

AÑO 1958

Expediente núm. _____



241492

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

241492

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por **VEINTE** años, en España

a favor de

OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, de nacionalidad
norteamericana domiciliado en 400 Park Avenue, Nueva
York, N.Y., Estados Unidos de América

por:

UN METODO DE PREPARAR ESTERES DEL ACIDO CARBAMICO"

Nº 7306

Agente Sr. ELZABURO

- 1 JUL 1958

P.- 16.930.
US. Ser. Núm. 654988
Rehecha I



JUL 1958

241492

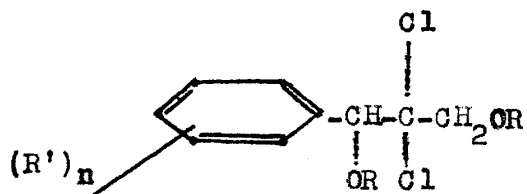
MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en 460 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN METODO DE PREPARAR ESTERES DEL ACIDO CARBAMICO".

Esta invención se refiere a nuevos esteres de ácido carbámico y más particularmente a los monocarbamatos y dicarbamatos de 2,2-dicloro-1-aril-1,3-propanodíoles.

5 Los compuestos de esta invención pueden representarse por la fórmula



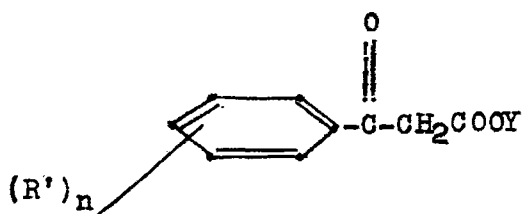
10 en la que un R es carbamilo y el otro R es hidrógeno o carbamilo; R' está seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo de bajo peso molecular, alcoxilo de bajo peso molecu-

241492



lar, halógeno y trifluorometilo, y n es un número entero positivo menor de 3. Estos compuestos poseen propiedades excepcionales de actividad depresora de la médula espinal y, por tanto, pueden utilizarse como relajadores musculares para condiciones espasmódicas. Para aplicaciones de esta índole se formulan en tabletas, cápsulas o elixires y se administran por vía oral.

Los compuestos de esta invención se preparan por el procedimiento de esta invención que abarca una serie de operaciones. Para preparar los 2,2-dicloro-1-aryl-1,3-propanodiolos libres, cuyo método de fabricación no se ha publicado hasta ahora, se trata un ester de un ácido aroil acético de la fórmula



en donde Y es un radical orgánico, tal como un alquilo de peso molecular bajo (por ejemplo metilo o etilo, y R' y n tienen la misma significación que antes, con un agente de cloración, tal como un cloruro de sulfurilo, para dar el correspondiente ester de un ácido aroil dicloro acético. Esta reacción se efectúa del modo más conveniente en medio anhidro, a una temperatura elevada (por ejemplo, comprendida entre los límites de 80°C. y 90°C., aproximadamente), empleando una cantidad equimolecular de cloruro de sulfurilo. El cetoester, así formado, se reduce después a alcohol divalente por reacción con un agente hidrogenante, tal como hidruro de aluminio y litio. Esta segunda reacción se realiza del modo más favorable a una temperatura elevada (por ejemplo a temperatura de reflujo) en un disolvente orgánico anhidro (por ejemplo eter).

Entre los materiales de partida adecuados para esta serie

24 14 92



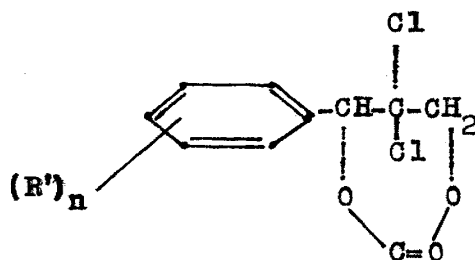
de reacciones pueden mencionarse los esteres (por ejemplo, es-
teres etílicos) de ácido benzoilacético; ácidos benzoilacéticos
(con alquilo de bajo peso molecular) (por ejemplo ácido m-toluil-
acético, ácido o,p,-xiloilacético, ácido p-terc-butyl-benzoil-
5 acético y ácido p-etilbenzoilacético); ácidos benzoilacéticos
(con alcoxilo de bajo peso molecular) (por ejemplo ácido p-ani-
soilacético, ácido p-etoxibenzoilacético, y ácido o,o-dimetoxi-
benzoilacético); ácidos halobenzoilacéticos (por ejemplo ácido
p-clorobenzoilacético, ácido o-clorobenzoilacético y ácido p-
10 bromobenzoilacético), y ácidos trifluorometilbenzoilacéticos.

