego la disolución áci-  
 da se trata con carbonato potásico hasta reacción fuertemente  
 alcalina. El éster dietilaminoetílico formado y que se separa  
 oleoso, del ácido 4-isobutilamino-2-n-propoxibenzóico se aísla  
 por extracción con éter. Después de secar la disolución etérea



460 y evaporar el disolvente, se obtiene el éster como aceite. Picra-  
to (de isopropanol): punto de fusión, 170°.

Ejemplo 15:

Ester dimetilaminoetílico del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxi-  
benzónico.

465 Una disolución de 28 g de hidróxido potásico en 500 cm<sup>3</sup> de  
isopropanol absoluto se incorpora a una disolución de 112 g de  
éster metílico del ácido 4-n-butilamino-2-oxibenzónico en 500 cm<sup>3</sup>  
de isopropanol absoluto. Después de breve tiempo se separa cris-  
talizada la sal potásica del éster. Rendimiento, 97 g (75%). Por  
470 concentración de las aguas madres al vacío se obtienen otras  
porciones del producto.

Para la subsiguiente reacción de la sal potásica con bro-  
muro de N-butilo en isopropanol absoluto no se requiere aislar  
la sal potásica. Todos los componentes de la reacción pueden ha-  
475 cerse actuar directamente entre sí.

46 g de hidróxido potásico disueltos en 1 litro de isopro-  
panol, 182 g del éster metil del ácido 4-n-butilamino-2-oxiben-  
zónico y 140 g de bromuro de n-butilo se hierven con reflujo du-  
rante 24 horas. Después de separar por aspiración se concentra  
480 al vacío la disolución y el residuo oleaginoso se disuelve en un  
litro de cloruro isopropílico. La disolución se lava con otra di-  
solución de carbonato sódico y con agua, se seca y se concentra  
al vacío.

El éster metílico originado del ácido 4-n-butilamino-2-n-  
485 butoxibenzónico se separa por destilación a vacío elevado como  
fracción oleosa con punto de ebullición del 180-190°/0,1 mm Hg.

20 g de este éster se calientan al baño de aceite a 120-  
130° con 200 g de alcohol dimetilaminoetílico y 1 g de metilato  
sódico hasta que prácticamente cesa la destilación de metanol.

490 El producto de la reacción se calienta luego al vacío a 70-80°,



con lo que se separa por destilación el alcohol dimetilaminoetí-  
lico en exceso. El producto que queda en el matraz se recoge con  
cloruro de isopropilo, la disolución se lava repetidas veces con  
agua, se seca y se concentra. El éster dimetilaminoetílico obte-  
495 nido bruto del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxibenzóico se convier-  
te en el hidrocioruro que por recristalización en metiletiloetona  
se obtiene puro con punto de fusión 126°.

Ejemplo 16:

Ester dimetilaminoetílico del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxiben-  
500 zóico.

131 g de fenolato potásico del éster metílico (preparado del és-  
ter, disuelto en isopropanol y la cantidad equivalente de hidró-  
xido potásico, disuelto en isopropanol) del ácido 4-n-butilamino-  
2-oxibenzóico se calientan en un autoclave durante 3 horas a 120°  
505 bajo nitrógeno, con 70 g de bromuro de n-butilo y un litro de iso-  
propanol anhidro. Después de separar por filtración el bromuro  
potásico precipitado, se concentra al vacío la disolución isopro-  
panólica y se destila el residuo oleoso, obteniéndose como aceite  
amarillo claro el éster metílico formado del ácido 4-n-butilamino-  
510 2-n-butoxibenzóico.  $Kp_{0,1}$  185-189°.

