





243 773

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DEL ACIDO CARBONICO", a favor de la firma suiza F. MOFFMANN-LA ROCHE & CIE. SOCIETE ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

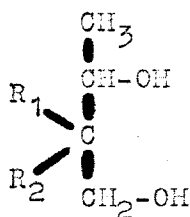
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a carbamatos de 1,3-butandiol, y más particularmente a monocarbamatos de 2-R<sub>1</sub>-2-R<sub>2</sub>-1,3-butanodiol. R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, en la fórmula anterior, representan cada uno metilo, etilo, propilo o alilo y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos poseen un total de 3 a 6 átomos de carbono.

Los compuestos de este invento pueden producirse tratando un 2,2-bisubstituido-1,3-butanodiol representado por la fórmula



243773



(I)

en la cual  $R_1$  y  $R_2$  representan cada uno un grupo metilo, etilo, propilo o alilo y  $R_1$  y  $R_2$  juntos poseen un total de 3 a 6 átomos de carbono,

5. con fosgeno en presencia de un agente aglutinador de ácidos tal como la trietilamina, la piridina o similares, a fin de obtener como intermediario una 5,5-bisubstituída—4-metil-2-m-dioxanona. Para esta reacción se emplean aproximadamente dos moles del agente aglutinador de ácidos por mol de fosgeno y de preferen-
10. cia el fosgeno se añade a una mezcla del 2,2-bisubstituído-1,3-butanodiol y el agente aglutinador de ácidos. Luego se desdobla la dioxanona con un exceso de amoníaco para obtener el deseado 1,3-butanodiol monocarbamato.

15. En otra alternativa, el 1,3-butanodiol de la fórmula I puede tratarse a la temperatura ambiente con proporciones molares de un halogenuro de carbamilo, de preferencia cloruro de carbamilo, para obtener el monocarbamato directamente.

20. Según otra modificación, se trata un 1,3-butanodiol de la fórmula I a temperatura ambiente con proporciones molares de un éster de ácido clorofórmico (cloropicrina), por ejemplo cloroformato de etilo, cloroformato de fenilo o similares, en presencia de un agente aglutinador de ácidos, y el producto de reacción esterificado se trata con un exceso de



243 773

amoníaco para obtener el producto deseado.

- Según otra ulterior modificación, se trata un 1,3-butanodiol de la fórmula I con fosgeno para obtener primeramente el monocloruro de carbonilo del butanodiol. Esta reacción se efectúa de preferencia en frío, a cosa de  $-10^{\circ}\text{C}$  por ejemplo, agregando el 1,3-butanodiol de la fórmula I a una mezcla de proporciones aproximadamente equimolares de fosgeno, por una parte, y de un agente aglutinador de ácidos, tal como la piridina, la quinolina, la dimetilánilina, la trietilamina y similares, por otra parte. Luego se reemplaza el átomo de clorina por un grupo amino mediante el tratamiento del cloruro de carbonilo con un exceso de amoníaco.

- Los productos de este invento son compuestos incoloros, sólidos u oleosos, que resultan de bastante fácilmente solubles a ligeramente solubles en agua, según el volumen de los substituyentes, y fácilmente solubles en los disolventes orgánicos usuales.

- Los compuestos de este invento son útiles como anticonvulsivantes y sedantes y pueden, por ejemplo, emplearse como sedantes psíquicos. Estas sustancias pueden administrarse en las formas farmacéuticas habituales, por ejemplo por vía bucal en forma de tabletas o pastillas.

- Los 1,3-butanodiolos de la fórmula I que se emplean como materiales iniciales pueden producirse, por ejemplo, reduciendo con hidruro de litio y aluminio un éster de ácido acetoacético alfa, alfa-bisubstituído, en el cual los substituyentes alfa corresponden a  $R_1$  y  $R_2$  de la definición anterior.

- Los ejemplos que se dan a continuación sirven para ilustrar el invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



243773

EJEMPLO 1.