En la mayoría de los casos, estos materiales de partida son co-
nocidos. En los casos en que son nuevos, pueden prepararse con-
densando el ester de ácido benzoico R'-sustituído que se desee,
con un ester de ácido acético, empleando como catalizador una sus-
15 tancia básica, tal como etóxido de sodio. Estos compuestos pue-
den prepararse también por condensación de un haluro de benzoil-
lo R'-sustituído con un ester de ácido acetoacético, e hidroliz-
ando en medio alcalino el aroilacetoacetato resultante.

Los 1,3-dioles libres pueden convertirse luego en los co-
20 rrespondientes esteres carbamato, reaccionando directamente con
fosgeno, por ejemplo, en presencia de una base aceptora de áci-
do, tal como antipirina, y tratando con amoniaco líquido o acuo-
so. Sin embargo, el proceso preferido abarca dos operaciones
en las cuales el 1,3-diol libre se hace reaccionar primeramen-
25 te con fosgeno para formar el ester de ácido 1,3-cíclico carbó-
nico, compuesto que puede representarse por la fórmula



241492



II

5

donde R' y n tienen la significación dada arriba. El carbonato cíclico se trata luego con amoniaco (acuoso o líquido) para formar el ester de ácido carbámico del diol de que se ha partido. La reacción se lleva a cabo, preferiblemente, en frío, empleando amoniaco líquido como reaccionante. La naturaleza del carbamato formado dependerá de la cantidad y del método de adición de los reaccionantes. Así, por ejemplo, si se añade un mol de fosgeno a un mol del diol, se forma un carbonato cíclico, que, después de tratar con amoniaco líquido o acuoso, da un 3-monocarbamato como producto principal; mientras que, si se agrega un mol de diol a 2 o más moles de una solución de fosgeno, entonces el bis-1,3-cloro carbonato aislado da, después de tratar con amoniaco líquido o acuoso, un 1,3-dicarbamato como producto principal.

20

El procedimiento de esta invención se ilustra por los siguientes ejemplos (todas las temperaturas se refieren a grados centígrados).

Ejemplo 1

3-monocarbamato de 2,2-dicloro-1-fenil-1,3-propanodiol

25

(a) Ester etílico del ácido benzoildicloroacético

Se añade gota a gota, agitando, 135 gr. (1 mol) de cloruro de sulfurilo sobre 96 gr. (0,5 moles) de benzoilacetato de etilo, a lo largo de un periodo de 30 minutos, a 25-30°C. La mezcla de reacción se agita después a la temperatura ambiente

241492



durante una hora y finalmente se calienta a 80-90 hasta que cesa el desprendimiento de ácido clorhídrico, lo cual requiere unas 3 horas generalmente. Después de dejar en reposo durante la noche, se recoge la mezcla de reacción en 300 mililitros de éter y la solución etérea se lava con 4 porciones de agua de 100 ml., 4 porciones de solución saturada de bicarbonato sódico al 2%, de 100 ml., y finalmente con una porción de agua de 2 x 100 ml. Al llegar a este punto los líquidos de lavado son neutros. Se seca la capa etérea, se filtra y se destila el éter. El residuo se destila in vacuo dando aproximadamente 114 gr. (87 %) del producto deseado que hierve entre unos 109 y 112°C. a 0,3 mm.

n_D^{19} 1,5338

Calculado $C_{11}H_{10}Cl_2O_3$: Cl, 27,17. Encontrado:

15

Cl, 27,05.

(b) 2,2-dicloro-1-fenil-1,3-propanodiol

Se agrega gota a gota, agitando, una solución de 104,5 gr. (0,40 moles) de éster etílico del ácido benzoildicloroacético en 600 ml. de éter anhidro, sobre una solución de 18,5 gr. (0,48 moles) de hidruro de aluminio y litio en 1500 ml. de éter anhidro, a una velocidad tal que se mantenga un reflujo suave mientras dura la adición. Se agita la mezcla durante 2 horas, se enfría en un baño de hielo y se descompone añadiendo con precaución 100 ml. de éter húmedo y después 150 ml. de agua para descomponer el exceso de hidruro de aluminio y litio. Se agrega gota a gota una solución fría de ácido sulfúrico al 10% (1500 ml.) a lo largo de un período de 2 horas. Se separa la solución etérea y se lava tres veces con 200 ml. de solución saturada de cloruro sódico y dos veces con 200 ml. de agua. La capa etérea se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se



195

241492

separa el eter por destilación. El residuo se purifica por recristalización de 300 ml. de benceno, resultando aproximadamente 53 gr. (60%) del material que se busca, que funde entre 107 y 108°C., aproximadamente.