50 g de este éster después de agregar 1 g de metilato sódico  
y 20 g de dimetilaminoetanol se calientan al baño de aceite a 120°  
hasta que termina la destilación de metanol. Inmediatamente se  
concentra al vacío y el residuo oleoso se disuelve en ácido clor-  
515 hídrico diluido. La disolución ácida se extrae varias veces con  
cloruro isopropílico para eliminar las porciones de reacción no  
básica. Después de añadir carbonato potásico hasta reacción fuer-  
temente alcalina, se aísla el éster dimetilaminoetílico formado y  
separado del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxibenzóico mediante ex-  
520 tracción con cloruro isopropílico. El extracto se seca y se con-  
centra por evaporación. El éster impuro oleoso cristaliza después  
de algún tiempo. Recristalizando en ligroína se obtiene puro con  
punto de fusión 47°.

Ejemplo 17:525 Ester piperidinoetilico del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxiben-  
zólico.

27 g de éster cloretílico del ácido 4-n-butilamino-2-oxibenzóico,  
con punto de fusión 68° se disuelven en 100 cm<sup>3</sup> de alcohol iso-  
propílico absoluto y se agregan 5,6 g de hidróxido potásico di-  
530 sueltos en 200 cm<sup>3</sup> de isopropanol absoluto y 20 g de yoduro n-  
butílico. La mezcla se calienta durante 3 horas al baño de va-  
por. Después de filtrar se concentra al vacío. El éster cloretí-  
lico impuro del ácido 4-n-butilamino-2-n-butoxibenzóico obtenido  
se emplea sin ulterior purificación para la subsiguiente reac-  
535 ción con piperidina.

15 g de este éster se calientan en un autoclave durante 4  
horas a 120° con 30 cm<sup>3</sup> de benzol y 10 g de piperidina. El pro-  
ducto de reacción se disuelve en ácido clorhídrico diluido y se  
separa el benzol. Después de alcalinizar la disolución acuosa  
540 con disolución de carbonato sódico, se aísla por extracción con  
cloruro isopropílico el éster piperidinoetilico formado del áci-  
do 4-n-butilamino-2-n-butoxibenzóico. Después de secar la diso-  
lución y evaporar el disolvente, se obtiene el éster como aceite.  
Su picrato cristaliza en alcohol. Punto de fusión 145°.

545 Los nuevos ésteres básicos preparados por estos métodos, de  
los ácidos 4-alcamino-2-alcóxibenzóicos se distinguen en parte  
por su acción anestésica local extraordinariamente elevada, la  
cual supera grandemente a la de las combinaciones hasta ahora  
conocidas de acción anestésica local, siendo en parte extraordi-  
550 nariamente pequeña la toxicidad de las nuevas combinaciones.

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

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la obtención de ésteres alcamínicos  
de ácidos 4-amino-2-oxibenzóicos alquilados en el átomo N y O o  
alquilizados, caracterizado porque ácidos 4-amino-2-oxi-benzóico-



555 cos alquilizados en el átomo N y O se transforman en los ésteres de aminoalcoholes.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque ácidos 4-amino-2-oxibenzóicos, alquilizados en el átomo N y O, se esterifican en presencia de un ácido mineral 560 energético o ácido arilsulfónico con un aminoalcohol.

3.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 2, caracterizado porque la esterificación se realiza en presencia de líquidos de arrastre que con agua destilan azeotrópicamente.

4.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque primeramente con un alcohol halogenado se esterifican 565 ácidos 4-amino-2-oxibenzóicos alquilizados en el átomo N y O en presencia de un ácido mineral energético o ácido arilsulfónico y los ésteres halogenalquílicos originados se hacen reaccionar inmediatamente con una amina, dado el caso bajo presión.

570 5.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque una sal de un ácido 4-amino-2-oxibenzóico alquilizado en el átomo N y O se hace reaccionar, dado el caso bajo presión, con un éster de ácido halogenhídrico de un aminoalcohol, dado el caso en presencia de un disolvente anhidro.

575 6.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque ésteres alquílicos de bajo peso molecular de ácidos 4-amino-2-oxibenzóicos alquilizados en el átomo N y O se reesterifican con un aminoalcohol.

580 7.- Procedimiento para la obtención de ésteres alcanínicos de ácidos 4-amino-2-oxi-benzóicos alquilizados en el átomo N y O, caracterizado porque en el grupo amino aromático de un éster alcanínico de un ácido 4-amino-2-alcoxibenzóico se introduce un grupo alquilo sencillo o sustituido.