- Se trataron con 202 g de trietilamina en 600 cc de benceno seco 146 g de 2-metil-2-n-propil-1,3-butanodiol (punto de ebullición, 127°/12 mm). Luego se trató la mezcla con una solución de 99 g de fosgeno en 800 cc de benceno, refrigerando al mismo tiempo con hielo. Después de añadir el fosgeno, se calentó la mezcla brevemente a 30° y se lavó dos veces la solución de benceno con un total de 500 cc de agua. Después de la evaporación, se destiló el benceno en vacío. La
- 5.
- 10.
- 15.
- 4,5-dimetil-5-n-propil-2-m-dioxanona (punto de ebullición, 171°/12 mm) que así se obtuvo fue mezclada con una solución al 20% de amoníaco en etanol y se la dejó reposar a la temperatura ambiente durante varias horas. El producto, monocarbamato de 2-metil-2-n-propil-1,3-butanodiol, fue recristalizado del agua y fundía a 99-100°.

El 2-metil-2-n-propil-1,3-butanodiol empleado en el ejemplo que acabamos de dar se preparó como sigue:

- Se añadieron 125 g de bromuro de alilo a 130 g de acetoacetato de etilo y se hizo reaccionar la mezcla con 500 cc de hidróxido sódico 2n en presencia de 0,5 g de polvo de cobre. Se formó acetoacetato de etil-alfa-alilo (punto de ebullición, 92-94°/12 mm; rendimiento, 90%).
- 20.

- Se agregaron 170 g de acetoacetato de etil-alfa-alilo a una solución de 23,5 g de sodio en 800 cc de etanol absoluto. Se introdujeron a 35° 110 g de bromuro de metilo, y se formó así etil alfa-alil-alfa-metil-acetoacetato (punto de ebullición, 98-101°/11 mm; rendimiento, 90%).
- 25.

- Se redujeron 150 g de etil alfa-alil-alfa-metil-acetoacetato en 500 cc de etanol al 96% por medio de hidrógeno, en presencia de 0,1 g de fango de paladio como catalizador, obteniéndose así alfa-metil-alfa-n-propil-acetoacetato de eti-
- 30.



43773

lo (punto de ebullición, 97-98°/12 mm; rendimiento, 95%).

5. Se agregó, agitando, una solución de 186 g de alfa-metil-alfa-n-propil-acetoacetato de etilo en 200 cc de éter dietílico seco a una solución de 39 g de hidruro de litio y aluminio en 700 cc de éter dietílico. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas y se diluyó con agua. Luego se expulsó el disolvente orgánico y se destiló el residuo a 12 mm. Hg. Se obtuvo 2-metil-2-n-propil-1,3-butanodiol (punto de ebullición, 127°/12 mm; rendimiento, 80%).

10. EJEMPLO 2.

- 174 g de 2,2-di-n-propil-1,3-butanodiol (punto de ebullición, 147°/12 mm) se disolvieron en 800 cc de éter seco y se trataron con 158 g de piridina. Se agregó luego a esta solución una solución de 99 g de fosgeno en 800 cc de éter. Se extrajo, por lavado con agua, el clorhidrato de piridina precipitado. Se evaporó la solución de éter y se destiló el residuo en vacío de agua. La 5,5-di-n-propil-4-metil-2-m-dioxanona (punto de ebullición, 192°/12 mm) así obtenida fue tratada con 700 cc de una solución, al 10% aproximadamente, de amoníaco en metanol, para obtener monocarbonato de 2,2-di-n-propil-1,3-butanodiol, de punto de fusión 90°.

El 2,2-di-n-propil-1,3-butanodiol empleado en este ejemplo se preparó de la manera siguiente:

- 1000 cc de hidróxido sódico 2n se agregaron, en presencia de 0,75 g de polvo de cobre, a una mezcla de 130 g de etil-acetoacetato y 250 g de bromuro de alilo. Se retiró el catalizador y se extrajo el residuo con éter dietílico, destilándolo en el vacío después de separado el disolvente, con lo que se obtuvo dialil-acetoacetato de etilo (zona de ebullición 115-117°/11 mm; rendimiento 85%).



243773

160 g de dialil-acetoacetato de etilo se redujeron en 500 cc de etanol de 96,5 por medio de hidrógeno, en presencia de 1,5 g de negro mineral paladizado (5% de paladio). La reducción dio di-n-propil-acetoacetato de etilo (punto de ebullición, 117-120°/14 mm; rendimiento cuantitativo).