5 Calculado para $C_9H_{10}Cl_2O_2$: C, 48,89; H 4,56; Cl, 32,07.
 Encontrado: C, 49,19; H 4,64; Cl, 31,63.

(c) Ciclocarbonato de 2,2-dicloro-1-fenil-1,3-propanodiol

Una solución enfriada de 20 gr. de fosgeno en 200 ml. de tolueno, se agrega, mientras se agita, sobre una solución enfriada de 44 gr. de 2,2-dicloro-1-fenil-1,3-propanodiol y 76 gr. de antipirina en 300 ml. de cloroformo. Después de dejar en reposo durante la noche, se recoge el sólido que se separa y se pone en suspensión en 600 ml. de agua, se agita y se filtra. Este material se recristaliza de una mezcla de acetona y agua, con lo cual se obtienen aproximadamente 27 gr. del material con punto de fusión aproximado 163-164°.

(d) 3-carbamato de 2,2-dicloro-1-fenil-1,3-propanodiol

Se enfría en un baño de acetona-hielo seco, durante 6 horas, una mezcla de 27 gramos del carbonato cíclico obtenido según se describe en el apartado c, y 60 ml. de amoniaco líquido, y se deja luego calentar lentamente y evaporar durante la noche. El residuo se recristaliza de alcohol acuoso al 50%, obteniéndose unos 18 gramos del ester monocarbamato que funde aproximadamente entre 121 y 123°. Se obtiene una pequeña cantidad del isómero 1-carbonato (con punto de fusión 101-103, aproximadamente) cuando se concentra el filtrado.

Ejemplo 2

1,3-dicarbamato de 2,2-dicloro-1-fenil-1,3-propanodiol

Se agrega gota a gota una solución fría de 41,8 gr. de antipirina y 23 gr. de 2,2-dicloro-1-fenil-1,3-propanodiol en



241492

- 1

120 ml. de cloroformo, sobre 21,6 gr. de fosgeno en 130 ml. de tolueno a -10°C . Después de dejar en reposo durante la noche, se filtra el clorhidrato de antipirina y algo de carbonato cíclico, y se concentra el filtrado para eliminar el cloroformo y el tolueno. Se trata el residuo con 25 gr. de amoníaco líquido en frío, agitando durante 5 horas y luego se deja calentar lentamente para eliminar el exceso de amoníaco. El residuo se recristaliza de alcohol acuoso dando aproximadamente 9 gr. de un producto cristalino blanco que funde entre $136-138^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 3

3-monocarbamato de 2,2-dicloro-1-p-etoxifenil-1,3-propanodiol

(a) Ester etílico del ácido p-etoxibenzoildicloroacético

Se agrega gota a gota mientras se agita, 67 gr. (0,5 moles) de cloruro de sulfurilo, sobre 39 gr. (0,25 moles) de acetato de p-etoxibenzoil-etilo en un periodo de 10 minutos, a $25-30^{\circ}\text{C}$. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1 hora, se calienta la mezcla de reacción a $80-90^{\circ}$ y se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. Después de dejar en reposo durante la noche, se extrae la mezcla con 2 x 200 ml. de éter y las soluciones etéreas reunidas se lavan con agua y solución de NaHCO_3 al 2%, según se describe en el ejemplo 1, sección a. Se seca la capa etérea, se filtra y se destila el éter. El residuo se destila obteniéndose unos 61 grs. de producto.

(b) 2,2-dicloro-3-p-etoxifenil-1,3-propanodiol

Se agrega gota a gota, mientras se agita, una solución de 47,2 gr. (0,20 moles) de ester etílico del ácido p-etoxibenzoildicloroacético en 300 ml. de éter anhidro, sobre una solución de 9,25 gr. (0,24 moles) de hidruro de aluminio y litio en



24 14 92

700 ml. de eter anhidro, a una velocidad tal que se mantenga un reflujo suave durante toda la adición. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se sigue tratando como se ha descrito en el Ejemplo 1, apartado b, dando 30 gr. aproximadamente de producto.

(c) Ciclocarbonato de 2,2-dicloro-1-p-etoxifenil-1,3-propanodiol.

