

MAY. 1956

228276



P - 14.419

Case Núm. 41832

228276

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Detroit, Michigan, Estados Unidos de América, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE N-METIL- α -FENILSUECINIMIDA".

- o - o - o - o - o - o - o - o - o - o - o - o - o - o - o -

Este invento se refiere a un procedimiento de producción de α -fenilsuccinimidas. Más en particular, el invento se refiere a un procedimiento de preparación de N-metil- α -fenilsuccinimida.

5

La N-metil- α -fenilsuccinimida se ha convertido recientemente en un producto de gran valor para el tratamiento de la epilepsia. De acuerdo con la United States Patent No. 2,643,258 este producto puede prepararse a partir de ácido fenilsuccinico o anhídrido fenil-



MAY 1956

228 276

5 succinico por reacción con metilamina y calefacción del producto resultante. Los rendimientos que pueden obtenerse con este método son de un 65% del teórico. Sin embargo, el procedimiento tiene la desventaja de que es preciso el empleo de ácido fenil succínico o anhídrido fenilsuccínico, los cuales son productos de partida muy caros.

10 Uno de los objetos del presente invento es proporcionar un procedimiento de producción de N-metil- α -fenilsuccinimida a partir de materias primas baratas, fácilmente asequibles.

15 Uno de los objetivos del presente invento es también proporcionar un procedimiento de producción de N-metil- α -fenilsuccinimida con rendimientos mayores que los obtenidos ordinariamente mediante el empleo del método conocido de producción de esta sustancia.

20 De acuerdo con el invento, tanto estos objetivos como otros que se harán evidentes en lo que sigue, se consiguen haciendo reaccionar anhídrido fenilmaleico por lo menos con un equivalente de metilamina a una temperatura por debajo de unos 45° C., con lo que se obtiene la monometilamida del ácido fenilmaleico, y reduciendo el doble enlace alifático presente en la citada monometilamida del ácido fenilmaleico y calefacción de la monometilamida del ácido fenilsuccínico resultante a una temperatura superior a 100° C.

25



228276

Para llevar a cabo la reacción entre el anhídrido fenilmaleico y la metilamina se emplea por lo menos un equivalente de metilamina. Si se emplea un equivalente de metilamina, el producto intermedio es la monometilamida del ácido fenilmaleico, mientras que si se emplea más de un equivalente de metilamina el producto intermedio es o bien una mezcla del ácido antes mencionado y la sal de metilamina o la sal de metilamina del ácido antes mencionado. La naturaleza exacta del producto intermedio no es decisiva, puesto que en la mayoría de los casos ni se aísla ni se purifica de ninguna manera antes de iniciar la próxima fase del proceso. Para mayor sencillez, se nombra aquí el producto intermedio como "mono-metilamida del ácido fenilmaleico", entendiéndose que esta expresión incluye también la sal de metilamina y una mezcla de la sal de metilamina y el ácido libre, así como el propio ácido libre.

El método preferido de llevar a cabo la reacción es utilizar por lo menos dos equivalentes de metilamina por cada equivalente de ácido fenilmaleico. Según se indicó antes, la reacción debe llevarse a cabo a una temperatura por debajo de 45° C. Desde el punto de vista del rendimiento y de evitar reacciones secundarias, es preferible emplear una temperatura entre 0 y 30° C. La reacción puede llevarse a cabo en agua, en un disolvente orgánico o una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible con agua. Entre los disolventes apropiados, aparte del agua, se incluyen los alcoholes alifáticos

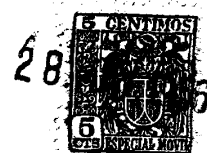


28

228276

inferiores, como el metanol, etanol, e isopropanol, éteres
cíclicos como el dioxano, esterés como el acetato de etilo,
mezclas acuosas de las sustancias anteriores y similares.
El disolvente preferido, especialmente cuando se emplean
5 por lo menos dos equivalentes de metilamina, es el agua,
porque es desde luego el más barato. La reacción tiene
lugar rápidamente y generalmente es completa en pocos mi-
nutos.

La segunda fase del proceso, esto es, la
10 reducción del doble enlace alifático en la monometilami-
da del ácido fenilmaleico, se lleva a cabo preferentemen-
te utilizando hidrógeno gaseoso y un catalizador de hi-
drogenación metálico. En el método preferido de llevar
a cabo el proceso, la mono-metilamida del ácido fenilma-
15 leico no se aísla después de determinar la primera fase
del proceso y la mezcla de reacción se utiliza directa-
mente en la fase de reducción. Si se ha aislado el produc-
to intermedio, la reducción puede llevarse a cabo en agua,
alcoholes alifáticos inferiores, esterés de ácidos alifá-
20 ticos inferiores, éteres cíclicos o mezclas acuosas de
los mismos. Si el producto intermedio es la sal de me-
tilamina, el disolvente preferido es agua, mientras que
si es el ácido libre, el disolvente preferido es una mez-
cla de agua y un alcohol. Como catalizadores de hidroge-
25 nación dan especialmente buenos resultados el níquel de
Raney y los catalizadores de metales nobles, como el óxi-
do de platino. La hidrogenación puede llevarse a cabo a



228276

temperaturas entre 15 y 100° C. La presión del hidrógeno gaseoso no es particularmente decisiva y puede ser una cualquiera desde una a 100 atmósferas o más. Se obtienen buenos resultados con presiones de hidrógeno de unas 2 1/2 a 6 atmósferas y por consiguiente no hay necesidad de emplear mayores presiones.