5.

A una solución de 39 g de hidruro de litio y aluminio en 700 cc de éter dietílico seco se agregó, removiendo al mismo tiempo, una solución de 216 g de di-n-propil-acetoacetato de etilo en 200 cc de éter. Después de someter la mezcla al reflujo durante 14 horas, se añadió agua y se evaporó el éter. El residuo fue destilado en vacío y dio 2,2-di-n-propil-1,3-butanodiol (punto de ebullición, 147°/12 mm).

10.

### EJEMPLO 3.

172 g de 2,2-dialil-1,3-butanodiol (punto de ebullición, 142°/10 mm) fueron disueltos en 700 cc de tolueno, tratados con 158 g de piridina y luego con una solución de 99 g de fosgeno en 900 cc de tolueno. Se lavó la mezcla con agua, se la evaporó y se la destiló en el vacío. La 5,5-dialil-4-metil-2-m-dioxanona (punto de ebullición, 194°/12 mm) así obtenida fue tratada con 500 cc de una solución al 20% de amoníaco en etanol. El producto, monocarbamato de 2,2-dialil-1,3-butanodiol, se recristalizó del agua y presentó un punto de fusión de 99°.

15.

20.

El 2,2-dialil-1,3-butanodiol monocarbamato se redujo en metanol con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio para obtener el mismo producto que en el Ejemplo 2.

25.

El diol inicial se preparó de la siguiente manera:

A una solución de 39 g de hidruro de litio y aluminio en 700 cc de éter dietílico seco se agregó, removiendo al mismo tiempo, una solución de 210 g de dialil-acetoacetato

30.



243773

- de etilo (véase el Ejemplo 2) en 200 cc de éter dietílico seco. La mezcla se sometió al reflujo durante 16 horas y se diluyó con agua. Luego se eliminó el disolvente orgánico y se destiló el residuo en el vacío. Se obtuvo 2,2-dialil-1,3-butanodiol (punto de ebullición,  $142^{\circ}/10$  mm; rendimiento, 80%).
- 5.

E J E M P L O 4.

- Se disolvieron en 700 cc de tolueno 146 g de 2,2-dietil-1,3-butanodiol (punto de ebullición,  $130^{\circ}/12$  mm) y 202 g de trietilamina. Se trató la solución con 99 g de fosgeno en 500 cc de tolueno y se lavó con agua. La 5,5-dietil-4-metil-2-m-dioxanona (punto de ebullición,  $178^{\circ}/12$  mm) así obtenida se trató a  $20^{\circ}$  con 200 cc de amoníaco al 100% durante varias horas. El producto, monocarbamato de 2,2-dietil-1,3-butanodiol, fue cristalizado del agua y presentó un punto de fusión de  $100^{\circ}$ .
- 10.
- 15.

- El 2,2-dietil-1,3-butanodiol empleado en este Ejemplo y en los siguientes se preparó añadiendo una solución de 186 g de alfa, alfa-dietil-acetoacetato de etilo en 200 cc de éter dietílico seco a una solución removida de 39 g de hidruro de litio y aluminio en 700 cc de éter seco. Después de una sesión de reflujo de 14 horas, se agregó agua. A continuación se evaporó el disolvente y se destiló el residuo en el vacío. Se obtuvo 2,2-dietil-1,3-butanodiol (punto de ebullición,  $130^{\circ}/12$  mm; rendimiento, 80%).
- 20.

25. E J E M P L O 5.

- Removiendo y enfriando, se añadieron 101 g de trietilamina a una solución refrigerada ( $-10^{\circ}$ ) de 99 g de fosgeno en 400 cc de éter seco. A esta mezcla se agregaron, refrigerando, 146 g de 2,2-dietil-1,3-butanodiol. Después de dejar reposar por espacio de 4 horas, se trató la mezcla con
- 30.