Una solución enfriada de 9,9 gr. de fosgeno en 150 ml. de tolueno, se agrega, agitando, sobre una solución enfriada de 26,5 gr. de 2,2-dicloro-1-p-etoxifenil-1,3-propanodiol y 37 gr. de antipirina en 150 ml. de cloroformo. Después de dejar en reposo durante la noche, se recoge el sólido que se separa, se pone en suspensión en 400 ml. de agua, se agita y se filtra. Se seca el sólido y se recristaliza de una solución acetona-agua dando unos 15 gr. de producto.

(d) 3-carbamato de 2,2-dicloro-1-p-etoxifenil-1,3-propanodiol

Se enfría en un baño de acetona-hielo seco, durante 6 horas, una mezcla de 14 gr. del carbonato cíclico obtenido en el apartado c y 30 ml. de amoníaco líquido, y se deja luego calentar lentamente para que se evapore el exceso de amoníaco. El residuo se recristaliza de benceno dando unos 10 gr. de un producto cristalino blanco.

Ejemplo 4

25 3-carbamato de 2,2-dicloro-p-terc-butilfenil-1,3-propanodiol

(a) p-terc-butilbenzoilacetato de etilo.

Una mezcla de 195 gr. (1,5 moles) de acetoacetato de etilo y 34,5 gr. de sodio en 3 litros de benceno se calienta a reflujo durante 20 horas. Se enfría la mezcla y se añaden 335 gr. (1,7 moles) de cloruro de p-terc-butilbenzoilo durante un perio-

241492¹



do de 2 horas y luego se calienta a reflujo durante 6 horas, se
enfria por adición de hielo y se agita. Se separa la capa ben-
cénica, se lava con solución de bicarbonato sódico al 5% y lue-
go se seca. Se separa el benceno por destilación y el residuo
5 da unos 202 gr. de p-terc-butylbenzoilacetato de etilo.

Se agregan 62 gr. (0,25 moles) de este material a una so-
lución de 32 gr. de cloruro amónico en 150 ml. de agua a 40° y
se mantiene a esta temperatura durante 15 minutos y luego se
enfria rápidamente. La solución se extrae con 200 ml. de éter
10 y los extractos se secan. Después de separar el éter por des-
tilación, se destila el residuo in vacuo, resultando p-terc-bu-
til-benzoil acetato de etilo.

(b) Ester etílico del ácido p-terc-butyl-benzoildicloroacético

15 Siguiendo el procedimiento del apartado a del ejemplo 1,
pero sustituyendo el benzoilacetato de etilo por p-terc-butyl-
benzoilacetato de etilo, se obtiene ester etílico del ácido
p-terc-butyl-benzoil dicloroacético.

(c) 2,2-dicloro-1-(p-terc-butylfenil)-1,3-propanodiol

20 Siguiendo el procedimiento del apartado b del ejemplo 1,
pero sustituyendo el ester etílico del ácido benzoil dicloro-
acético por el ester etílico del ácido p-terc-butylbenzoil-
dicloroacético, se obtiene 2,2-dicloro-1-(p-terc-butylfenil)-
1,3-propanodiol.

25 (d) Ciclocarbonato de 2,2-dicloro-1-(p-terc.-butylfenil)-1,3-
propanodiol

Siguiendo el procedimiento del apartado c del ejemplo 1,
pero sustituyendo el 2,2-dicloro-1-fenil-1,3-propanodiol, por
2,2-dicloro-1-(p-terc.-butylfenil)-1,3-propanodiol, se obtiene
ciclocarbonato de 2,2-dicloro-1-(p-terc.-butylfenil)-1,3-propa-
30 nodiol.



(e) 3-carbamato de 2,2-dicloro-1-(p-terc.-butilfenil)-1,3-propanodiol

5 Siguiendo el procedimiento del apartado d del ejemplo 1, pero sustituyendo el ciclocarbonato empleado en el mismo por ciclocarbonato de 2,2-dicloro-1-(p-terc.-butilfenil)-1,3-propanodiol, se forma como producto principal 3-carbamato de 2,2-dicloro-1-(p-butilfenil)-1,3-propanodiol.

(f) 1,3-dicarbamato de 2,2-dicloro-1-(p-terc.-butilfenil)-1,3-propanodiol.

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, pero sustituyendo el 2,2-dicloro-1-fenil-1,3-propanodiol por 2,2-dicloro-1-(p-terc.-butilfenil)-1,3-propanodiol, se obtiene 1,3-dicarbamato de 2,2-dicloro-1-(p-terc.-butilfenil)-1,3-propanodiol.