585 8.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 7, caracterizado porque un éster alcanínico de un ácido 4-amino-2-al-



coxibenzóico se hace reaccionar con un halogenuro alquilico.

590 9.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 8, caracterizado porque la reacción se verifica en presencia de un medio fijador de ácidos dado el caso bajo presión elevada de gases inertes.

595 10.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 7, caracterizado porque un éster alcanínico de un ácido 4-amino-2-alcoxibenzóico se hace reaccionar con un aldehido o cetona sencillo o sustituido y el producto de condensación entonces originado se hidrogena en un éster alcanínico alquilizado en el grupo amino aromático de un ácido 4-amino-2-alcoxibenzóico.

600 11.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 10, caracterizado porque la condensación de los ésteres alcanínicos con los aldehidos o cetonas se realiza en condiciones hidrogenadoras.

605 12.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 7 a 11, caracterizado porque en la transformación en lugar de un éster alcanínico de un ácido 4-amino-2-alcoxibenzóico, se emplea un éster alquilico de bajo peso molecular de este ácido, y el éster alquilico obtenido de bajo peso molecular de un ácido 4-amino-2-oxibenzóico alquilizado en el átomo N y O, se reesterifica con un aminoalcohol en el éster alcanínico perseguido de un ácido 4-amino-2-oxibenzóico alquilizado en el átomo N y O.

610 13.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 7 a 11, caracterizado porque en la transformación, en lugar de un éster alcanínico de un ácido 4-amino-2-alcoxibenzóico, se emplea un éster halogenalquilico de estos ácidos y el éster halogenalquilico obtenido de un ácido 4-amino-2-oxibenzóico alquilizado en el átomo N y O se hace reaccionar con una amina.

615 14.- Procedimiento para la obtención de ésteres alcanínicos de ácidos 4-amino-2-oxibenzóicos alquilizados en el átomo N y O, caracterizado porque un éster alcanínico de un ácido 4-amino-2-oxibenzóico alquilizado en el grupo amino aromático se



620 convierte en su fenolato alcalino por actuación de álcalis y este fenolato se hace reaccionar inmediatamente con medios alquilizadores.

15.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 14, caracterizado porque como medios alquilizadores se emplean ésteres alquílicos del ácido aril o alcarílsulfónico.

625 16.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 14, caracterizado porque como medios alquilizadores se emplean halogenuros alquílicos sencillos o sustituidos.

17.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 14 a 16, caracterizado porque la reacción de un éster alcamínico de un ácido 4-alcamino-2-oxibenzóico con un medio alquilizador se realiza en presencia de disolventes anhidros a temperaturas hasta de 200°.

635 18.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 14 a 17, caracterizado porque la transformación se realiza dado el caso empleando presiones hasta de 200 at y dado el caso en una atmósfera gaseosa inerte.

640 19.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 14 a 18, caracterizado porque en lugar de un éster alcamínico de un ácido 4-alcamino-2-oxibenzóico, se emplea un éster alquílico de bajo peso molecular de estos ácidos y el éster alquílico de bajo peso molecular de un ácido 4-amino-2-oxibenzóico alquilado en el átomo N y O, obtenido en la transformación, se reesterifica con un aminoalcohol.

645 20.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 14 a 18, caracterizado porque en lugar de un éster alcamínico de un ácido 4-alcamino-2-oxibenzóico, se emplea un éster halogenalquílico de este ácido y el éster halogenalquílico de un ácido 4-amino-2-oxibenzóico alquilizado en el átomo N y O, obtenido en la transformación, se hace reaccionar con una amina.

650 21.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ESTERES ALCAMINI-

206943

== 22 ==

23



COS DE ACIDOS 4-AMINO-2-OXIBENZOICOS ALQUILADOS EN EL ATOMO N  
y O.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria  
descriptiva que consta de veinte y dos hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid, 23 de Diciembre de 1.952.

ANTONIO FERNANDEZ PASCUAL  
R.A.