La tercera fase del proceso, esto es, la ciclación del producto de reducción (la monometilamida del ácido fenilsuccínico, una mezcla del citado ácido y la sal de metilamina, o la sal de metilamina del citado ácido) a la N-metil- α -fenilsuccinimida deseada se efectúa por calefacción del compuesto monometilamídico a una temperatura por encima de 100° C. La temperatura preferida para la reacción está entre 120 y 190° C. Esta fase del proceso se lleva a cabo en la forma más conveniente separando el catalizador de hidrogenación de la mezcla de reacción obtenida en la segunda fase del proceso, destilación de disolventes de la mezcla de reacción y calefacción del compuesto monometil-amídico resultante. Esta calefacción puede llevarse a cabo en ausencia de disolvente o, si se desea, en un disolvente que tenga punto de ebullición por encima de 100° C.

El invento se aclarará por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.

4 g de anhídrido fenilmaleico se disuelven en 75 c.c. de agua fría que contenga 8 c.c. de me-



28 MA 6

228276

tilamina al 40%. Tan pronto como la solución es completa se añaden 0,5 g de catalizador de hidrogenación de níquel Raney y la mezcla se agita en una vasija cerrada con hidrógeno gaseoso a una presión de 3,4 Kg/cm² hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El recipiente se abre y el catalizador de hidrogenación se separa de la solución por filtración. El filtrado claro se evapora a sequedad y el residuo se calienta hasta que la temperatura interna de la masa alcanza unos 180° C. El residuo se enfría y se recoge y cristaliza en etanol del 80%, obteniendo 3,7 g de N-metil- α -fenilsuccinimida; p.f. -70-72° C. El rendimiento es 85% del teórico.

Ejemplo 2

4 g de anhídrido fenilmaleico se añaden a 60 c.c. de agua fría que contenga hielo y 7 c.c. de metilamina acuosa al 40%. La suspensión se agita hasta que la solución es completa y se añaden entonces 100 mg de catalizador de hidrogenación de óxido de platino. La mezcla se agita con hidrógeno gaseoso en un recipiente cerrado a una presión de 3,15 Kg/cm² hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El recipiente se abre y el catalizador de hidrogenación se separa por filtración. El filtrado se evapora a sequedad y el residuo se calienta hasta que la temperatura de la masa alcanza unos 180°C. El residuo se enfría, se disuelve en 8 c.c. de etanol caliente y la solución se decolora con carbón. Se separa el carbón, se añaden 4 c.c. de agua caliente al filtrado y la solución



228276

se enfría. La N-metil- α -fenilsuccinimida deseada se recoge y seca; rendimiento 3,5 g o sea 81% del teórico; p.f.=70-72° C.

5 El anhídrido fenilmaleico utilizado como materia prima en la práctica del invento puede prepararse económica y fácilmente por reacción entre el anhídrido maleico, benceno y cloro en presencia de luz ultravioleta.

10 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 2 de Mayo de 1955, bajo el Núm. 505.511, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- O - N O T A - O -

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

20 1.º - Procedimiento para la producción de N-metil- α -fenilsuccinimida que comprende la reacción de anhídrido fenilmaleico con un equivalente por lo menos de metilamina a temperatura inferior a unos 45° C.,

28



228276

reducción del doble enlace alifático en la monometilamida del ácido fenilmaleico así obtenida y calefacción del producto de reducción resultante a una temperatura por encima de 100° C.

5 2º. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción entre la metilamina y el anhídrido fenilmaleico se lleva a cabo a una temperatura entre 0 y 30° C y el producto de reacción se somete sin aislamiento a la reducción con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación.

10 3º. - Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones precedentes en el que el producto de reducción se calienta a una temperatura entre 120 y 190° C.

15 4º. - Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que se emplean dos o más equivalentes de metilamina y la reacción inicial se lleva a cabo en solución acuosa.

20 5º. - Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la fase de reducción se lleva a cabo utilizando hidrógeno acuoso con un catalizador de hidrogenación de níquel Raney o de un metal noble.

25 6º. - Procedimiento para la producción de N-metil- α -fenilsuccinimida.

Tal y como se ha descrito en la Memoria

28



228276

que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ocho hojas y la presente, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 MAY. 1956

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.

DG/.