15 Análogamente, sustituyendo el cloruro de p-terc.-butilbenzoilo por otros cloruros de benzoilo sustituidos, en el procedimiento del apartado a del ejemplo 4, y siguiendo después los procedimientos de los apartados b, c, d, e y f del ejemplo 4, se obtienen los correspondientes esteres de ácido carbámico. Así, por ejemplo, los cloruros de ácido del ácido m-toluico, del
20 ácido o,p-xiloico, del ácido p-metoxibenzoico, del ácido o,o-dimetoxibenzoico, del ácido p-clorobenzoico y del ácido p-trifluorometilbenzoico, dan los esteres del ácido 3-carbámico y los esteres del ácido 1,3-dicarbámico de 2,2-dicloro-1-m-tolil-1,3-propanodiol, 2,2-dicloro-1-o,p-xilil-1,3-propanodiol, 2,2-dicloro-p-anisil-1,3-propanodiol, 2,2-dicloro-o,o-dimetoxifenil-1,3-propanodiol, 2,2-dicloro-p-clorofenil-1,3-propanodiol y 2,2-dicloro-p-trifluorometilfenil-1,3-propanodiol, respectivamente.

La invención puede modificarse de otros modos dentro del alcance de las reivindicaciones que siguen.

30 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Es-



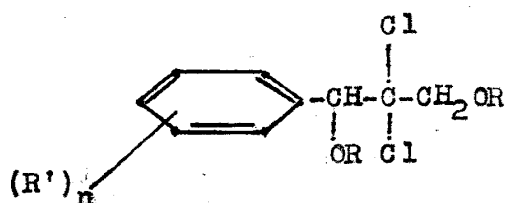
tados Unidos de América el 25 de Abril de 1.957, bajo el Número 654.988, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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

1º. Un método de preparar esteres del ácido carbámico, y en particular un monocarbamato o dicarbamato de 2,2-dicloro-1-aryl-1,3 propanodiol de la fórmula

10

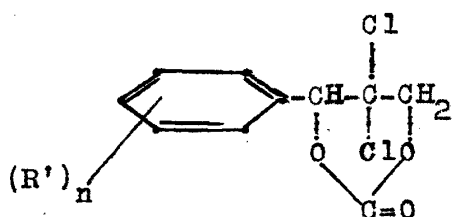


I

en donde un R es carbamilo y el otro R es hidrógeno o carbamilo.

15 R' es hidrógeno, un alquilo de bajo peso molecular, alcoxilo de bajo peso molecular, halógeno o trifluorometilo, y n es 0, 1 ó 2, caracterizado porque se hace reaccionar un ester de ácido ciclocarbónico de la fórmula

20



II

donde R' y n tienen la significación indicada arriba, con amoniaco, y se recupera el producto resultante.

25 2º. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción se realiza en frío y se emplea amoniaco líquido como fuente de amoniaco.

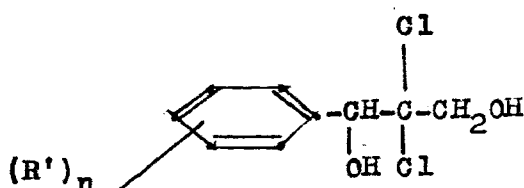
3º. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó la 2,

241492



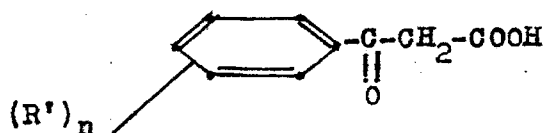
caracterizado por el hecho de que el producto reaccionante es 1,3-ciclocarbonato de 2,2-dicloro-1-fenil-1,3-propanodiol.

4°. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que el ester del ácido ciclicocarbónico se prepara haciendo reaccionar un diol de la fórmula



10 donde R' es hidrógeno, alquilo de peso molecular bajo, alcoxi-
lo de peso molecular bajo, halógeno y trifluorometilo y n es
0, 1 ó 2, con fosgeno.

5 15 5°. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, caracte-
terizado por el hecho de que el diol se prepara inicialmente
por interacción de un ester de un compuesto de la fórmula



20 donde R' y n tienen la misma significación de arriba, con un
agente de cloración, para formar el derivado ester de ácido
α, α -dicloroacético, y se trata este último compuesto con un
agente de hidrogenación.

25 6°. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, caracte-
terizado por el hecho de que el agente de cloración es cloruro
de sulfurilo y el agente de hidrogenación es hidruro de alumi-
nio y litio.

7°. Un método de preparar esteres del ácido carbámico.



241492

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

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

1 JUL 1958

Madrid

P. A.