243773

- un exceso de amoníaco seco al mismo tiempo que se refrigeraba intensamente. Se removi6 la mezcla durante 2 horas y luego se la lav6 con agua. La soluci6n de 6ter fue secada y concentrada. El producto, monocarbamato de 2,2-dietil-1,3-butanodiol, se precipit6 en forma de cristales incoloros. Despu6s de recristalizar del agua, el compuesto fundi6 a 100°.
- 5.

EJEMPLO 6.

- 146 g de 2,2-dietil-1,3-butanodiol se disolvieron en 6ter seco a 0° y se trataron con una soluci6n de 80 g de cloruro de carbamilo en 400 cc de 6ter seco. Despu6s de concentrar la soluci6n, precipitose monocarbamato de 2,2-dietil-1,3-butanodiol en forma de cristales incoloros. El compuesto se recristaliz6 del agua y present6 un punto de fusi6n de 100°.
- 10.

EJEMPLO 7.

- 146 g de 2,2-dietil-1,3-butanodiol se trataron con 145 g de cloroformato de fenilo y 188 g de fenil-dimetil-pirazolona en 800 cc de benceno, para obtener fenilformato de 2,2-dietil-1,3-butanodiol. El compuesto 6ltimamente citado se trat6 con un exceso de amoníaco en soluci6n de 6ter a temperatura ambiente, para obtener monocarbamato de 2,2-dietil-1,3-butanodiol de punto de fusi6n 100°.
- 15.
- 20.

- La invenci6n, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realizaci6n que difieran en detalle de la indicada a titulo de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protecci6n que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos mäs adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 25.

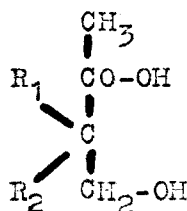


243 773

## N O T A

Descrito el invento, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza núm. 49.503 depositada en fecha 16 de agosto de 1.957.

5. 1. Procedimiento para la preparación de carbamatos de 1,3-butanodiolos bisubstituídos, caracterizado porque comprende la transformación de un butanodiol bisubstituído de la fórmula general



10. en la cual  $R_1$  y  $R_2$  representan cada uno un grupo metilo, etilo, propilo o alilo y  $R_1$  y  $R_2$  juntos poseen un total de 3 a 6 átomos de carbono,

en el monocarbamato correspondiente.

15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, el cual comprende tratar un 2,2-bisubstituído-1,3-butanodiol primeramente con fosgeno y luego con amoníaco.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, el cual comprende tratar 2,2-bisubstituído-1,3-butanodiol primeramente con fosgeno y luego con amoníaco.

20. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, el cual comprende tratar 2,2-bisubstituído-1,3-butanodiol con



243773

fosgeno en presencia de un agente aglutinador de ácidos, empleando aproximadamente dos moles de agente aglutinador de ácidos por mol de fosgeno, y desdoblado la 5,5-bisubstituida-4-metil-2-m-dioxanona así formada con amoníaco, para obtener el deseado monocarbamato de 2,2-bisubstituido-1,3-butanodiol.

5.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, el cual comprende tratar un 2,2-bisubstituido-1,3-butanodiol con fosgeno, a baja temperatura y en presencia de un agente aglutinador de ácidos, empleando aproximadamente cantidades equimoleculares de fosgeno y agente aglutinador de ácidos, y transformar el resultante cloruro de monocarbonilo del butanodiol en el monocarbamato correspondiente por medio de amoníaco.

10.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, el cual comprende tratar un 2,2-bisubstituido-1,3-butanodiol con un halogenuro de carbamilo, de preferencia con la cantidad equimolar de cloruro de carbamilo,.

15.

6. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, el cual comprende la condensación de un 2,2-bisubstituido-1,3-butanodiol con un éster del ácido clorofórmico (cloropirina) y el tratamiento del producto de reacción esterificado resultante con amoníaco, a fin de obtener el correspondiente monocarbamato de 2,2-bisubstituido-1,3-butanodiol.

20.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, el cual comprende el empleo de cloroformato de fenilo.

25.

8. Procedimiento para la preparación de ésteres del ácido carbámico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, la cual consta de 10 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

30.

Madrid, a 14 de Agosto de 1.958.

P. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES  
P. P.

tr: sb  
m&m.